

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película  
AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película  
AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película  
AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película  
AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, branco, de 5 mm de diâmetro, com texto gravado. Um dos lados indica “BLU” e o outro lado indica “25”.

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, branco, de 6 mm de diâmetro, com texto gravado. Um dos lados indica “BLU” e o outro lado indica “50”.

#### AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, redondo, branco, de 9 mm de diâmetro, impresso com tinta azul "BLU" de um lado e "100" no outro.

#### AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, oval, branco, de 16 mm de comprimento e 8 mm de largura, impresso com tinta azul "BLU" de um lado e "200" no outro.

#### AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película, oval, branco, de 18 mm de comprimento e 9 mm de largura, impresso com tinta azul "BLU" de um lado e "300" no outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

#### Tumor estromal gastrointestinal (GIST) metastático ou irressecável

AYVAKYT é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com tumores estromais gastrointestinais (GIST, *gastrointestinal stromal tumours*) irressecáveis ou metastáticos, portadores da mutação D842V do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).

#### Mastocitose sistémica avançada (MSA)

AYVAKYT é indicado como monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica agressiva (MS agressiva), mastocitose sistémica associada a neoplasia hematológica (MS-ANHN) ou leucemia mastocitária (LM), após pelo menos uma terapêutica sistémica.

#### Mastocitose sistémica indolente (MSI)

AYVAKYT é indicado para o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica indolente (MSI), com sintomas moderados a graves, que estão inadequadamente controlados com tratamento sintomático (ver secção 5.1).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

A terapêutica deve ser iniciada por um profissional de saúde experiente no diagnóstico e tratamento de doenças para as quais o avapritinib é indicado (ver secção 4.1).

#### Posologia

##### *GIST irressecável ou metastático*

Para o tratamento de GIST, a dose inicial recomendada de avapritinib é de 300 mg por via oral uma vez por dia, de estômago vazio (ver Método de administração). O tratamento deve continuar até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A seleção do doente para o tratamento de GISTs irressecáveis ou metastáticos, portador da mutação PDGFRA D842V deve ser baseada num método validado por teste.

Deve ser evitada a utilização concomitante de avapritinib com inibidores da CYP3A fortes ou moderados. Se não puder ser evitada a utilização concomitante com um inibidor da CYP3A moderado, a dose inicial de avapritinib tem de ser reduzida de 300 mg para 100 mg por via oral uma vez por dia (ver secção 4.5).

### *Mastocitose sistêmica avançada*

Para o tratamento da MSA, a dose inicial recomendada de avapritinib é de 200 mg por via oral, uma vez por dia, de estômago vazio (ver Método de administração). Esta dose de 200 mg, uma vez por dia, constitui também a dose máxima recomendada que não pode ser excedida pelos doentes com MSA. O tratamento deve continuar até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

O tratamento com avapritinib não é recomendado em doentes com uma contagem de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  (ver Tabela 2 e secção 4.4).

Deve ser evitada a utilização concomitante de avapritinib com inibidores da CYP3A fortes ou moderados. Se não puder ser evitada a utilização concomitante com um inibidor da CYP3A moderado, a dose inicial de avapritinib tem de ser reduzida de 200 mg para 50 mg por via oral uma vez por dia (ver secção 4.5).

### *Mastocitose sistêmica indolente*

Para o tratamento da MSI, a dose recomendada de avapritinib é de 25 mg por via oral, uma vez por dia, de estômago vazio (ver Modo de administração). Esta dose de 25 mg, uma vez por dia, constitui também a dose máxima recomendada que não pode ser excedida pelos doentes com MSI. O tratamento da MSI deve continuar até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A utilização concomitante de avapritinib com inibidores da CYP3A fortes ou moderados tem de ser evitada (ver secção 4.5).

### Modificação da dose para reações adversas

Independentemente da indicação, pode ser considerada a interrupção do tratamento com ou sem redução da dose para controlar reações adversas com base na gravidade e apresentação clínica.

A dose deve ser ajustada conforme recomendado, com base na segurança e tolerabilidade.

As reduções e modificações da dose para reações adversas são recomendadas em doentes com GIST, MSA ou MSI e estão indicadas nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1. Reduções da dose recomendadas de AYVAKYT para reações adversas**

Redução da dose	GIST (dose inicial 300 mg)	MSA (dose inicial 200 mg)	MSI (dose inicial 25 mg)*
Primeira	200 mg uma vez por dia	100 mg uma vez por dia	25 mg uma vez por dia, em dias alternados
Segunda	100 mg uma vez por dia	50 mg uma vez por dia	-
Terceira	-	25 mg uma vez por dia	-

\* Os doentes com MSI com necessidade de redução da dose para menos de 25 mg, uma vez por dia, em dias alternados, têm de descontinuar o tratamento.

**Tabela 2. Modificações da dose recomendadas de AYVAKYT para reações adversas**

Reações adversas	Gravidade*	Modificação da dose
<b>Doentes com GIST, MSA ou MSI</b>		
<b>Hemorragia intracraniana</b> (ver secção 4.4.)	Todos os graus	Descontinuar permanentemente AYVAKYT.
<b>Efeitos cognitivos**</b> (ver secção 4.4.)	Grau 1	Continuar com a mesma dose, reduzir a dose ou interromper até melhoria para a situação basal ou resolução. Retomar com a mesma dose ou com uma dose reduzida.

<b>Reações adversas</b>	<b>Gravidade*</b>	<b>Modificação da dose</b>
	Grau 2 ou Grau 3	Interromper a terapêutica até melhoria para a situação basal, Grau 1 ou resolução. Retomar com a mesma dose ou com uma dose reduzida.
	Grau 4	Descontinuar permanentemente AYVAKYT.
<b>Outras reações adversas</b> (ver também secção 4.4 e secção 4.8)	Grau 3 ou Grau 4	Interromper a terapêutica até Grau 2 ou inferior. Retomar a mesma dose ou uma dose reduzida, caso se justifique.
<b>Doentes com MSA</b>		
<b>Trombocitopenia</b> (ver secção 4.4)	Inferior a $50 \times 10^9/l$	Interromper a terapêutica até a contagem de plaquetas ser $\geq 50 \times 10^9/l$ e retomar com uma dose reduzida (ver Tabela 1). Caso a contagem de plaquetas não seja recuperada acima de $50 \times 10^9/l$ , considerar terapêutica de apoio com plaquetas.

\* A gravidade das reações adversas classificadas pelos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) do Instituto Nacional do Cancro (NCI, *National Cancer Institute*) versão 4.03 e 5.0

\*\* As reações adversas com impacto nas atividades do quotidiano (ADL, *Activities of Daily Living*) para reações adversas de Grau 2 ou superior

### Doses esquecidas

Se falhar uma dose de avapritinib, o doente deverá compensar a dose em falta a menos que a dose programada seguinte seja no prazo de 8 horas (ver Método de administração). Se a dose não foi tomada pelo menos 8 horas antes da dose seguinte, então, a dose tem de ser omitida e o doente deve retomar o tratamento com a dose programada seguinte.

Se ocorrerem vômitos após a toma de uma dose de avapritinib, o doente não pode tomar uma dose adicional, mas continuar com a dose programada seguinte.

### Populações especiais

#### *Idosos*

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com 65 anos ou mais (ver secção 5.2). Os dados clínicos em doentes com MSI com idade igual ou superior a 75 anos são limitados (ver secção 5.1).

#### *Compromisso hepático*

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total dentro do limite superior normal [LSN] e aspartato aminotransferase (AST) > LSN ou bilirrubina total maior que 1 a 1,5 vezes o LSN e qualquer AST) e compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 vezes o LSN e qualquer AST). É recomendada uma dose inicial modificada de avapritinib para doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C). A dose inicial de avapritinib deve ser reduzida de 300 mg para 200 mg por via oral uma vez por dia para doentes com GIST, de 200 mg para 100 mg por via oral uma vez por dia para doentes com MSA e de

25 mg por via oral, uma vez por dia, para 25 mg por via oral, em dias alternados, para doentes com MSI (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é recomendado nenhum ajuste de dose para doentes com compromisso renal ligeiro e moderado (depuração da creatinina [CLcr] 30-89 ml/min estimada por Cockcroft-Gault). O avapritinib não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (CLcr 15-29 ml/min) ou doença renal terminal (CLcr < 15 ml/min), portanto a sua utilização em doentes com compromisso renal grave ou compromisso renal terminal não pode ser recomendada (ver secção 5.2).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de AYVAKYT em crianças entre os 0 e 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

AYVAKYT é para utilização por via oral.

Os comprimidos têm de ser tomados de estômago vazio pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após uma refeição (ver secção 5.2).

Os doentes têm de engolir os comprimidos inteiros com um copo de água.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hemorragias

O avapritinib foi associado a um aumento da incidência de reações adversas hemorrágicas, incluindo reações adversas graves tais como hemorragia gastrointestinal e hemorragia intracraniana, em doentes com GIST irressecável ou metastático e MSA. As reações adversas hemorrágicas gastrointestinais foram as reações adversas hemorrágicas mais frequentemente comunicadas durante o tratamento com avapritinib de doentes com GIST irressecável ou metastático, embora também tenham ocorrido hemorragias hepáticas e hemorragias do tumor em doentes com GIST (ver secção 4.8).

A vigilância de rotina relativa a reações adversas hemorrágicas em doentes com GIST ou MSA tem de incluir um exame físico. As contagens sanguíneas completas, incluindo plaquetas e parâmetros de coagulação, têm de ser monitorizadas em doentes com GIST ou MSA, especialmente nos doentes com doenças que predisponham para hemorragia, assim como nos doentes tratados com anticoagulantes (p. ex., varfarina e fenprocoumon) ou outros medicamentos concomitantes que aumentem o risco de hemorragia.

#### Hemorragias intracranianas

Ocorreram reações adversas de hemorragia intracraniana em doentes com GIST e MSA que receberam avapritinib.

Antes de iniciar avapritinib com qualquer dose, deve ser cuidadosamente considerado o risco de hemorragia intracraniana em doentes com potencial aumento do risco, incluindo aqueles com antecedentes de aneurisma vascular, hemorragia intracraniana, acidente vascular cerebral no ano anterior, utilização concomitante de anticoagulantes ou trombocitopenia.

Os doentes que apresentem sinais e sintomas neurológicos clinicamente relevantes (p. ex., cefaleia grave, problemas de visão, sonolência e/ou fraqueza focal) durante o tratamento com avapritinib têm

de interromper o tratamento com avapritinib e informar imediatamente o seu profissional de saúde. Pode ser realizada uma imagem do cérebro por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC) ao critério do médico com base na gravidade e na apresentação clínica.

Para doentes com hemorragia intracraniana observada durante o tratamento com avapritinib em qualquer indicação, independentemente do grau de gravidade, o avapritinib tem de ser permanentemente descontinuado (ver secção 4.2).

#### *GIST irressecável ou metastático*

Foram comunicadas reações adversas graves de hemorragia intracraniana em doentes com GIST irressecável ou metastático que receberam avapritinib (ver secção 4.8). O mecanismo exato é desconhecido.

Não existe experiência de estudos clínicos com utilização de avapritinib em doentes com metástases no cérebro.

#### *Mastocitose sistémica avançada*

Foram comunicadas reações adversas graves de hemorragia intracraniana em doentes com MSA que receberam avapritinib (ver secção 4.8). O mecanismo exato é desconhecido. A incidência de hemorragia intracraniana foi superior em doentes com contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  e em doentes com uma dose inicial de  $\geq 300$  mg.

Tendo isto em conta, tem de ser realizada uma contagem de plaquetas antes do início da terapêutica. O avapritinib não é recomendado em doentes com contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ . Após o início do tratamento, têm de ser realizadas contagens de plaquetas a cada 2 semanas durante as primeiras 8 semanas, independentemente da contagem de plaquetas inicial. Após 8 semanas de tratamento, as contagens de plaquetas devem ser monitorizadas a cada 2 semanas (ou mais frequentemente, conforme indicado clinicamente) se os valores forem inferiores a  $75 \times 10^9/l$ , a cada 4 semanas se os valores se encontrarem entre 75 e  $100 \times 10^9/l$ , e conforme clinicamente indicado se os valores forem superiores a  $100 \times 10^9/l$ .

As contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  devem ser geridas através da interrupção temporária do avapritinib. O apoio com terapêutica de plaquetas pode ser necessário, e a modificação da dose recomendada na Tabela 2 tem de ser seguida (ver secção 4.2). Em geral, a trombocitopenia observada nos estudos clínicos foi reversível através da redução ou interrupção do avapritinib. A dose máxima para doentes com MSA não pode exceder 200 mg uma vez por dia.

#### Efeitos cognitivos

Podem ocorrer efeitos cognitivos tais como problemas de memória, doença cognitiva, estado confusional e encefalopatia em doentes que recebem avapritinib (ver secção 4.8). O mecanismo dos efeitos cognitivos é desconhecido.

Recomenda-se que os doentes com GIST ou MSA sejam clinicamente monitorizados para despistar sinais e sintomas de acontecimentos cognitivos, tais como esquecimento novo ou aumentado, confusão e/ou dificuldade com o funcionamento cognitivo. Os doentes com GIST ou MSA têm de notificar imediatamente o seu profissional de saúde, caso sintam novos sintomas ou agravamento dos sintomas cognitivos.

Para doentes com GIST ou MSA com efeitos cognitivos observados e relacionados com o tratamento com avapritinib, tem de ser seguida a modificação da dose recomendada na Tabela 2 (ver secção 4.2). Em estudos clínicos realizados em doentes com GIST e MSA, reduções ou interrupções da dose melhoraram os efeitos cognitivos de Grau  $\geq 2$  comparados com nenhuma ação.

Em doentes com MSI, os efeitos cognitivos podem ser um dos sintomas da doença. Os doentes com MSI têm de informar o seu profissional de saúde caso tenham sintomas cognitivos novos ou agravamento dos sintomas cognitivos existentes.

### Retenção de líquidos

As ocorrências de retenção de líquidos, incluindo casos graves de edema localizado (facial, periorbital, edema periférico e/ou derrame pleural) ou edemas generalizados, foram reportadas com uma categoria de frequência de, no mínimo, frequentes, em doentes com GIST irressecável ou metastático a tomar avapritinib. Outros edemas localizados (edema laríngeo e/ou derrame pericárdico) foram notificados com pouca frequência (ver secção 4.8).

Foram observados edemas localizados (facial, periorbital, periférico, edema pulmonar, pericárdico e/ou derrame pleural) ou edemas generalizados e ascite com uma categoria de frequência de, no mínimo, frequentes, em doentes com MSA (ver secção 4.8). Outros edemas localizados (edema laríngeo) foram notificados com pouca frequência.

Por conseguinte, recomenda-se que os doentes com GIST ou MSA sejam avaliados para estas reações adversas, incluindo avaliação regular de peso e sintomas respiratórios. Um rápido aumento de peso inesperado ou sintomas respiratórios indicando retenção de líquidos têm de ser cuidadosamente investigados e deve ser realizado apoio clínico adequado e medidas terapêutica, tais como diuréticas. Para doentes com GIST ou MSA que apresentem ascite, recomenda-se a avaliação da etiologia da ascite.

Em doentes com MSI, foram reportados edemas localizados (periféricos, faciais) com uma categoria de frequência de, pelo menos, “frequente” (ver secção 4.8).

### Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes com GIST irressecável ou metastático e MSA tratados com avapritinib em estudos clínicos (ver secções 4.8 e 5.1). O prolongamento do intervalo QT pode causar um risco aumentado de arritmias ventriculares, incluindo torsade de pointes.

Avapritinib deve ser utilizado com precaução em doentes com GIST ou MSA com historial de prolongamento do intervalo QT ou em risco de prolongamento do intervalo QT (por ex., devido a medicamentos concomitantes, doença cardíaca pré-existente e/ou distúrbios eletrolíticos). A administração concomitante com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4 deve ser evitada, devido ao risco aumentado de reações adversas, incluindo prolongamento do intervalo QT e arritmias associadas (ver secção 4.5). Caso a utilização concomitante de inibidores moderados da CYP3A4 moderados não possa ser evitada, ver secção 4.2 para instruções relativas à modificação da dose.

Em doentes com GIST ou MSA, devem ser consideradas avaliações do intervalo QT por eletrocardiograma (ECG) se o avapritinib for tomado concomitantemente com medicamentos que possam prolongar o intervalo QT.

Em doentes com MSI, devem ser consideradas avaliações do intervalo QT por ECG, em particular nos doentes com fatores concomitantes que possam prolongar o QT (p. ex., idade, perturbações do ritmo cardíaco preexistentes, etc.).

### Doenças gastrointestinais

A diarreia, náuseas e vômitos foram as reações adversas gastrointestinais mais frequentemente reportadas em doentes com GIST irressecável ou metastático e MSA (ver secção 4.8). Os doentes com GIST ou MSA que apresentem diarreia, náuseas e vômitos devem ser avaliados de forma a excluir etiologias relacionadas com a doença. O apoio clínico para reações adversas gastrointestinais que exijam tratamento pode incluir medicamentos com propriedades antieméticas, antidiarreicas ou antiácidos.

O estado de hidratação dos doentes com GIST ou MSA que apresentaram reações adversas gastrointestinais tem de ser cuidadosamente monitorizado e tratado de acordo com a prática clínica padrão.

#### Testes laboratoriais

O tratamento com avapritinib em doentes com GIST irressecável ou metastático e MSA está associado a anemia, neutropenia e/ou trombocitopenia. Têm de ser realizadas regularmente contagens sanguíneas completas durante o tratamento com avapritinib em doentes com GIST ou MSA. Ver também hemorragias intracranianas acima nesta secção e na secção 4.8.

O tratamento com avapritinib em doentes com GIST irressecável ou metastático e MSA está associado a elevações na bilirrubina e transaminases hepáticas (ver secção 4.8). A função hepática (transaminases e bilirrubina) deve ser monitorizada regularmente em doentes com GIST ou MSA a receber avapritinib.

#### Inibidores e indutores da CYP3A4

Deve ser evitada a administração concomitante com inibidores fortes ou moderados da CYP3A, pois poderão aumentar a concentração plasmática de avapritinib (ver secções 4.2 e 4.5).

Deve ser evitada a administração concomitante com indutores fortes ou moderados da CYP3A, pois podem diminuir as concentrações plasmáticas do avapritinib (ver secção 4.5).

#### Reação de fotossensibilidade

A exposição à luz solar direta tem de ser evitada ou minimizada devido ao risco de fototoxicidade associada a avapritinib. Os doentes têm de ser instruídos para utilizarem medidas, como vestuário de proteção e protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, *sun protection factor*).

#### Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Substâncias ativas que podem ter um efeito sobre o avapritinib

##### *Inibidores fortes e moderados da CYP3A*

A administração concomitante de avapritinib com um inibidor forte da CYP3A aumentou as concentrações plasmáticas de avapritinib e podem resultar no aumento de reações adversas. A administração concomitante de itraconazol (200 mg duas vezes por dia no Dia 1, seguido por 200 mg uma vez por dia durante 13 dias) com uma dose única de 200 mg de avapritinib no Dia 4 em participantes saudáveis aumentou a  $C_{max}$  do avapritinib 1,4 vezes e a  $AUC_{0-inf}$  em 4,2 vezes, relativamente a uma dose de 200 mg de avapritinib administrada isoladamente.

Deve ser evitada a utilização concomitante de avapritinib com inibidores fortes ou moderados da CYP3A (tais como antifúngicos, incluindo cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; alguns macrólidos, tais como a eritromicina, claritromicina e telitromicina; substâncias ativas para tratar infeções pelo vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (VIH/SIDA) tais como cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir e saquinavir; bem como conivaptan para hiponatremia e boceprevir para tratar a hepatite) incluindo a toranja ou o sumo de toranja. Se a utilização concomitante com um inibidor moderado da CYP3A não puder ser evitada, a dose inicial de avapritinib deve ser reduzida de 300 mg para 100 mg por via oral, uma vez por dia, para doentes com GIST, e de 200 mg para 50 mg por via oral, uma vez por dia, para doentes com MSA. Para doentes

com MSI, a utilização concomitante de avapritinib com inibidores fortes ou moderados da CYP3A tem de ser evitada (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Indutores fortes e moderados da CYP3A*

A administração concomitante de avapritinib com um indutor forte da CYP3A diminuiu as concentrações plasmáticas do avapritinib e pode resultar numa diminuição da eficácia do avapritinib. A administração concomitante de rifampicina (600 mg uma vez por dia durante 18 dias) com uma dose única de 400 mg de avapritinib no Dia 9 em participantes saudáveis diminuiu a  $C_{max}$  do avapritinib em 74% e a  $AUC_{0-inf}$  em 92%, relativamente a uma dose de 400 mg de avapritinib administrada isoladamente.

Deve ser evitada a administração concomitante de avapritinib com indutores fortes e moderados da CYP3A (por exemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona, bosentano, efavirenz, etravirina, modafinilo, dabrafenib, nafcilina ou *Hypericum perforatum*, também conhecido como hipericão).

#### Efeito do avapritinib sobre outras substâncias ativas

Estudos *in vitro* demonstraram que o avapritinib é um inibidor direto da CYP3A e um inibidor da CYP3A dependente do tempo. Por conseguinte, o avapritinib pode ter potencial para aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos da CYP3A.

Estudos *in vitro* indicaram que o avapritinib é um indutor da CYP3A. Por conseguinte, o avapritinib pode ter potencial para diminuir as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos da CYP3A.

Tem de existir cuidado com a administração concomitante de avapritinib com substratos da CYP3A com um índice terapêutico estreito, uma vez que as suas concentrações plasmáticas podem ser alteradas.

O avapritinib é um inibidor *in vitro* da P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K e BSEP. Por conseguinte, o avapritinib tem o potencial para alterar as concentrações dos substratos destes transportadores administrados concomitantemente.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

As mulheres com potencial para engravidar têm de ser informadas de que o avapritinib pode causar danos fetais (ver secção 5.3).

O estado de gravidez de mulheres com potencial reprodutivo tem de ser verificado antes de iniciarem o tratamento com AYVAKYT.

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 6 semanas após a última dose de AYVAKYT. Os homens com parceiras com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 2 semanas após a última dose de AYVAKYT.

As doentes têm de ser aconselhadas a contactar imediatamente o seu profissional de saúde se engravidarem, ou se suspeitarem estar grávidas, enquanto estiverem a tomar AYVAKYT.

## Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de avapritinib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

AYVAKYT não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Se AYVAKYT for utilizado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto estiver a tomar AYVAKYT, a doente tem de ser aconselhada sobre o potencial risco para o feto.

## Amamentação

Desconhece-se se o avapritinib/metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

A amamentação tem de ser descontinuada durante o tratamento com AYVAKYT e durante 2 semanas após a dose final.

## Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de AYVAKYT na fertilidade humana. Contudo, com base em achados não clínicos em animais, a fertilidade masculina e feminina pode ficar comprometida pelo tratamento com avapritinib (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

O AYVAKYT pode causar reações adversas, tais como efeitos cognitivos que podem influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes devem estar cientes das potenciais reações adversas que afetem a capacidade para se concentrar e reagir. Os doentes que apresentem estes efeitos adversos têm de ter especial cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

A base de dados de segurança inclui um total de 585 doentes com GIST (todas as doses), dos quais 550 doentes foram tratados com avapritinib numa dose inicial de 300 mg ou 400 mg; 193 doentes inscritos em estudos para a MSA (todas as doses), dos quais 126 doentes foram tratados com avapritinib numa dose inicial de 200 mg e 246 doentes com MSI (doses de 25 mg – 100 mg), dos quais 141 doentes foram tratados com avapritinib numa dose recomendada de 25 mg na Parte 2, a parte principal do estudo PIONEER (ver secção 5.1).

#### *GIST irressecável ou metastático*

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau durante o tratamento com avapritinib numa dose inicial de 300 mg ou 400 mg foram náuseas (45%), fadiga (40%), anemia (39%), edema periorbital (33%), edema facial (27%), hiperbilirrubinémia (28%), diarreia (26%), vómitos (24%) edema periférico (23%), lacrimação aumentada (22%), diminuição de apetite (21%) e perda de memória (20%).

Ocorreram reações adversas graves em 23% dos doentes a receber avapritinib. As reações adversas graves mais frequentes durante o tratamento com avapritinib foram anemia (6%) e efusão pleural (1%).

As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação permanente do tratamento foram fadiga, encefalopatia e hemorragia intracraniana (< 1% cada). As reações adversas que levaram a uma redução da dose incluíram anemia, fadiga, diminuição da contagem de neutrófilos, aumento da bilirrubina no sangue, perda de memória, doença cognitiva, edema periorbital, náuseas e edema facial.

#### *Mastocitose sistêmica avançada*

As reações adversas mais frequentes de qualquer grau durante o tratamento com avapritinib numa dose inicial de 200 mg foram edema periorbital (38%), trombocitopenia (37%), edema periférico (33%) e anemia (22%).

Ocorreram reações adversas graves em 12% dos doentes a receber avapritinib. As reações adversas graves mais frequentes durante o tratamento com avapritinib foram hematoma subdural (2%), anemia (2%) e hemorragia (2%).

Dos doentes com MSA tratados com 200 mg, 7,1% dos mesmos sofreram reações adversas que levaram à descontinuação permanente do tratamento. Ocorreram hematomas subdurais em dois doentes (1,6%). Distúrbio cognitivo, depressão do humor, diarreia, distúrbios de atenção, redução da hemoglobina, mudanças na cor do cabelo, diminuição da libido, náuseas, neutropenia, menopausa prematura e trombocitopenia ocorreram num doente (0,8% cada). As reações adversas que levaram a uma redução da dose incluíram trombocitopenia, neutropenia, edema periorbital, distúrbio cognitivo, edema periférico, diminuição da contagem de plaquetas, diminuição da contagem de neutrófilos, anemia, astenia, fadiga, artralgia, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento da bilirrubina no sangue e diminuição da contagem de leucócitos.

#### *Mastocitose sistêmica indolente*

Na Parte 2 do estudo PIONEER, a reação adversa mais frequente durante o tratamento com avapritinib com a dose recomendada de 25 mg foi o edema periférico (12%). Globalmente, a maioria das reações adversas de edema notificadas foram de Grau 1 (94% para o edema periférico, 90% para o edema facial); nenhum caso foi de Grau  $\geq 3$  ou resultou em descontinuação do tratamento.

Não ocorreram reações adversas graves ou fatais nos 141 doentes tratados com avapritinib com a dose recomendada de 25 mg na Parte 2 do estudo PIONEER. Ocorreu descontinuação do tratamento devido a reações adversas em < 1% dos doentes tratados com avapritinib.

#### Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas que foram reportadas em estudos clínicos em  $\geq 1\%$  dos doentes com GIST estão listadas abaixo (Tabela 3), exceto as reações adversas mencionadas na secção 4.4, que são incluídas independentemente da sua frequência, de acordo com a classe e frequência de sistema de órgãos MedDRA. Para os doentes com MSA, as reações adversas reportadas em estudos clínicos em  $\geq 3\%$  dos doentes estão listadas abaixo (Tabela 4). Para doentes com MSI, as reações adversas notificadas na Parte 2 do estudo PIONEER em  $\geq 5\%$  dos doentes estão listadas na Tabela 5.

As frequências são definidas utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ , < 1/10); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$ , < 1/100); raros ( $\geq 1/10\ 000$ , < 1/1000), muito raros (< 1/10 000).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 3. Reações adversas registadas em estudos clínicos em doentes com GIST irressecável ou metastático tratados com avapritinib**

<b>Classes de sistemas de órgãos / categoria de frequência</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus <math>\geq 3</math> %</b>
<b>Infeções e infestações</b>			
Frequentes	Conjuntivite	2,0	-
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</b>			
Pouco frequentes	Hemorragia tumoral	0,2	0,2
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
Muito frequentes	Anemia	39,6	20,4
	Diminuição da contagem de glóbulos brancos	14,0	3,1
	Diminuição da contagem de neutrófilos	15,8	8,9
Frequentes	Trombocitopenia	8,4	0,9
	Diminuição da contagem de linfócitos	4,7	2,2
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Muito frequentes	Apetite diminuído	21,1	0,5
Frequentes	Hipofosfatemia	8,9	2,5
	Hipocaliemia	6,0	0,9
	Hipomagnesiemia	3,8	0,4
	Hiponatremia	1,3	0,7
	Desidratação	1,8	0,5
	Hipoalbuminemia	2,4	-
	Hipocalcemia	2,2	0,4
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Frequentes	Estado confusional	4,7	0,5
	Depressão	4,2	0,4
	Ansiedade	1,8	-
	Insónias	3,8	-
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Muito frequentes	Perda de memória	22,7	0,9
	Perturbação cognitiva	11,8	0,9
	Tonturas	10,5	0,2
	Efeito no paladar	12,7	-
Frequentes	Hemorragia intracraniana <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Incapacidade mental <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Neuropatia periférica	8,5	0,4
	Sonolência	1,8	-
	Afasia	1,8	-
	Hipocinesia	1,3	0,2
	Cefaleia	8,0	0,2
	Perturbação do equilíbrio	1,6	-
	Perturbações na fala	4,5	-
	Tremores	2,2	0,2
Pouco frequentes	Encefalopatia	0,9	0,5

<b>Classes de sistemas de órgãos / categoria de frequência</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus ≥ 3 %</b>
<b>Afeções oculares</b>			
Muito frequentes	Aumento da lacrimação	22,2	-
Frequentes	Hemorragia ocular <sup>3</sup>	1,1	-
	Visão turva	2,9	-
	Hemorragia conjuntival	2,4	-
	Fotofobia	1,6	-
<b>Afeções do ouvido e do labirinto</b>			
Frequentes	Vertigens	2,4	-
<b>Cardiopatias</b>			
Pouco frequentes	Derrame pericárdico	0,9	0,2
<b>Vasculopatias</b>			
Frequentes	Hipertensão	3,3	1,1
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Frequentes	Derrame pleural	6,0	0,9
	Dispneia	6,0	0,7
	Congestão nasal	1,5	-
	Tosse	2,2	-
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Muito frequentes	Dor abdominal	10,9	1,1
	Vômitos	24,2	0,7
	Diarreia	26,4	2,7
	Náuseas	45,1	1,5
	Secura	10,9	0,2
	Doença de refluxo gastroesofágico	12,9	0,5
Frequentes	Hemorragia gastrointestinal <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascite	7,5	1,3
	Obstipação	5,8	-
	Disfagia	2,4	0,4
	Estomatite	2,4	-
	Flatulência	1,6	-
	Hipersecreção salivar	1,5	-
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Muito frequentes	Hiperbilirrubinemia	27,5	5,8
Pouco frequentes	Hemorragia hepática	0,2	0,2
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Muito frequentes	Alterações da cor do cabelo	15,3	0,2
	Erupção cutânea	12,7	1,6
Frequentes	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	1,3	-
	Reação de fotossensibilidade	1,1	-
	Hipopigmentação da pele	1,1	-
	Prurido	2,9	-
	Alopecia	9,6	-
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Frequentes	Mialgia	2,0	-
	Artralgia	1,8	-
	Dorsalgia	1,1	-
	Espasmos musculares	1,6	-

Classes de sistemas de órgãos / categoria de frequência	Reações adversas	Todos os graus %	Graus ≥ 3 %
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Frequentes	Lesão renal aguda	2,0	0,9
	Aumento da creatinina no sangue	4,4	-
	Hematúria	1,1	-
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Muito frequentes	Edema <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Fadiga	39,6	5,3
Frequentes	Astenia	7,8	1,6
	Pirexia	1,8	0,2
	Mal-estar	2,5	0,2
	Sensação de frio	2,9	-
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Muito frequentes	Transaminases aumentadas	12,4	0,9
Frequentes	Intervalo QT prolongado do ECG	2,0	0,2
	Aumento da creatina fosfoquinase no sangue	3,3	0,4
	Perda de peso	7,5	0,2
	Aumento de peso	4,7	-
	Aumento da lactato desidrogenase no sangue	1,3	-

<sup>1</sup> Hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia cerebral, hemorragia intracraniana, hematoma subdural, hematoma cerebral)

<sup>2</sup> Incapacidade mental (incluindo distúrbios da atenção, incapacidade mental, alterações do estado mental, demência)

<sup>3</sup> Hemorragia ocular (incluindo hemorragia conjuntival, hemorragia escleral, hemorragia ocular, hemorragia retiniana, hemorragia vítrea)

<sup>4</sup> Hemorragia (incluindo hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia rectal, melena)

<sup>5</sup> Edema (incluindo edema periorbital, edema periférico, edema facial, edema palpebral, retenção de líquidos, edema generalizado, edema orbital, edema ocular, edema, edema periférico, inchaço do rosto, inchaço dos olhos, edema conjuntival, edema da laringe, edema localizado, inchaço dos lábios)-: sem reações adversas reportadas com Grau ≥ 3

#### Mastocitose sistêmica avançada

**Tabela 4. Reações adversas registadas em estudos clínicos em doentes com mastocitose sistêmica avançada tratados com avapritinib numa dose inicial de 200 mg**

Classes de sistemas de órgãos / categoria de frequência	Reações adversas	Todos os graus %	Graus ≥ 3 %
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
Muito frequentes	Trombocitopenia*	46,8	23,0
	Anemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Frequentes	Leucopenia*	8,7	2,4
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Frequentes	Estado confusional	1,6	-
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Muito frequentes	Efeito no paladar*	15,9	0,8
	Perturbação cognitiva	11,9	1,6

<b>Classes de sistemas de órgãos / categoria de frequência</b>	<b>Reações adversas</b>	<b>Todos os graus %</b>	<b>Graus ≥ 3 %</b>
Frequentes	Cefaleia	7,9	-
	Perda de memória *	5,6	-
	Tonturas	5,6	-
	Neuropatia periférica <sup>1</sup>	4,8	-
	Hemorragia intracraniana <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Afeções oculares</b>			
Frequentes	Aumento da lacrimação	6,3	-
<b>Cardiopatias</b>			
Pouco frequentes	Derrame pericárdico	0,8	-
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>			
Frequentes	Epistaxe	5,6	-
	Derrame pleural	2,4	-
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Muito frequentes	Diarreia	14,3	1,6
	Náuseas	12,7	-
Frequentes	Vômitos *	8,7	0,8
	Doença de refluxo gastroesofágico *	4,8	-
	Ascite *	4,0	0,8
	Secura *	4,0	-
	Obstipação	3,2	-
	Dor abdominal *	3,2	-
	Hemorragia gastrointestinal <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Afeções hepatobiliares</b>			
Frequentes	Hiperbilirrubinemia *	7,9	0,8
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Muito frequentes	Alterações da cor do cabelo	15,1	-
Frequentes	Erupção cutânea *	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Pouco frequentes	Reação de fotossensibilidade	0,8	-
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Pouco frequentes	Lesão renal aguda	0,8	-
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Frequentes	Artralgia	4,8	0,8
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Muito frequentes	Edema <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Fatiga *	18,3	2,4
Frequentes	Dor	3,2	-
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Frequentes	Aumento de peso	6,3	-
	Aumento da fosfatase alcalina no sangue	4,8	1,6
	Transaminases aumentadas *	4,8	-
	Intervalo QT prolongado do eletrocardiograma	1,6	0,8
<b>Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações</b>			
Frequentes	Contusão	3,2	-

<sup>1</sup> Neuropatia periférica (incluindo parestesia, neuropatia periférica, hipoestesia)

<sup>2</sup> Hemorragia intracraniana (incluindo hemorragia intracraniana, hematoma subdural)

<sup>3</sup> Hemorragia gastrointestinal (incluindo hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, melena)

<sup>4</sup> Edema (incluindo edema periorbital, edema periférico, edema facial, edema palpebral, retenção de líquidos, edema generalizado, edema, inchaço periférico, inchaço do rosto, inchaço dos olhos, edema conjuntival, edema da laringe, edema localizado)

\*Inclui termos agregados que representam conceitos clínicos semelhantes.-: sem reações adversas reportadas.

### Mastocitose sistêmica indolente

**Tabela 5. Reações adversas registadas em estudos clínicos em doentes com mastocitose sistêmica indolente**

Classes de sistemas de órgãos / categoria de frequência	Reações adversas	Avapritinib (25 mg uma vez por dia) + melhores cuidados de suporte Todos os graus %	Graus $\geq 3$ %
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Frequentes	Insónia	5,7	-
<b>Vasculopatias</b>			
Frequentes	Afrontamentos	9,2	1,4
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Frequentes	Reação de fotossensibilidade	2,8	-
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Muito frequentes	Edema periférico <sup>1</sup>	12,1	-
Frequentes	Edema facial	7,1	-
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Frequentes	Aumento da fosfatase alcalina no sangue	6,4	0,7

<sup>1</sup>Edema periférico (incluindo edema periférico e inchaço periférico)

-: sem reações adversas reportadas.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Hemorragia intracraniana

##### *GIST irressecável ou metastático*

Ocorreu hemorragia intracraniana em 10 (1,7%) dos 585 doentes com GIST (todas as doses) e em 9 (1,6%) dos 550 doentes com GIST que receberam avapritinib em dose inicial de 300 mg ou 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.4).

Os acontecimentos de hemorragia intracraniana (todos os graus) ocorreram num intervalo de 8 semanas a 84 semanas, após início do avapritinib, com um tempo mediano de início de 22 semanas. O tempo mediano para melhoria e resolução foi de 25 semanas para hemorragia intracraniana de Grau  $\geq 2$ .

##### *Mastocitose sistêmica avançada*

Ocorreu hemorragia intracraniana num total (independentemente da causa) de 4 (3,2%) dos 126 doentes com MSA que receberam avapritinib, numa dose inicial de 200 mg uma vez por dia, independentemente da contagem de plaquetas antes do início da terapêutica. Em 3 destes 4 doentes, o acontecimento foi avaliado como associado ao avapritinib (2,4%). O risco de acontecimentos de hemorragia intracraniana foi superior em doentes com contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$ . Ocorreram hemorragias intracranianas num total (independentemente da causalidade) de 3 (2,5%) dos 121 doentes que receberam uma dose inicial de 200 mg, uma vez por dia, e que tinham uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  antes do início da terapêutica (ver secção 4.4). Em 2 dos 3 doentes, o acontecimento foi avaliado como relacionado com o avapritinib (1,7%). Dos 126 doentes tratados com

a dose inicial recomendada de 200 mg, uma vez por dia, 5 tinham contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  antes do início da terapêutica, dos quais um doente sofreu uma hemorragia intracraniana.

Os acontecimentos de hemorragia intracraniana (todos os graus) ocorreram num intervalo de 12,0 semanas a 15,0 semanas, após o início do avapritinib, com um tempo mediano de início de 12,1 semanas.

Nos estudos clínicos com avapritinib, a incidência de hemorragias intracranianas foi superior em doentes que receberam uma dose inicial de  $\geq 300$  mg uma vez por dia, comparativamente a doentes que receberam a dose inicial recomendada de 200 mg uma vez por dia. Dos 50 doentes com uma dose inicial  $\geq 300$  mg, uma vez por dia, 8 (16,0%) sofreram um acontecimento (independentemente da causalidade) de hemorragia intracraniana, independentemente da contagem de plaquetas antes do início da terapêutica. Em 6 dos 8 doentes, o acontecimento foi avaliado como estando associado ao avapritinib (12,0%). Destes 50 doentes, 7 tinham contagens de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  antes do início da terapêutica, dos quais 4 doentes sofreram uma hemorragia intracraniana, que foi avaliada como estando associada ao avapritinib em 3 dos 4 casos. Quatro dos 43 doentes com contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  antes do início da terapêutica sofreram uma hemorragia intracraniana, que foi avaliada como estando associada ao avapritinib em 3 dos 4 casos.

Ocorreram acontecimentos fatais de hemorragia intracraniana numa frequência inferior a 1% dos doentes com MSA (todas as doses).

A dose máxima para os doentes com MSA não pode exceder 200 mg uma vez por dia.

#### *Mastocitose sistémica indolente*

Não foram notificados casos de hemorragia intracraniana em 141 doentes com MSI tratados com 25 mg de avapritinib durante a Parte 2 do estudo PIONEER, com 24 semanas de duração.

#### Efeitos cognitivos

Pode ocorrer um espectro alargado de efeitos cognitivos, geralmente reversíveis (com intervenção médica), em doentes que recebem avapritinib. Os efeitos cognitivos foram geridos através de redução e/ou interrupção da dose, e em 2,7% levaram à descontinuação permanente do tratamento com avapritinib em doentes com GIST e MSA.

#### *GIST irressecável ou metastático*

Ocorreram efeitos cognitivos em 194 (33%) dos 585 doentes com GIST (todas as doses) e em 182 (33%) dos 550 doentes com GIST que receberam avapritinib em doses iniciais de 300 ou 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.4). Nos doentes que tiveram um acontecimento (qualquer grau), o tempo mediano de início foi de 8 semanas.

A maioria dos efeitos cognitivos foram de Grau 1, com Grau  $\geq 2$  a ocorrer em 11% dos 550 doentes. Entre os doentes que apresentaram um efeito cognitivo de Grau  $\geq 2$  (afetando atividades da vida diária) o tempo mediano para melhoria foi de 15 semanas.

Ocorreu perda de memória em 20% dos doentes,  $< 1\%$  destes acontecimentos foram de Grau 3. Ocorreu perturbação cognitiva em 12% dos doentes;  $< 1\%$  destes acontecimentos foram de Grau 3. Ocorreu estado confusional em 5% dos doentes;  $< 1\%$  destes acontecimentos foram de Grau 3. Ocorreu encefalopatia em  $< 1\%$  dos doentes;  $< 1\%$  destes acontecimentos foram de Grau 3. Foram reportadas reações adversas graves de efeitos cognitivos para 9 dos 585 (1,5%) doentes com GIST (todas as doses), dos quais 7 em 550 (1,3%) doentes foram observados no grupo GIST a receber uma dose inicial de 300 ou 400 mg uma vez por dia.

No geral, 1,3% dos doentes necessitaram de descontinuação permanente do avapritinib devido a um efeito cognitivo.

Ocorreram efeitos cognitivos em 37% dos doentes com idade  $\geq 65$  anos, a receber uma dose inicial de 300 ou 400 mg, uma vez por dia.

#### *Mastocitose sistémica avançada*

Ocorreram efeitos cognitivos em 51 (26%) dos 193 doentes com MSA (todas as doses) e em 23 (18%) dos 126 doentes com MSA que receberam avapritinib numa dose inicial de 200 mg (ver secção 4.4). Nos doentes com MSA tratados com uma dose inicial de 200 mg que tiveram um acontecimento (qualquer grau), o tempo mediano de início foi de 12 semanas (intervalo: 0,1 semanas a 108,1 semanas).

A maioria dos efeitos cognitivos foram de Grau 1, com Grau  $\geq 2$  a ocorrer em 7% dos 126 doentes tratados com uma dose inicial de 200 mg. Entre os doentes que apresentaram um efeito cognitivo de Grau  $\geq 2$  (afetando atividades da vida diária), o tempo mediano para melhoria foi de 6 semanas.

Para os doentes com MSA tratados com uma dose inicial de 200 mg, ocorreu perturbação cognitiva em 12% dos doentes, ocorreu perda de memória em 6% dos doentes e ocorreu estado confusional em 2% dos doentes. Nenhum destes acontecimentos foi de Grau 4.

Foram reportadas reações adversas graves de efeitos cognitivos para 1 dos 193 ( $< 1\%$ ) doentes com MSA (todas as doses), e nenhuma foi observada no grupo com MSA que recebeu uma dose inicial de 200 mg uma vez por dia.

No geral, 1,6% dos doentes com MSA (todas as doses) necessitaram de descontinuação permanente do avapritinib devido a uma reação adversa cognitiva, 8% necessitaram de interrupção da dose e 9% necessitaram de redução da dose.

Ocorreram efeitos cognitivos em 20% dos doentes com idade  $\geq 65$  anos a receber uma dose inicial de 200 mg.

#### *Mastocitose sistémica indolente*

Na Parte 2 do estudo PIONEER, ocorreram efeitos cognitivos em 2,8% dos doentes com MSI tratados com 25 mg de avapritinib (ver secção 4.4). Todos os efeitos cognitivos foram de Grau 1 ou 2. Globalmente, nenhum dos doentes tratados com avapritinib na Parte 2 do estudo PIONEER necessitou de descontinuar o tratamento permanentemente por causa dos efeitos cognitivos.

#### Reações adversas anafiláticas

#### *Mastocitose sistémica indolente*

A anafilaxia é uma manifestação clínica frequente da MSI. Na Parte 2 do estudo PIONEER, os doentes tratados com 25 mg de avapritinib tiveram menos episódios de anafilaxia ao longo do tempo (5% durante o período de seleção com  $\sim 8$  semanas de duração *versus* 4% durante a Parte 2).

#### Idosos

#### *GIST irressecável ou metastático*

Nos estudos NAVIGATOR e VOYAGER (N=550) (ver secção 5.1), 39% dos doentes tinham 65 anos e mais de idade, e 9% tinham 75 anos e mais de idade. Em comparação com doentes mais novos ( $< 65$ ), mais doentes com  $\geq 65$  anos de idade tiveram reações adversas reportadas que levaram a reduções de dose (55% *versus* 45%) e de interrupção de dose (18% *versus* 4%). Os tipos de reações adversas notificadas foram semelhantes independentemente da idade. Os doentes mais velhos reportaram mais reações adversas de Grau 3 ou superior em comparação com doentes mais jovens (63% *versus* 50%).

#### *Mastocitose sistémica avançada*

Dos doentes tratados com 200 mg nos estudos EXPLORER e PATHFINDER (N=126), 63% dos doentes tinham 65 anos ou mais de idade e 21% tinham 75 anos ou mais de idade. Em comparação com doentes mais novos ( $< 65$ ), mais doentes com  $\geq 65$  anos de idade tiveram reações adversas

reportadas que levaram a reduções da dose (62% versus 73%). Uma percentagem semelhante dos doentes teve reações adversas reportadas que levaram a interrupção da dose (9% versus 6%). Os tipos de reações adversas notificadas foram semelhantes independentemente da idade. Os doentes mais velhos notificaram mais reações adversas de Grau 3 ou superior (63,3%) em comparação com doentes mais jovens (53,2%).

#### *Mastocitose sistémica indolente*

Na Parte 2 do estudo PIONEER (N=141) (ver secção 5.1), 9 (6%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 1 (< 1%) doente tinha idade igual ou superior a 75 anos. Não foram incluídos doentes com mais de 84 anos de idade. Globalmente, não se observaram diferenças significativas em termos de segurança entre os doentes com  $\geq 65$  anos de idade e naqueles com < 65 anos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Peça-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

### **4.9 Sobredosagem**

#### Sintomas

A experiência existente com casos de sobredosagem notificados em estudos clínicos com avapritinib é limitada. A dose máxima de avapritinib estudada clinicamente é de 600 mg, uma vez por dia, por via oral. As reações adversas observadas com esta dose foram consistentes com o perfil de segurança com 300 mg ou 400 mg uma vez por dia (ver secção 4.8).

#### Tratamento

Não existe qualquer antídoto conhecido para a sobredosagem de avapritinib. Em caso de suspeita de sobredosagem, o avapritinib deve ser interrompido e instituído apoio clínico. Com base no elevado volume de distribuição do avapritinib e a extensa ligação proteica, é improvável que a diálise resulte numa remoção significativa do avapritinib.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidor da proteína quinase, código ATC: L01EX18.

#### Mecanismo de ação

O avapritinib é um inibidor da quinase tipo 1, que demonstrou atividade bioquímica *in vitro* nos mutantes PDGFRA D842V e KIT D816V associados com resistência ao imatinib, sunitinib e regorafenib com metade das concentrações inibitórias máximas (IC<sub>50</sub>) de 0,24 nM e 0,27 nM, respetivamente, e maior potência em oposição a mutantes KIT exão 11, KIT exões 11/17 e KIT exão 17 clinicamente relevantes do que em relação à enzima KIT de tipo selvagem.

Em ensaios celulares, o avapritinib inibiu a autofosforilação de KIT D816V e PDGFRA D842V com um IC<sub>50</sub> de 4 nM e 30 nM, respetivamente. Em ensaios celulares, o avapritinib inibiu a proliferação de linhas celulares mutantes para KIT, incluindo uma linha celular de mastocitomas de rato e uma linha celular de leucemia de mastócitos de humano. O avapritinib demonstrou também atividade inibitória do crescimento num modelo de xenotransplante de mastocitomas em ratinhos com mutação KIT exão 17.

## Efeitos farmacodinâmicos

### *Potencial para prolongar o intervalo QT*

A capacidade de avapritinib para prolongar o intervalo QT foi avaliada em 27 doentes administrados em doses de avapritinib 300/400 mg (1,33 vezes a dose recomendada de 300 mg para doentes com GIST, 12 a 16 vezes a dose recomendada de 25 mg para doentes com MSI), uma vez por dia, num estudo em regime aberto, de braço único em doentes com GIST. A estimativa de alteração média desde a situação basal no intervalo QTcF foi 6,55 ms (intervalo de confiança [IC] de 90%: 1,80 para 11,29) na média geométrica observada no estado estacionário da  $C_{max}$  de 899 ng/ml (12,8 vezes superior à média geométrica da  $C_{max}$  no estado estacionário do avapritinib com uma dose de 25 mg uma vez por dia em doentes com MSI). Sem efeito observado na frequência cardíaca ou de condução cardíaca (PR, QRS, e intervalos RR).

## Eficácia e segurança clínicas

### *Estudos clínicos em GIST irressecável ou metastático*

A eficácia e a segurança do avapritinib foi avaliada num estudo multicêntrico, de braço único, em regime aberto (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Os doentes com um diagnóstico confirmado de GIST e com um estado de desempenho (PS, performance status) do Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) de 0 a 2 (58% e 3% dos doentes tinham um estado ECOG de 1 e 2, respetivamente) foram incluídos no estudo. Um total de 217 doentes receberam uma dose inicial de 300 mg ou 400 mg, uma vez por dia.

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta global (TRG), de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 modificados para doentes com GIST irressecável ou metastático (os mRECIST v1.1) e duração da resposta (DR), conforme avaliado por uma revisão central, oclusa e independente (BICR, *Blinded Independent Central Review*).

Adicionalmente, um total de 239 doentes receberam tratamento com avapritinib, administrado com a dose inicial relevante num estudo clínico de fase 3, em regime aberto e aleatorizado, atualmente em curso (BLU-285-1303; VOYAGER), no qual a SLP é o parâmetro de avaliação primário. Noventa e seis doentes adicionais receberam tratamento com avapritinib neste estudo clínico após progressão da doença durante o tratamento de controlo com regorafenib (cruzamento). À data-limite da última recolha de dados, 9 de março de 2020, a duração mediana do tratamento foi de 8,9 meses em doentes com GIST e portadores da mutação PDGFRA D842V incluídos neste estudo, o que permite obter alguns dados comparativos preliminares relativos à segurança clínica.

### *Mutação D842V PDGFRA*

Um total de 38 doentes com GIST irressecável ou metastático, portadores da mutação PDGFRA D842V, foram inscritos e tratados com avapritinib numa dose inicial de 300 mg ou 400 mg, uma vez por dia. No estudo NAVIGATOR, 71% dos doentes com GIST irressecável ou metastático, portadores da mutação PDGFRA D842V, tiveram reduções de dose de 200 mg ou 100 mg, uma vez por dia, no decorrer do tratamento. O tempo médio para redução da dose foi de 12 semanas. Os doentes com GIST tinham de ter doença irressecável ou metastática e uma mutação PDGFRA D842V documentada determinada por um teste de diagnóstico disponível localmente. Aos 12 meses, 27 doentes estavam ainda a tomar avapritinib com 22% a receber 300 mg uma vez por dia, 37% a receber 200 mg uma vez por dia e 41% a receber 100 mg uma vez por dia.

Os dados demográficos e as características da doença tinham uma média de idade de 64 anos (intervalo: 29 aos 90 anos), 66% eram do sexo masculino, 66% eram caucasianos, tinham um ECOG PS de 0-2 (61% e 5% dos doentes tinham um estado ECOG de 1 e 2, respetivamente), 97% tinham doença metastática, maior lesão alvo era > 5 cm para 58%, 90% tinha ressecção cirúrgica anterior, número médio de linhas anteriores de inibidores de tirosina quinase de 1 (intervalo: 0 a 5).

Os resultados da eficácia do estudo BLU-285-1101 (NAVIGATOR) para doentes com GIST portadores da mutação PDGFRA D842V estão resumidos na Tabela 6. Os dados representam uma

duração média de seguimento de 26 meses em todos os doentes com mutações PDGFRA D842V que estavam vivos, a SG média não tinha sido atingida com 74% dos doentes vivos. A média de sobrevivência sem progressão foi de 24 meses. Foram observadas reduções de tumor radiográficas em 98% dos doentes.

**Tabela 6. Os resultados da eficácia para a mutação PDGFRA D842V em doentes GIST (estudo NAVIGATOR)**

Parâmetro da eficácia	N = 38
<b>mRECIST 1.1 TRG<sup>1</sup>, (%) (IC 95%)</b>	95 (82,3, 99,4)
<b>RC</b>	13
<b>RP</b>	82
<b>DOR (meses), média (IC)</b>	22,1 (14,1, NE)

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; DOR=duração de resposta; mRECIST 1.1=Critérios de Avaliação de Tumores Sólidos v1.1 modificados para doentes com GIST irrissecável ou metastático; N=número de doentes; NE=não estimável; TRG=taxa de resposta geral; RP=resposta parcial

<sup>1</sup> A TRG é definida conforme os doentes vão alcançando uma RC ou RP (RC + RP)

Em doentes GIST com mutações PDGFRA D842V tratados em doses iniciais de 300 ou 400 mg, uma vez por dia, a TRG baseada na revisão radiológica central por critérios mRECIST v1.1 foi de 95%.

Os resultados preliminares do estudo de fase 3 em curso BLU-285-1303 (VOYAGER), num subgrupo de 13 doentes com mutações PDGFRA D842V, 7 doentes do grupo tratados com avapritinib e 6 doentes do grupo tratados com regorafenib, demonstraram que a SLP mediana não é estimável em doentes com mutações PDGFRA D842V aleatorizados para avapritinib (IC 95%: 9,7, NE) comparativamente a 4,5 meses nos doentes tratados com regorafenib (IC 95%: 1,7, NE).

#### Estudos clínicos em mastocitose sistémica avançada

A eficácia e a segurança do avapritinib foi avaliada num estudo multicêntrico, de braço único, em regime aberto de fase 2 BLU-285-2202 (PATHFINDER). Era necessário que os doentes elegíveis para o estudo tivessem um PS ECOG de 0 a 3. Foram excluídos os doentes com neoplasias hematológicas associadas (NHA) de risco elevado e muito elevado, tais como leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD) de risco elevado, assim como malignidades positivas para o cromossoma de Filadélfia. Foi permitida a utilização de medicações paliativas e de cuidados de apoio. A população avaliável relativamente a respostas, segundo os critérios modificados IWG-MRT-ECNM apreciados por um comité central, inclui doentes com um diagnóstico de AdvSMSA, que tinham recebido, pelo menos, 1 dose de avapritinib, tinham pelo menos 2 avaliações da medula óssea pós-situação basal e tinham participado no estudo durante, pelo menos, 24 semanas ou que tinham uma consulta de conclusão do estudo. O resultado de eficácia primário foi a TRG segundo os critérios modificados IWG-MRT-ECNM, tal como apreciados pelo comité central.

Dos 107 doentes inscritos no estudo, 67 doentes tinham tido, pelo menos, uma terapêutica sistémica anterior e foram tratados com uma dose inicial de 200 mg por via oral, uma vez por dia.

A avaliação do resultado primário de eficácia baseou-se num total de 47 doentes com MSA, avaliáveis de acordo com os critérios de resposta modificados IWG-MRT-ECNM, inscritos no estudo, que receberam pelo menos uma terapêutica sistémica anterior e que foram tratados com uma dose inicial de 200 mg de avapritinib, uma vez por dia, sendo que 78,7% dos doentes tinham recebido midostaurina anteriormente, 17,0% cladribina anteriormente, 14,9 % interferão alfa anteriormente, 10,6% hidroxycarbamida anteriormente, e 6,4% azacitidina anteriormente. Trinta e sete (79%) dos 47 doentes com MSA que receberam, pelo menos, uma terapêutica sistémica anterior e que foram tratados com uma dose inicial de 200 mg de avapritinib tiveram uma ou mais reduções da dose durante o decurso da terapêutica, com um período mediano até à redução da dose de 6 semanas. As

características da população do estudo foram: idade mediana de 69 anos (intervalo: 31 a 86 anos), 70% homens, 92% caucasianos, PS ECOG de 0-3 (66% e 34% dos doentes tinham um PS ECOG de 0-1 e 2-3, respetivamente) e 89% tinham uma mutação KIT D816V detetável. Antes do início do tratamento com avapritinib, a infiltração mediana da medula óssea por mastócitos era de 70%, o nível mediano da triptase sérica era de 325 ng/ml, e a fração do alelo mutante (MAF, *mutant allele fraction*) KIT D816V era de 26,2%.

Os resultados da eficácia para doentes com MSA inscritos no estudo, que receberam, pelo menos, uma terapêutica sistémica anterior e uma dose inicial de 200 mg de avapritinib uma vez por dia, com uma duração mediana do seguimento de 12 meses, estão resumidos na Tabela 7.

**Tabela 7. Resultados da eficácia para doentes no PATHFINDER com mastocitose sistémica avançada que foram tratados com pelo menos uma terapêutica sistémica anterior**

Parâmetro da eficácia	Global	MSA	MS-ANH	LM
<b>TRG<sup>1</sup> por IWG-MRT-ECNM modificados, n (%) (intervalo de confiança de 95%)</b>	<b>N = 47</b> 28 (60) (44,3; 73,6)	<b>N = 8</b> 5 (63) (24,5; 91,5)	<b>N = 29</b> 19 (66) (45,7; 82,1)	<b>N = 10</b> 4 (40) (12,2; 73,8)
<b>Resposta por categoria dos IWG-MRT-ECNM modificados, n (%)</b>				
<b>RC</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>RCh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>RP</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>MC</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DOR<sup>2</sup> (meses), mediana (intervalo de confiança de 95%)</b>	<b>N = 28</b> NA (NE, NE)	<b>N = 5</b> NA (NE, NE)	<b>N = 19</b> NA (NE, NE)	<b>N = 4</b> NA (NE, NE)
<b>Taxa de DOR aos 12 meses, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Taxa de DOR aos 24 meses, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Período até à resposta (meses), mediano (min., max.)</b>	<b>N = 28</b> 1,9 (0,5; 12,2)	<b>N = 5</b> 2,3 (1,8; 5,5)	<b>N = 19</b> 1,9 (0,5; 5,5)	<b>N = 4</b> 3,6 (1,7; 12,2)
<b>Período até à RC/RCh (meses), mediano (min., max.)</b>	<b>N = 5</b> 3,7 (1,8; 14,8)	<b>N = 2</b> 2,8 (1,8; 3,7)	<b>N = 3</b> 5,6 (1,8; 14,8)	<b>N = 0</b> NE

Abreviaturas: MC=melhoria clínica; RC=remissão completa; RCh=remissão completa com recuperação parcial das contagens sanguíneas periféricas; DOR=duração de resposta; NE=não estimável; NA=não atingida; TRG=taxa de resposta global; RP=remissão parcial

<sup>1</sup> A TRG, segundo os critérios modificados IWG-MRT-ECNM, é definida como os doentes que atingiram uma RC, RCh, RP ou MC (RC + RCh + RP + MC)

<sup>2</sup> Estimada a partir da análise Kaplan-Meier

De entre os doentes tratados com avapritinib numa dose inicial de 200 mg, uma vez por dia, após pelo menos uma terapêutica sistémica anterior, 83,1% dos doentes apresentaram uma redução dos

mastócitos na medula óssea  $\geq 50\%$ , com 58,5% dos doentes tendo uma eliminação completa dos agregados de mastócitos na medula óssea; 88,1% dos doentes tiveram uma redução  $\geq 50\%$  na triptase sérica, com 49,3% tendo uma redução da triptase sérica para  $< 20$  ng/ml; 68,7% dos doentes tiveram uma diminuição de  $\geq 50\%$  na MAF de KIT D816V no sangue e 60,0% dos doentes tiveram uma redução do volume do baço  $\geq 35\%$  relativamente à situação basal.

Num estudo clínico de apoio, multicêntrico, de braço único, em regime aberto e de fase 1 BLU-285-2101 (EXPLORER), a TRG segundo os critérios mIWG-MRT-ECNM foi de 73% (intervalo de confiança de 95%: 39,0, 94,0) para 11 doentes com MSA que receberam, pelo menos, uma terapêutica sistémica anterior e uma dose inicial de 200 mg de avapritinib, uma vez por dia.

#### Estudos clínicos em mastocitose sistémica indolente

A eficácia e a segurança do avapritinib foi avaliada no estudo BLU-285-2203 (PIONEER), um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, com 3 partes, em doentes adultos com MSI com sintomas moderados a graves, que não estavam controlados de forma adequada com os melhores cuidados de suporte. Na Parte 2 (parte principal), os doentes foram aleatorizados para receberem avapritinib com a dose recomendada de 25 mg, uma vez por dia, por vial oral, com os melhores cuidados de suporte (141 doentes) *versus* placebo mais melhores cuidados de suporte (71 doentes). A porção aleatorizada do estudo consistiu de um período de 24 semanas. A Parte 3 do estudo BLU-285-2203 está a decorrer.

O parâmetro de avaliação primário na Parte 2 era a diferença média na pontuação total de sintomas (TSS, *total symptom score*) entre o início do estudo e a semana 24, tal como medido pelo formulário de avaliação de sintomas da MSI (ISM-SAF, *ISM Symptom Assessment Form*). O ISM-SAF é uma ferramenta de resultados reportados pelo doente composta por um questionário com 12 itens, desenvolvido especificamente para a avaliação de sintomas em doentes com MSI. As pontuações de intensidade reportadas pelo doente para 11 sintomas de MSI (dor óssea, dor abdominal, náuseas, manchas, prurido, afrontamentos, fadiga, tonturas, névoa mental, cefaleia, diarreia; 0=nenhum; 10=pior imaginável) são adicionados para se calcular a TSS (intervalo 0-110), com as pontuações mais elevadas a representar um maior impacto dos sintomas. O 12.º item do questionário avalia o número de episódios de diarreia.

Para a finalidade do estudo, os doentes incluídos tinham de ter uma pontuação TSS de 28 ou mais na seleção. Os doentes tinham de ter fracassado na obtenção de um controlo adequado dos sintomas para 1 ou mais dos sintomas presentes no início do estudo com, pelo menos, 2 terapêuticas sintomáticas, incluindo, entre outros; anti-histamínicos H1, anti-histamínicos H2, inibidores da bomba de protões, inibidores dos leucotrienos, cromolina sódica, corticosteroides ou omalizumab.

Os parâmetros de avaliação da eficácia secundários chave adicionais reportados pelo doente incluíam a proporção de doentes tratados com avapritinib que alcançaram uma redução na TSS  $\geq 50\%$  e  $\geq 30\%$ , entre o início do estudo e a semana 24, comparado com o placebo. As medidas objetivas da carga de mastócitos foram igualmente reportadas como parâmetros de avaliação da eficácia secundários chave adicionais e incluíam a proporção de doentes com uma redução na triptase sérica, na fração do alelo KIT D816V no sangue periférico e nos mastócitos na medula óssea  $\geq 50\%$  entre o início do estudo e a semana 24.

As características da população do estudo eram: mediana da idade de 51 anos (intervalo: 18 a 79 anos), 73% eram do sexo feminino, 80% eram caucasianos e 94% tinham uma mutação KIT D816V. No início do estudo, a TSS média era de 50,93 (intervalo: 12,1 a 104,4) e a mediana do nível de triptase sérica era de 39,20 ng/ml (intervalo: 3,6 a 501,6 ng/ml), a mediana da fração do alelo mutante KIT D816V era de 0,32% por reação em cadeia da polimerase *droplet digital* (ddPCR) e a mediana do infiltrado de mastócitos na medula óssea era de 7%.

A maioria dos doentes (99,5%) receberam melhores cuidados de suporte concomitantes no início do estudo (mediana de 3 terapêuticas). As terapêuticas mais frequentes eram os anti-histamínicos H1 (98,1%), anti-histamínicos H2 (66%), inibidores dos leucotrienos (34,9%) e cromolina sódica (32,1%).

O tratamento com avapritinib demonstrou melhorias estatisticamente significativas para todos os parâmetros de avaliação da eficácia primários e secundários chave comparado com o placebo, tal como resumido na Tabela 8.

**Tabela 8. Redução na TSS pelo ISM-SAF e medidas da carga de mastócitos em doentes com mastocitose sistémica indolente no PIONEER na semana 24**

Parâmetro da eficácia	AYVAKYT (25 mg uma vez por dia) + MCS N = 141	Placebo + MCS N = 71	Valor <i>p</i> unilateral
<b>TSS pelo ISM-SAF</b>			
<b>Alteração média na TSS</b>			
Alteração desde o início do estudo (IC de 95%)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Diferença em relação ao placebo (IC de 95%)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% de doentes que alcançaram uma redução ≥ 50% na TSS (IC de 95%)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% de doentes que alcançaram uma redução ≥ 30% na TSS (IC de 95%)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>Medidas da carga de mastócitos</b>			
% de doentes que alcançaram uma redução ≥ 50% da triptase sérica (IC de 95%)	N = 141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	< 0,0001
% de doentes que alcançaram uma redução ≥ 50% na fração do alelo KIT D816V no sangue periférico ou alelo indetetável (IC de 95%)	N = 118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	< 0,0001
% de doentes que alcançaram uma redução ≥ 50% dos mastócitos na medula óssea ou sem agregados (IC de 95%)	N = 106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	< 0,0001

Abreviaturas: IC=intervalo de confiança; ISM-SAF=formulário de avaliação de sintomas de MSI; MCS=melhores cuidados de suporte; TSS=pontuação de sintomas total

\* A redução na TSS é um resultado de um decréscimo médio em todos os sintomas individuais que compõem o ISM-SAF.

A eficácia a longo prazo do avapritinib está a ser avaliada numa extensão em regime aberto do PIONEER em doentes a receber 25 mg de avapritinib (Parte 3). Globalmente, 201 doentes passaram da Parte 2 para a Parte 3 do estudo PIONEER. Os doentes tratados com avapritinib da Parte 2 continuaram a comunicar melhorias na TSS ao longo do tempo até, aproximadamente, as 48 semanas (Parte 3 C7D1) de tratamento, com uma alteração média na TSS, em relação ao início do estudo, de

-18,05 pontos (IC de 95% -21,55; -14,56). Os doentes tratados com placebo da Parte 2 que receberam avapritinib na Parte 3 comunicaram reduções adicionais substanciais nas suas pontuações TSS nas primeiras 24 semanas de tratamento (Parte 3 C7D1), com uma alteração média total na TSS de -19,71 pontos (IC de 95% -24,32; -15,11), em relação ao início do estudo, a qual incluiu uma redução adicional de 10,78 pontos do início da Parte 3 até imediatamente antes de mudarem para o avapritinib.

### População idosa

#### *GIST irressecável ou metastático*

Quarenta e dois por cento dos doentes que receberam AYWAKYT em dose inicial de 300 mg e 400 mg uma vez por dia no NAVIGATOR tinham 65 anos ou mais de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia em comparação com doentes mais jovens. Só estão disponíveis dados limitados sobre a utilização de avapritinib em doentes com idades entre os 75 anos ou mais de idade (8% (3 em 38)).

#### *Mastocitose sistémica avançada*

Dos 47 doentes que receberam AYWAKYT numa dose inicial de 200 mg e que receberam pelo menos uma terapêutica sistémica anterior no PATHFINDER, 64% tinham 65 anos ou mais de idade, enquanto que 21% tinham 75 anos ou mais de idade. Não foram observadas diferenças gerais na eficácia entre os doentes com  $\geq 65$  anos de idade e os doentes com  $< 65$  anos de idade.

#### *Mastocitose sistémica indolente*

Dos 141 doentes com MSI que receberam AYWAKYT na Parte 2 (parte principal) do estudo PIONEER, 9 (6%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 1 ( $< 1\%$ ) doente tinha idade igual ou superior a 75 anos. Não foram incluídos doentes com mais de 84 anos de idade. Globalmente, não se observaram diferenças significativas em termos de segurança entre os doentes com  $\geq 65$  anos de idade e naqueles com  $< 65$  anos.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com AYWAKYT em um ou mais subgrupos da população pediátrica com um tumor sólido recidivado/refratário com mutações no KIT ou PDGFRA (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com AYWAKYT em todos os subgrupos da população pediátrica com mastocitose (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicional”.

Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Após a administração de avapritinib uma vez por dia, o estado de equilíbrio foi atingido em 15 dias.

#### *GIST irressecável ou metastático (dose de 300 mg uma vez por dia)*

Após uma dose única e dose repetida de avapritinib, a exposição sistémica de avapritinib foi proporcional à dose sobre o intervalo de dose de 30 a 400 mg uma vez por dia em doentes com GIST irressecável ou metastático. A média geométrica da concentração máxima ( $C_{max}$ ) no estado estacionário (CV%) e a área sob a curva de concentração do tempo ( $AUC_{0-tau}$ ) do avapritinib a 300 mg, uma vez por dia, foram de 813 ng/ml (52%) e 15400 h•ng/ml (48%), respetivamente. A taxa de acumulação da média geométrica após repetição de dosagem foi 3,1 para 4,6.

#### Mastocitose sistêmica avançada (dose de 200 mg uma vez por dia)

A  $C_{max}$  e a AUC de avapritinib aumentaram proporcionalmente ao longo do intervalo de doses, de 30 mg a 400 mg, uma vez por dia, em doentes com MSA. A média geométrica da concentração máxima ( $C_{max}$ ) no estado estacionário (CV%) e da AUC<sub>0-24</sub> do avapritinib a 200 mg, uma vez por dia, foram de 377 ng/ml (62%) e 6600 h•ng/ml (54%), respetivamente. A taxa de acumulação da média geométrica após repetição de dosagem foi 2,6 para 5,8.

#### Mastocitose sistêmica indolente (dose de 25 mg uma vez por dia)

A  $C_{max}$  e a AUC do avapritinib aumentaram proporcionalmente ao longo do intervalo de doses, de 25 mg a 100 mg uma vez por dia, em doentes com MSI. A média geométrica (CV%) da  $C_{max}$  e da AUC<sub>0-24</sub> no estado estacionário do avapritinib com 25 mg, uma vez por dia, foram de 70,2 ng/ml (47,8%) e 1330 h•ng/ml (49,5%), respetivamente. A taxa de acumulação da média geométrica após doses repetidas foi de 3,59.

#### Absorção

Após a administração de doses orais únicas de avapritinib de 25 mg a 400 mg, a média do tempo até ao pico de concentração ( $T_{max}$ ) variou entre 2 a 4 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta não foi determinada. A biodisponibilidade oral média de avapritinib estimada para a população, em doentes com GIST e MSA, foi 16% e 47% inferior, respetivamente, relativamente à dos doentes com MSI.

#### Efeito dos alimentos

A  $C_{max}$  do avapritinib e a AUC<sub>inf</sub> foram aumentadas em 59% e 29%, respetivamente, em participantes saudáveis administrados com avapritinib após uma refeição de elevado teor de gordura (aproximadamente 909 calorias, 58 gramas de hidratos de carbono, 56 gramas de gordura e 43 gramas de proteínas) em comparação com a  $C_{max}$  e a AUC<sub>inf</sub> após jejum durante a noite.

#### Distribuição

O avapritinib está 98,8% ligado a proteínas de plasma humano *in vitro* e a ligação não está dependente da sua concentração. A razão média sangue/plasma foi de 0,95. O volume de distribuição central aparente (Vc/F) do avapritinib estimado para a população é de 971 l, com um peso corporal magro (LBW, *lean body weight*) mediano de 54 kg. A variabilidade interindividual do Vc/F é de 50,1%.

#### Biotransformação

Estudos *in vitro* demonstraram que o metabolismo oxidativo do avapritinib é predominantemente mediado pela CYP3A4, CYP3A5 e, em menor grau, pela CYP2C9. As contribuições relativas da CYP2C9 e CYP3A para o metabolismo *in vitro* do avapritinib foram de 15,1% e 84,9%, respetivamente. A formação do glucurónido M690 é catalisada maioritariamente pela UGT1A3. Após uma dose única de, aproximadamente, 310 mg (~100 µCi) [<sup>14</sup>C] de avapritinib para participantes saudáveis, a oxidação, glucuronidação, desaminação oxidativa e N-desalquilação foram as principais vias metabólicas. O avapritinib inalterado (49%) e os metabolitos, M690 (hidróxido glucuronido; 35%) e M499 (desaminação oxidativa; 14%), foram os principais componentes radioativos circulantes. Após a administração oral de avapritinib 300 mg uma vez por dia em doentes, o estado estável da AUC dos enantiómeros constitutivos de M499, BLU111207 e BLU111208 são de, aproximadamente, 35% e 42% da AUC do avapritinib. Com uma dose de 25 mg uma vez por dia, o rácio metabolito/molécula-mãe para BLU111207 e BLU111208 foi de 10,3% e 17,5%, respetivamente. Comparado com o avapritinib (IC<sub>50</sub> = 4 nM), os enantiómeros BLU111207 (IC<sub>50</sub> = 41,8 nM) e BLU111208 (IC<sub>50</sub> = 12,4 nM) são 10,5- e 3,1 vezes menos potentes, respetivamente, em oposição a KIT D816V *in vitro*.

Estudos *in vitro* com avapritinib demonstraram que é um inibidor direto da CYP3A4 e um inibidor da CYP3A4 dependente do tempo, em concentrações clinicamente relevantes (ver secção 4.5). *In vitro*, o

avapritinib não inibe a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ou a CYP2D6 em concentrações clinicamente relevantes.

*In vitro*, em concentrações clinicamente relevantes, o avapritinib induziu a CYP3A (ver secção 4.5). *In vitro*, o avapritinib não induziu a CYP1A2 ou a CYP2B6 em concentrações clinicamente relevantes.

### Eliminação

Após doses únicas de AYVAKYT em doentes com GIST, MSA e MSI, a semivida de eliminação plasmática do avapritinib foi de 32 a 57 horas, de 20 a 39 horas e de 38 a 45 horas, respetivamente.

A depuração aparente média estimada para a população (CL/F) de avapritinib foi de 16,9 l/h. Em doentes com MSA, a CL/F dependente do tempo no dia 9 tinha diminuído para 39,4% comparado com doentes com GIST e MSI. A variabilidade da CL/F entre indivíduos é de 44,4%.

Após uma dose oral única de, aproximadamente, 310 mg de (~100 µCi) [<sup>14</sup>C] avapritinib em participantes saudáveis, 70% da dose radioativa foi encontrada nas fezes e 18% excretada na urina. O avapritinib inalterado foi responsável por 11% e 0,23% da dose radioativa administrada excretada nas fezes e urina, respetivamente.

### Efeitos do avapritinib nas proteínas de transporte

*In vitro*, o avapritinib não é um substrato da P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K e BSEP em concentrações clinicamente relevantes.

O avapritinib é um inibidor da P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K e BSEP *in vitro* (ver secção 4.5). *In vitro*, o avapritinib não inibe o OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ou OCT2 em concentrações clinicamente relevantes.

### Substâncias ativas redutoras da acidez gástrica

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa. Com base em ambas as populações e análises de farmacocinética não comportamentais, o efeito dos agentes redutores de ácido gástrico na biodisponibilidade do avapritinib não é clinicamente relevante.

### Populações especiais

Análises de farmacocinética da população indicam que a idade (18-90 anos), peso corporal (40-156 kg), sexo e concentração de albumina não têm efeito na exposição do avapritinib. A utilização concomitante de inibidores da bomba de prótons (IBP) na biodisponibilidade (F) e peso corporal magro no volume central da distribuição aparente (Vc/F) foram identificados como sendo covariáveis estatisticamente significativas com impacto na exposição do avapritinib. O peso corporal magro (30 kg a 80 kg) teve um impacto modesto na C<sub>max</sub> em concentrações estáveis (+/- 5%), enquanto que a utilização concomitante de IBPs levou a uma redução de ~19% na AUC e na C<sub>max</sub>. Estes efeitos ligeiros como resultado da exposição não são clinicamente significativos, dada a variabilidade da FC (> 40% CV), e não é expectável que venham a ter um impacto na eficácia ou na segurança. Não foi detetado qualquer efeito da raça na farmacocinética do avapritinib, embora o baixo número de indivíduos de raça Negra (N=27) e Asiática (N=26) limitem as conclusões que possam ser tiradas com origem na raça.

### Compromisso hepático

Como a eliminação hepática é uma via principal de excreção para o avapritinib, o compromisso hepático pode resultar em concentrações plasmáticas aumentadas de avapritinib. Com base numa análise farmacocinética da população, as exposições de avapritinib foram semelhantes entre 72 participantes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total no intervalo do limite superior normal [LSN] e AST > LSN ou bilirrubina total > 1 para 1,5 vezes LSN e qualquer AST), 13 participantes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5 a 3,0 vezes LSN e

qualquer AST) e 402 participantes com função hepática normal (bilirrubina total e AST dentro do LSN). Num estudo clínico para investigar o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética do avapritinib após a administração de uma única dose oral de 100 mg de avapritinib, a AUC média não ligada foi 61% mais elevada em participantes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), comparativamente com participantes saudáveis emparelhados com função hepática normal. É recomendada uma dose inicial mais baixa em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2).

#### *Compromisso renal*

Com base numa análise farmacocinética da população, as exposições ao avapritinib foram semelhantes entre 136 participantes com compromisso renal ligeiro (CLcr 60-89 ml/min), 52 participantes com compromisso renal moderado (CLcr 30-59 ml/min) e 298 participantes com função renal normal (CLcr  $\geq$  90 ml/min), sugerindo que não é necessário um ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A farmacocinética do avapritinib em doentes com compromisso renal grave (CLcr 15-29 ml/min) ou doença renal terminal (CLcr  $<$  15 ml/min) não foi estudada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Estudos de toxicidade com dose repetida

Ocorreu hemorragia no cérebro e na espinal medula em cães com doses superiores ou iguais a 15 mg/kg/dia (aproximadamente 9,0, 1,8 e 0,8 vezes a exposição humana baseada na AUC com a dose de 25 mg, 200 mg e 300 mg uma vez por dia, respetivamente) e ocorreu edema do plexo coroide no cérebro em cães com doses superiores ou iguais a 7,5 mg/kg/dia (aproximadamente 4,7, 1,0 e 0,4 vezes a exposição humana baseada na AUC com a dose clínica de 25 mg, 200 mg e 300 mg uma vez por dia, respetivamente). Os ratos manifestaram convulsões, que foram potencialmente secundárias à inibição de Nav 1.2 com exposições sistémicas  $\geq$  96, 12 e  $\geq$  8 vezes mais elevadas do que a exposição em doentes com a dose clínica de 25 mg, 200 mg e 300 mg uma vez por dia.

Num estudo de toxicologia de dose repetida com 6 meses de duração em ratos, estes animais manifestaram degeneração hemorrágica e quística dos corpos lúteos ováricos e mucificação vaginal, com níveis de dose superiores ou iguais a 3 mg/kg/dia, com margens de exposição de 15, 3 e 1,3 vezes a exposição humana baseada na AUC com a dose de 25 mg, 200 mg e 300 mg uma vez por dia, respetivamente. Num estudo de toxicologia de dose repetida com 9 meses de duração em cães, foi observada hipoespermatogénese (3/4 machos) com a dose mais elevada testada, ou seja, 5 mg/kg/dia (5,7; 1,2 e  $<$  1 vezes a exposição humana [AUC] com a dose de 25 mg, 200 mg e 300 mg, respetivamente).

#### Genotoxicidade/carcinogenicidade

O avapritinib não foi mutagénico *in vitro* no ensaio bacteriano de mutação reversa (teste de Ames). Deu resultado positivo no teste de aberração cromossómica em linfócitos do sangue periférico humano em cultura *in vitro*, mas negativo em ratos tanto para o teste de micronúcleos da medula óssea como para os ensaios de cometa para danos hepáticos, e, portanto, é globalmente não genotóxico. O potencial carcinogénico do avapritinib foi avaliado num estudo com 6 meses de duração em ratinhos transgénicos no qual foram observadas incidências superiores de celularidade cortical tímica inferior com as doses de 10 mg/kg/dia e 20 mg/kg/dia. Está a decorrer um estudo de carcinogenicidade de longa duração.

#### Toxicidade na reprodução e desenvolvimento

Foi realizado um estudo combinado dedicado de fertilidade masculina e feminina e desenvolvimento embrionário precoce em ratos com avapritinib oral, doses de 3, 10, e 30 mg/kg/dia para machos, e 3, 10, e 20 mg/kg/dia para fêmeas. Não foram notados efeitos diretos na fertilidade masculina ou feminina com os níveis de dose mais elevados testados neste estudo (100,8 e 62,6 vezes a exposição humana [AUC] com 25 mg, 20,3 e 9,5 vezes a exposição humana [AUC] com 200 mg e 8,7 e 4,1 vezes a exposição humana [AUC] com 300 mg).

O avapritinib foi encontrado nos fluidos seminais numa concentração de até 0,1 vezes a concentração no plasma humano com a dose de 25 mg. Ocorreu um aumento da perda pré-implantação e de reabsorção precoce com margens de exposição de 15, 3 e 1,3 vezes a exposição humana (AUC) com as doses clínicas de 25 mg, 200 mg e 300 mg, respetivamente. Foi observada uma redução na produção de esperma e no peso testicular relativo em ratos macho aos quais se administrou avapritinib com exposições de 7 e 30 vezes, 1 e 5 vezes e 0,6 e 3 vezes as doses humanas de 25 mg, 200 mg e 300 mg, respetivamente.

Num estudo de toxicidade do desenvolvimento embrio-fetal em ratos, o avapritinib mostrou efeitos embriotóxicos e teratogénicos (diminui o peso e a viabilidade fetal, e aumenta as malformações viscerais e esqueléticas). A administração oral de avapritinib durante o período da organogénese foi teratogénica e embriotóxica em ratos com exposições de, aproximadamente, 31,4; 6,3 e 2,7 vezes a exposição humana (AUC) com a dose de 25 mg, 200 mg e 300 mg, respetivamente.

#### Estudos de fototoxicidade

Um estudo de fototoxicidade *in vitro* em fibroblastos de ratos 3T3, bem como um estudo de fototoxicidade em ratos pigmentados demonstrou que o avapritinib tem um ligeiro potencial de fototoxicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### *Núcleo do comprimido*

Celulose microcristalina

Copovidona

Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio

#### *Revestimento do comprimido*

Talco

Macrogol 3350

Poli(álcool vinílico)

Dióxido de titânio (E171)

#### *Tinta de impressão (apenas para os comprimidos revestidos por película de 100 mg, 200 mg e 300 mg)*

Esmalte de goma-laca 45% (20% esterificado) em etanol

Azul brilhante FCF (E133)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro negro (E172)

Propilenoglicol

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE, *high-density polyethylene*) selado por indução (selo de indução térmica com revestimento de polpa), com um fecho resistente à abertura por crianças (polipropileno) e com dessecante.

Cada embalagem contém um frasco com 30 comprimidos revestidos por película.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película  
EU/1/20/1473/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 24 de setembro de 2020

Data da última renovação: 24 de julho de 2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Para confirmar melhor a segurança e eficácia de avapritinib no tratamento de doentes adultos com GIST irressecável ou metastático portadores da mutação PDGFRA D842V, o titular da AIM deve enviar os resultados do estudo observacional de segurança e eficácia em doentes com GIST irressecável ou metastático com mutação PDGFRA D842V.	1º trimestre de 2027

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR 25 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1473/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AYVAKYT 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 25 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/004

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR 50 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1473/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AYVAKYT 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 50 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR 100 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/20/1473/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AYVAKYT 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 100 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR 200 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AYVAKYT 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 200 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR 300 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AYVAKYT 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO – 300 MG COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película  
avapritinib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimidos revestidos por película  
30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.  
Não engula o recipiente de dessecante encontrado no frasco.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/ 1/20/1473/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

### AYVAKYT 25 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado**

##### **O que é AYVAKYT**

O AYVAKYT é um medicamento que contém a substância ativa avapritinib.

##### **Para que é utilizado AYVAKYT**

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar a mastocitose sistémica agressiva (MS agressiva), mastocitose sistémica associada a uma neoplasia hematológica (MS-ANH) ou leucemia mastocitária (LM), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estes são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos. A MS agressiva, MS-ANH e LMCL são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (MSA).

AYVAKYT é também utilizado para o tratamento de adultos com mastocitose sistémica indolente (MSI), com sintomas moderados a graves, inadequadamente controlados com o tratamento sintomático. Trata-se de uma doença na qual o seu organismo tem muitos mastócitos anormais. Os mastócitos são os glóbulos brancos responsáveis pelas reações alérgicas. Estas células podem estar presentes em qualquer tecido do seu organismo, mas encontram-se frequentemente na pele, intestinos e medula óssea. Estes mastócitos anormais podem causar sintomas, tais como reações alérgicas graves, diarreia, erupção na pele e dificuldade em pensar.

##### **Como funciona AYVAKYT**

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com MSA e MSI ou as células que constituem o cancro têm normalmente

alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

### Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**
- **se está a tomar um medicamento que torna o sangue mais fino para prevenir a formação de coágulos de sangue, tais como a varfarina ou o fenprocoumon.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com MSA, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia** em doentes com MSA. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como o estômago, reto ou intestino. Informe o seu médico se tiver tido ou se tem quaisquer problemas hemorrágicos. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises ao sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o(a) conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (a retenção de líquidos grave pode ocorrer em doentes com MSA).
- O avapritinib pode causar **anomalias no ritmo do seu coração**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou se tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vómitos)** se tem MSA. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, *sun protection factor*).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue e pesá-lo regularmente se tiver MSA.

Consulte a secção 4 para mais informações.

### **Crianças e adolescentes**

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e AYVAKYT**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

### **Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar a hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolimus, tacrolimus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **AYVAKYT com alimentos e bebidas**

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante pelo menos 6 semanas após a conclusão do tratamento. Os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 semanas após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

#### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

#### Fertilidade

AYVAKYT pode causar problemas de fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se isto for um problema para si.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

#### **AYVAKYT contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar AYVAKYT**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Que dosagem de AYVAKYT utilizar**

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

#### **Tratamento de MSA**

A dose recomendada é de 200 mg por via oral, uma vez por dia.

#### **Tratamento da MSI**

A dose recomendada é de 25 mg por via oral, uma vez por dia.

Se tiver problemas de fígado, o seu médico pode iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de AYVAKYT.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante pelo menos 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

### **Se tomar mais AYVAKYT do que deveria**

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

### **Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT**

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis mais graves em doentes com MSA**

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes** (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

### **Outros efeitos indesejáveis em doentes com MSA podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vómitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódoas negras ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso

- alterações na atividade elétrica do coração
- nódoas negras
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

**Os efeitos indesejáveis em doentes com MSI podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- inchaço dos braços e pernas

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dificuldade em adormecer (insónia)
- afrontamentos
- pele vermelha ou com comichão
- inchaço da face
- análise ao sangue que revela um efeito nos ossos (aumento da fosfatase alcalina no sangue)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar AYVAKYT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de AYVAKYT**

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
  - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
  - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).

### **Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 25 mg são comprimidos redondos, brancos, de 5 mm de diâmetro, gravados com "BLU" de um lado e "25" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/en>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### AYVAKYT 50 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado**

##### **O que é AYVAKYT**

O AYVAKYT é um medicamento que contém a substância ativa avapritinib.

##### **Para que é utilizado AYVAKYT**

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar a mastocitose sistémica agressiva (MS agressiva), mastocitose sistémica associada a uma neoplasia hematológica (MS-ANH) ou leucemia mastocitária (LM), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estes são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.

A MS agressiva, MS-ANH e ML são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (MSA).

##### **Como funciona AYVAKYT**

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com MSA ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

### Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**
- **se está a tomar um medicamento que torna o sangue mais fino para prevenir a formação de coágulos de sangue, tais como varfarina ou fenprocoumon.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com MSA, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como o estômago, reto ou intestino. Informe o seu médico se tiver tido ou se tem quaisquer problemas hemorrágicos. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises ao sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o(a) conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **anomalias no ritmo do seu coração**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com AYVAKYT. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, *sun protection factor*).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado(a) regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

### Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

## **Outros medicamentos e AYVAKYT**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

## **Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar a hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolimus, tacrolimus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

## **AYVAKYT com alimentos e bebidas**

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

## **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 semanas após a conclusão do tratamento. Os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 semanas após

a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

#### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

#### Fertilidade

AYVAKYT pode causar problemas de fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se isto for um problema para si.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

#### **AYVAKYT contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar AYVAKYT**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Que dosagem de AYVAKYT utilizar**

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

#### **Tratamento da MSA**

A dose recomendada é de 200 mg por via oral uma vez por dia.

Se tiver problemas de fígado, o seu médico pode iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de AYVAKYT.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante, pelo menos, 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

#### **Se tomar mais AYVAKYT do que deveria**

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT**

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis mais graves**

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes** (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

##### **Outros efeitos indesejáveis podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódos negros ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódos negros
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar AYVAKYT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de AYVAKYT**

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 50 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
  - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
  - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).

### **Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 50 mg são comprimidos redondos, brancos, de 6 mm de diâmetro, gravados com "BLU" de um lado e "50" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amesterdão

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/en>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### AYVAKYT 100 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado**

##### **O que é AYVAKYT**

O AYVAKYT é um medicamento que contém a substância ativa avapritinib.

##### **Para que é utilizado AYVAKYT**

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar:

- Um tipo de cancro do trato digestivo chamado tumor estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*), quando este não pode ser tratado com cirurgia (irressecável) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que tem uma mutação específica (D842V) no gene que codifica para a proteína quinase do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).
- Mastocitose sistémica agressiva (MS agressiva), mastocitose sistémica associada a uma neoplasia hematológica (MS-ANH) ou leucemia mastocitária (LM), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estas são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.  
A MS agressiva, MA-ANH e LM são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (MSA).

##### **Como funciona AYVAKYT**

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com MSA ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações

(mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação dessas mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

### Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**
- **se está a tomar um medicamento que torna o sangue mais fino para prevenir a formação de coágulos de sangue, tais como varfarina ou fenprocoumon.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com MSA, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como o estômago, reto ou intestino. Em doentes com GIST, o avapritinib pode também causar hemorragia no fígado, bem como hemorragia do tumor. Informe o seu médico se tiver tido ou tem quaisquer problemas hemorrágicos. Antes de começar a tomar o avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises ao sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **anomalias no ritmo do seu coração**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vómitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, sun protection factor).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

### **Crianças e adolescentes**

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e AYVAKYT**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

### **Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolimus, tacrolimus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **AYVAKYT com alimentos e bebidas**

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

#### Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 semanas após a conclusão do tratamento. Os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 semanas após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

#### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante, pelo menos, 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

#### Fertilidade

AYVAKYT pode causar problemas de fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se isto for um problema para si.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

#### **AYVAKYT contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **3. Como tomar AYVAKYT**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### **Que dosagem de AYVAKYT utilizar**

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

#### **Tratamento de GIST**

A dose recomendada é de 300 mg por via oral, uma vez por dia.

#### **Tratamento da MSA**

A dose recomendada é de 200 mg por via oral, uma vez por dia.

Se tiver problemas de fígado, o seu médico pode iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de AYVAKYT.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante, pelo menos, 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

#### **Se tomar mais AYVAKYT do que deveria**

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT**

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis mais graves**

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes** (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

### **Outros efeitos indesejáveis em doentes com GIST podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do apetite
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- tonturas
- paladar alterado
- aumento da produção de lágrimas
- dor abdominal (barriga)
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- diarreia
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- azia
- alteração na cor do cabelo
- erupção na pele
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos
- análises ao sangue que mostram um aumento de stress no fígado e elevados níveis de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- olhos vermelhos ou dolorosos, visão desfocada
- desidratação
- quantidade baixa de albumina no sangue
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em dormir (insónia)
- hemorragia no cérebro
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas

- sentir-se fraco ou anormalmente sonolento
- voz rouca ou perturbação na fala
- perturbações dos movimentos
- dores de cabeça
- tremores
- sangramento nos olhos
- aumento da sensibilidade à luz
- aumento da tensão arterial
- falta de ar
- nariz entupido
- tosse, incluindo tosse com expetoração
- sangramento gastrointestinal
- aumento de líquido no abdómen
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dificuldade em engolir
- boca, lábios ou língua dolorosos, aftas
- aumento na produção de saliva
- pele vermelha ou comichão na pele
- descoloração da pele
- queda de cabelo
- dor
- espasmos musculares
- sangue na urina
- febre ou sensação de desconforto geral
- alterações na atividade elétrica do coração
- perda ou aumento de peso
- análises ao sangue que mostram diminuição das plaquetas sanguíneas, normalmente associada a facilidade em sofrer nódos negros ou hemorragias
- análises ao sangue que mostram quantidades alteradas de minerais no sangue
- análises ao sangue que mostram diminuição da função renal
- análises ao sangue que mostram um aumento da quebra muscular

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento do tumor
- líquido em volta do coração
- sangramento do fígado

**Outros efeitos indesejáveis em doentes com MSA podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódos negros ou sangrar
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas

- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdómen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódoas negras
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar AYVAKYT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de AYVAKYT**

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
  - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmelose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").

- O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).
- A tinta de impressão contém: Solução de goma-laca 45% (20% esterificada) em etanol, Azul brilhante FCF (E133), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol.

#### **Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 100 mg são comprimidos redondos, brancos, de 9 mm de diâmetro, impressos com tinta azul "BLU" de um lado e "100" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amesterdão

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

#### **Este folheto foi revisto pela última vez em**

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional».

Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

#### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### AYVAKYT 200 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado**

##### **O que é AYVAKYT**

O AYVAKYT é um medicamento para que contém a substância ativa avapritinib.

##### **Para que é utilizado AYVAKYT**

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar:

- Um tipo de cancro do trato digestivo chamado tumor estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*), quando este não pode ser tratado com cirurgia (irressecável) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que tem uma mutação específica (D842V) no gene que codifica para a proteína quinase do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).
- Mastocitose sistémica agressiva (MS agressiva), mastocitose sistémica associada a uma neoplasia hematológica (MS-ANH) ou leucemia mastocitária (LM), após pelo menos uma terapêutica sistémica. Estes são distúrbios nos quais o corpo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulos brancos. Os sintomas ocorrem quando demasiados mastócitos entram em vários órgãos do seu corpo, tais como o fígado, medula óssea ou baço. Estes mastócitos também libertam substâncias, tais como a histamina, que causam vários sintomas gerais que pode experienciar, assim como danos nos órgãos envolvidos.  
A MS agressiva, MS-ANH e LM são coletivamente denominadas como mastocitose sistémica avançada (MSA).

##### **Como funciona AYVAKYT**

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. Os mastócitos nos doentes com MSA ou as células que constituem o cancro têm normalmente alterações

(mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

## 2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT

### Não tome AYVAKYT:

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se tiver contagens baixas de plaquetas.**
- **se está a tomar um medicamento que torna o sangue mais fino para prevenir a formação de coágulos de sangue, tais como varfarina ou fenprocoumon.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento. Nos doentes com MSA, o seu médico avaliará as suas contagens de plaquetas antes de iniciar o tratamento e monitorizá-las-á conforme necessário durante o seu tratamento com avapritinib.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como o estômago, reto ou intestino. Em doentes com GIST, o avapritinib pode também causar hemorragia no fígado, bem como hemorragia do tumor. Informe o seu médico se tiver tido ou tem quaisquer problemas hemorrágicos. Antes de começar a tomar o avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises ao sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **um anormal ritmo cardíaco**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, sun protection factor).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

### **Crianças e adolescentes**

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

### **Outros medicamentos e AYVAKYT**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

### **Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolimus, tacrolimus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **AYVAKYT com alimentos e bebidas**

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

### **Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 semanas após a conclusão do tratamento. Os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 semanas após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante pelo menos 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

### Fertilidade

AYVAKYT pode causar problemas de fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se isto for um problema para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

### **AYVAKYT contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar AYVAKYT**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Que dosagem de AYVAKYT utilizar**

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

### **Tratamento de GIST**

A dose recomendada é de 300 mg por via oral, uma vez por dia.

### **Tratamento de MSA**

A dose recomendada é de 200 mg por via oral, uma vez por dia.

Se tiver problemas de fígado, o seu médico pode iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de AYVAKYT.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante, pelo menos, 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

#### **Se tomar mais AYVAKYT do que deveria**

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT**

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis mais graves**

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes** (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

### **Outros efeitos indesejáveis em doentes com GIST podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do apetite
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- tonturas
- paladar alterado
- aumento da produção de lágrimas
- dor abdominal (barriga)
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- diarreia
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- azia
- alteração na cor do cabelo
- erupção na pele
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos
- análises ao sangue que mostram um aumento de stress no fígado e elevados níveis de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- olhos vermelhos ou dolorosos, visão desfocada
- desidratação

- quantidade baixa de albumina no sangue
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em dormir (insónia)
- hemorragia no cérebro
- sensação diminuída, dormência, formigueiro ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- sentir-se fraco ou anormalmente sonolento
- voz rouca ou perturbação na fala
- perturbações dos movimentos
- dores de cabeça
- tremores
- sangramento nos olhos
- aumento da sensibilidade à luz
- aumento da tensão arterial
- falta de ar
- nariz entupido
- tosse, incluindo tosse com expectoração
- sangramento gastrointestinal
- aumento de líquido no abdómen
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dificuldade em engolir
- boca, lábios ou língua dolorosos, aftas
- aumento na produção de saliva
- pele vermelha ou comichão na pele
- descoloração da pele
- queda de cabelo
- dor
- espasmos musculares
- sangue na urina
- febre ou sensação de desconforto geral
- alterações na atividade elétrica do coração
- perda ou aumento de peso
- análises ao sangue que mostram diminuição das plaquetas sanguíneas, normalmente associada a facilidade em sofrer nódoas negras ou hemorragias
- análises ao sangue que mostram quantidades alteradas de minerais no sangue
- análises ao sangue que mostram diminuição da função renal
- análises ao sangue que mostram um aumento da degradação dos músculos

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento do tumor
- líquido em volta do coração
- sangramento do fígado

**Outros efeitos indesejáveis em doentes com MSA podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- paladar alterado
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- diarreia
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- alteração na cor do cabelo
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nas plaquetas do sangue, normalmente associada a facilidade em ter nódoas negras ou sangrar

- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- dores de cabeça
- tonturas
- sensação diminuída, dormência, formiguelo ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- hemorragia no cérebro
- aumento da produção de lágrimas
- sangramento do nariz
- falta de ar
- azia
- aumento de líquido no abdômen
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dor abdominal (barriga)
- sangramento gastrointestinal
- erupção cutânea
- queda de cabelo
- dor
- aumento de peso
- alterações na atividade elétrica do coração
- nódoas negras
- análises ao sangue que mostram aumento da carga no fígado e níveis elevados de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- líquido em volta do coração
- pele vermelha ou comichão na pele
- análises clínicas que mostram diminuição da função renal

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar AYVAKYT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
  - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmellose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
  - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).
  - A tinta de impressão contém: Solução de goma-laca 45% (20% esterificada) em etanol, Azul brilhante FCF (E133), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol.

### Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 200 mg são comprimidos ovais, brancos, de 16 mm de comprimento e 8 mm de largura, impressos com tinta azul "BLU" de um lado e "200" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

### Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional».

Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

### AYVAKYT 300 mg comprimidos revestidos por película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT
3. Como tomar AYVAKYT
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar AYVAKYT
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é AYVAKYT e para que é utilizado**

##### **O que é AYVAKYT**

O AYVAKYT é um medicamento para que contém a substância ativa avapritinib.

##### **Para que é utilizado AYVAKYT**

AYVAKYT é utilizado em adultos para tratar um tipo de cancro do trato digestivo chamado tumor estromal gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumour*), quando este não pode ser tratado com cirurgia (irressecável) ou que se espalhou para outras partes do corpo (metastático) e que tem uma mutação específica (D842V) no gene que codifica para a proteína quinase do recetor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA, *platelet-derived growth factor receptor alpha*).

##### **Como funciona AYVAKYT**

O AYVAKYT interrompe a atividade de um grupo de proteínas no corpo denominadas quinases. As células que constituem o cancro têm normalmente alterações (mutações) nos genes envolvidos na produção de quinases específicas associadas com o crescimento e a propagação das mesmas células. Se tiver quaisquer perguntas sobre como o AYVAKYT funciona ou por que motivo este medicamento foi receitado para si, pergunte ao seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar AYVAKYT**

##### **Não tome AYVAKYT**

- se tem alergia ao avapritinib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

## Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT:

- **se já sofreu um aneurisma vascular** (abaulamento e enfraquecimento de uma parede dos vasos sanguíneos) ou **hemorragia no cérebro** no último ano.
- **se está a tomar um medicamento que torna o sangue mais fino para prevenir a formação de coágulos de sangue, tais como varfarina ou fenprocoumon.**

Tome especial cuidado com este medicamento:

- Pode desenvolver sintomas, tais como **dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave ou fraqueza grave num lado do corpo (sinais de hemorragia no cérebro)**. Se estes ocorrerem, contacte imediatamente o seu médico e pare temporariamente o tratamento.
- O tratamento com este medicamento pode levar a um **maior risco de hemorragia**. O avapritinib pode causar hemorragia no sistema digestivo, tal como o estômago, reto ou intestino. Em doentes com GIST, o avapritinib pode também causar hemorragia no fígado, bem como hemorragia do tumor. Informe o seu médico se tiver tido ou tem quaisquer problemas hemorrágicos. Antes de começar a tomar avapritinib, o seu médico pode decidir fazer análises ao sangue. Obtenha imediatamente ajuda médica, se sentir os seguintes sintomas: sangue nas fezes ou fezes negras, dor de estômago, tosse/vómitos com sangue.
- Pode também desenvolver **perda de memória, alterações na memória ou ficar confuso (sinais de um efeito cognitivo)**. O avapritinib pode, por vezes, alterar a forma como pensa e como se lembra das informações. Contacte o seu médico no caso de sentir estes sintomas ou no caso de um membro de família, cuidador ou alguém que o conhece reparar que está a ficar esquecido ou confuso.
- Durante o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico **se aumentar de peso muito rapidamente, desenvolver inchaço da face ou dos membros, tiver dificuldade em respirar ou sentir falta de ar**. Este medicamento pode levar o seu corpo a reter água (retenção de líquidos grave).
- O avapritinib pode causar **um anormal ritmo cardíaco**. O seu médico pode realizar testes para avaliar estes problemas durante o seu tratamento com avapritinib. Informe o seu médico se sentir tonturas, desmaios ou tiver batimentos cardíacos anormais enquanto estiver a tomar este medicamento.
- Pode ter **problemas graves no estômago e intestino (diarreia, náuseas e vômitos)**. Obtenha imediatamente ajuda médica se tiver estes sintomas.
- Pode tornar-se **mais sensível ao sol** enquanto estiver a tomar este medicamento. É importante que cubra as áreas expostas da pele e utilize protetor solar com fator de proteção solar elevado (SPF, sun protection factor).

Enquanto estiver a tomar avapritinib, o seu médico irá pedir-lhe para fazer análises regulares ao sangue. Também irá ser pesado regularmente.

Consulte a secção 4 para mais informações.

## Crianças e adolescentes

AYVAKYT não foi estudado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não administrar este medicamento a crianças ou adolescentes com idade inferior a 18 anos.

## Outros medicamentos e AYVAKYT

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. O AYVAKYT pode afetar a forma como funcionam outros medicamentos e alguns outros medicamentos podem afetar a forma como este medicamento funciona.

**Informe o seu médico ou farmacêutico antes de tomar AYVAKYT se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:**

Os seguintes medicamentos podem aumentar os efeitos de avapritinib e podem aumentar os efeitos indesejáveis:

- Boceprevir – utilizado para tratar hepatite C
- Cobicistate, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – usado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina – utilizado para tratar infeções bacterianas
- Itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizado para tratar infeções fúngicas graves
- Conivaptan – utilizado para tratar os níveis baixos de sódio (hiponatremia)

Os seguintes medicamentos podem reduzir os efeitos de avapritinib:

- Rifampicina – utilizado para tratar a tuberculose (TB) e algumas outras infeções bacterianas
- Carbamazepina, fenitoína, fosphenytoin, primidona, fenobarbital – utilizado para tratar a epilepsia
- Hipericão (*Hypericum perforatum*) – um medicamento à base de plantas usado para a depressão
- Bosentano – utilizado para tratar a hipertensão
- Efavirenz e etravirina – usados para tratar infeções de VIH/SIDA
- Modafinil – utilizado para tratar perturbações do sono
- Dabrafenib – utilizado para tratar determinados cancros
- Nafcillin – utilizado para tratar certas infeções bacterianas
- Dexametasona – utilizado para reduzir inflamações

Este medicamento pode afetar a forma como os seguintes medicamentos funcionam ou aumentam os efeitos indesejáveis:

- Alfentanilo – utilizado para controlo de dor durante operações e procedimentos médicos
- Atazanavir – utilizado para tratar infeções de VIH/SIDA
- Midazolam – utilizado para anestesia, sedação ou para diminuir a ansiedade
- Simvastatina – utilizado para tratar o colesterol elevado
- Sirolimus, tacrolimus – utilizado para prevenir a rejeição de transplantes de órgãos

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

**AYVAKYT com alimentos e bebidas**

Não deve beber sumo de toranja ou comer toranja enquanto estiver em tratamento com AYVAKYT.

**Gravidez, amamentação e fertilidade**

Se está grávida ou a amamentar, pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez

Este medicamento não é recomendado para utilização durante a gravidez a menos que claramente necessário. Evite engravidar enquanto estiver a ser tratada com este medicamento, pois pode prejudicar o feto. O seu médico irá falar consigo sobre os riscos potenciais de tomar AYVAKYT durante a gravidez.

O seu médico poderá verificar se está grávida antes de iniciar o tratamento com este medicamento.

As mulheres que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 6 semanas após a conclusão do tratamento. Os homens com parceiras que possam engravidar devem usar contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 semanas após a conclusão do tratamento. Fale com o seu médico sobre métodos de contraceção eficazes que possam ser adequados para si.

### Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou planeia amamentar. É desconhecido se AYVAKYT passa para o leite materno. Não deve amamentar durante o tratamento com este medicamento e durante, pelo menos, 2 semanas após a última dose. Converse com o seu médico sobre a melhor forma de alimentar o seu bebé durante este período.

### Fertilidade

AYVAKYT pode causar problemas de fertilidade em homens e mulheres. Fale com o seu médico se isto for um problema para si.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

AYVAKYT pode causar sintomas que afetam a sua capacidade de concentração e de reação (ver secção 4). Por conseguinte, AYVAKYT pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Tome especial cuidado ao conduzir um carro ou operar máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

### **AYVAKYT contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar AYVAKYT**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Que dosagem de AYVAKYT utilizar**

A dose recomendada de AYVAKYT dependerá da sua doença – ver abaixo.

AYVAKYT está disponível em comprimidos com dosagens diferentes. As dosagens são de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg. O seu médico aconselhá-lo(a)-á relativamente à dosagem e número de comprimidos que deve tomar:

### **Tratamento de GIST**

A dose recomendada é de 300 mg por via oral, uma vez por dia.

Se tiver problemas de fígado, o seu médico pode iniciar o seu tratamento com uma dose mais baixa de AYVAKYT.

Se sentir efeitos indesejáveis, o seu médico pode alterar a sua dose, parar temporariamente ou interromper definitivamente o tratamento. Não altere a sua dose nem deixe de tomar AYVAKYT a menos que o médico lhe diga para o fazer.

Engolir o(s) comprimido(s) AYVAKYT inteiro(s) com um copo de água, de estômago vazio. Não coma durante, pelo menos, 2 horas antes e, pelo menos, 1 hora depois de tomar AYVAKYT.

Se vomitar depois de tomar uma dose de AYVAKYT, não tome uma dose extra. Tome a sua dose seguinte à hora habitual.

### **Se tomar mais AYVAKYT do que deveria**

Se tiver tomado acidentalmente demasiados comprimidos, fale imediatamente com o seu médico. Pode necessitar de ajuda médica.

### **Caso se tenha esquecido de tomar AYVAKYT**

Se falhar uma dose de AYVAKYT, tome-a assim que se lembrar a menos que a dose seguinte seja dentro de 8 horas. Tome a dose seguinte à sua hora habitual.

Não tome duas doses nessas 8 horas para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

##### **Efeitos indesejáveis mais graves**

**Alguns efeitos indesejáveis podem ser graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes** (consulte também a secção 2):

- dor de cabeça grave, problemas de visão, sonolência grave, fraqueza grave de um lado do seu corpo (sinais de hemorragia no cérebro)
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (sinais de um efeito cognitivo)

##### **Outros efeitos indesejáveis podem incluir**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- diminuição do apetite
- perda de memória, alterações na memória ou confusão (efeitos cognitivos)
- tonturas
- paladar alterado
- aumento da produção de lágrimas
- dor abdominal (barriga)
- náuseas, esforço para vomitar e vômitos
- diarreia
- secura que afeta os olhos, lábios, boca e pele
- azia
- alteração na cor do cabelo
- erupção na pele
- inchaço (p. ex., pés, tornozelos, rosto, olhos, articulações)
- cansaço
- análises ao sangue que mostram diminuição nos glóbulos vermelhos (anemia) e glóbulos brancos
- análises ao sangue que mostram um aumento de stress no fígado e elevados níveis de bilirrubina, uma substância produzida pelo fígado

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- olhos vermelhos ou dolorosos, visão desfocada
- desidratação
- quantidade baixa de albumina no sangue
- depressão
- ansiedade
- dificuldade em dormir (insónia)
- hemorragia no cérebro
- sensação diminuída, dormência, formiguelo ou sensibilidade aumentada à dor nos braços e pernas
- sentir-se fraco ou anormalmente sonolento
- voz rouca ou perturbação na fala
- perturbações dos movimentos
- dor de cabeça
- tremores
- sangramento nos olhos
- aumento da sensibilidade à luz
- aumento da tensão arterial
- falta de ar
- nariz entupido
- tosse, incluindo tosse com expectoração
- sangramento gastrointestinal

- aumento de líquido no abdómen
- obstipação (prisão de ventre), flatulência (gases)
- dificuldade em engolir
- boca, lábios ou língua dolorosos, aftas
- aumento na produção de saliva
- pele vermelha ou comichão na pele
- descoloração da pele
- queda de cabelo
- dor
- espasmos musculares
- sangue na urina
- febre ou sensação de desconforto geral
- alterações na atividade elétrica do coração
- perda ou aumento de peso
- análises ao sangue que mostram diminuição das plaquetas sanguíneas, normalmente associada a facilidade em sofrer nódos negros ou hemorragias
- análises ao sangue que mostram quantidades alteradas de minerais no sangue
- análises ao sangue que mostram diminuição da função renal
- análises ao sangue que mostram um aumento da muscular degradação dos músculos

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- sangramento do tumor
- líquido em volta do coração
- sangramento do fígado

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar AYVAKYT**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco e na embalagem exterior após "VAL". O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que o frasco está danificado ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de AYVAKYT

- A substância ativa é o avapritinib. Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de avapritinib.
- Os outros excipientes são:
  - O núcleo do comprimido contém: celulose microcristalina, copovidona, croscarmellose sódica e estearato de magnésio (ver secção 2 "AYVAKYT contém sódio").
  - O revestimento do comprimido contém: talco, macrogol 3350, poli(álcool vinílico) e dióxido de titânio (E171).
  - A tinta de impressão contém: Solução de goma-laca 45% (20% esterificada) em etanol, Azul brilhante FCF (E133), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro negro (E172) e propilenoglicol.

### Qual o aspeto de AYVAKYT e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película AYVAKYT 300 mg são comprimidos ovais, brancos, de 18 mm de comprimento e 9 mm de largura, impressos com tinta azul "BLU" de um lado e "300" no outro.

AYVAKYT é fornecido num frasco contendo 30 comprimidos revestidos por película. Cada embalagem contém um frasco.

Mantenha o recipiente com dessecante dentro do frasco.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amesterdão  
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

### Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

### Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.