

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter  
AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter  
AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter  
AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter  
AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.

### AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.

### AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.

### AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.

### AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

### AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid filmovertrukket tablet med en diameter på 5 mm med præget tekst. På den ene side står der "BLU", og på den anden side står der "25".

### AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid filmovertrukket tablet med en diameter på 6 mm med præget tekst. På den ene side står der "BLU", og på den anden side står der "50".

### AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter

Rund, hvid filmovertrukket tablet med en diameter på 9 mm med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "100" på den anden side.

#### AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter

Oval, hvid filmovertrukket tablet, som er 16 mm lang og 8 mm bred med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "200" på den anden side.

#### AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

Oval, hvid filmovertrukket tablet, som er 18 mm lang og 9 mm bred med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "300" på den anden side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Inoperabel eller metastatisk, gastrointestinal stromal tumor (GIST)

AYVAKYT er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med inoperable eller metastatiske, gastrointestinale stromale tumorer (GIST), der har trombocytale vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) D842V-mutation.

#### Fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM)

AYVAKYT er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocytoseleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling.

#### Indolent systemisk mastocytose (ISM)

AYVAKYT er indiceret til behandling af voksne patienter med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til svære symptomer, der er utilstrækkeligt kontrolleret på symptomatisk behandling (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling skal initieres af en sundhedsperson med erfaring i diagnosticering og behandling af tilstande, som avapritinib er indiceret til (se pkt. 4.1).

#### Dosering

##### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Til GIST er den anbefalede startdosis af avapritinib 300 mg oralt én gang dagligt på tom mave (se Administration). Behandling bør fortsætte indtil forekomst af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Udvælgelse af patienter til behandling af inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutation skal være baseret på en valideret testmetode.

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig brug med en moderat CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosen af avapritinib reduceres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang dagligt (se pkt. 4.5).

##### *Fremskreden systemisk mastocytose*

Til AdvSM er den anbefalede startdosis af avapritinib 200 mg oralt én gang dagligt på tom mave (se Administration). Denne 200 mg dosis én gang dagligt er også den maksimale anbefalede dosis, som ikke må overskrides, til patienter med AdvSM. Behandling bør fortsætte indtil forekomst af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Behandling med avapritinib anbefales ikke hos patienter med et trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$  (se tabel 2 og pkt. 4.4).

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås. Hvis samtidig brug med en moderat CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosen af avapritinib reduceres fra 200 mg til 50 mg oralt én gang dagligt (se pkt. 4.5).

#### *Indolent systemisk mastocytose*

Til ISM er den anbefalede dosis avapritinib 25 mg oralt én gang dagligt på tom mave (se Administration). Denne dosis på 25 mg én gang dagligt er også den maksimale anbefalede dosis, som ikke må overskrides, hos patienter med ISM. Behandling af ISM bør fortsætte indtil forekomst af sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås (se pkt. 4.5).

#### Dosisjustering ved bivirkninger

Uanset indikation kan afbrydelse af behandling med eller uden dosisreduktion overvejes for at håndtere bivirkninger afhængig af deres sværhedsgrad og det kliniske billede.

Dosis skal justeres som anbefalet, baseret på sikkerhed og tolerabilitet.

Dosisreduktioner og -ændringer i tilfælde af bivirkninger anbefales hos patienter med GIST, AdvSM eller ISM og er angivet i tabel 1 og 2.

**Tabel 1. Anbefalede dosisreduktioner for AYVAKYT i tilfælde af bivirkninger**

Dosisreduktion	GIST (startdosis 300 mg)	AdvSM (startdosis 200 mg)	ISM (startdosis 25 mg)*
Første	200 mg én gang dagligt	100 mg én gang dagligt	25 mg én gang hver anden dag
Anden	100 mg én gang dagligt	50 mg én gang dagligt	-
Tredje	-	25 mg én gang dagligt	-

\* ISM-patienter, der kræver dosisreduktion til under 25 mg én gang hver anden dag, skal seponere behandlingen.

**Tabel 2. Anbefalede dosisændringer for AYVAKYT i tilfælde af bivirkninger**

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
<b>Patienter med GIST, AdvSM eller ISM</b>		
<b>Intrakranielt blødning</b> (se punkt 4.4)	Alle sværhedsgrader	Permanent seponering af AYVAKYT.
<b>Kognitive effekter**</b> (se punkt 4.4)	Grad 1	Fortsæt med samme dosis, reducer dosis, eller afbryd indtil bedring til baseline eller normalisering. Genoptag ved samme dosis eller ved en reduceret dosis.
	Grad 2 eller 3	Afbryd behandling indtil bedring til baseline, grad 1 eller normalisering. Genoptag ved samme dosis eller ved en reduceret dosis.
	Grad 4	Permanent seponering af AYVAKYT.

Bivirkning	Sværhedsgrad*	Dosisændring
<b>Andre bivirkninger</b> (se også pkt. 4.4 og pkt. 4.8)	Grad 3 eller 4	Afbryd behandling indtil mindre end eller lig med grad 2. Genoptag ved samme dosis eller ved en reduceret dosis, hvis det skønnes nødvendigt.
<b>Patienter med AdvSM</b>		
<b>Trombocytopeni</b> (se pkt. 4.4)	Mindre end $50 \times 10^9/l$	Afbryd dosering, indtil trombocytallet er $\geq 50 \times 10^9/l$ , genoptag så ved en reduceret dosis (se tabel 1). Hvis trombocytallet ikke forbedres til over $50 \times 10^9/l$ , overvej støtte af trombocytfunktionen.

\* Sværhedsgraden af bivirkninger vurdereret i henhold til *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* version 4.03 og 5.0

\*\* Bivirkninger med påvirkning af almindelige dagligdags aktiviteter (ADL'er) for bivirkninger, som er grad 2 eller højere

### Glemte doser

Hvis en dosis af avapritinib glemmes, skal patienten erstatte den glemte dosis, medmindre den næste planlagte dosis er inden for de næste 8 timer (se Administration). Hvis dosen ikke er blevet taget mindst 8 timer før den næste dosis, skal denne dosis udelades, og patienten skal genoptage behandlingen med den næste planlagte dosis.

Hvis patienten kaster op efter at have taget en dosis af avapritinib, skal patienten ikke tage en ekstra dosis men fortsætte med den næste planlagte dosis.

### Særlige populationer

#### *Ældre*

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter i alderen 65 år og derover (se pkt. 5.2). Der er begrænsede kliniske data for ISM-patienter i alderen 75 år og derover (se pkt. 5.1).

#### *Nedsat leverfunktion*

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion (total bilirubin inden for øvre normalgrænse [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT)  $> ULN$  eller total bilirubin mere end 1 til 1,5 gange ULN og enhver ASAT) og moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 1,5$  til 3,0 gange ULN og enhver ASAT). En modificeret startdosis af avapritinib anbefales for patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Startdosis af avapritinib skal reduceres fra 300 mg til 200 mg oralt én gang dagligt for patienter med GIST, fra 200 mg til 100 mg oralt én gang dagligt for patienter med AdvSM og fra 25 mg oralt én gang dagligt til 25 mg oralt hver anden dag for patienter med ISM (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Der anbefales ingen dosisjustering for patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance [CrCL] 30-89 ml/min estimeret ved Cockcroft-Gault). Avapritinib er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15-29 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (CrCL  $< 15$  ml/min). Derfor kan anvendelse hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet ikke anbefales (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

AYVAKYTs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

## Administration

AYVAKYT er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages på tom mave mindst 1 time før eller mindst 2 timer efter et måltid (se pkt. 5.2).

Patienter skal sluge tabletterne hele med et glas vand.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Blødninger

Avapritinib har været forbundet med en øget forekomst af blødningsbivirkninger, herunder alvorlige og svære bivirkninger, såsom gastrointestinal blødning og intrakraniell blødning, hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM. Gastrointestinale blødningsbivirkninger var de hyppigst rapporterede blødningsbivirkninger under behandling af patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med avapritinib, omend hepatisk blødning og tumorblødning også forekom hos GIST-patienter (se pkt. 4.8).

Rutinemæssig overvågning for blødningsbivirkninger hos patienter med GIST eller AdvSM skal omfatte helbredsundersøgelser. Komplet blodtælling, herunder trombocytal, og koagulationsparametre skal overvåges hos patienter med GIST eller AdvSM, specielt hos patienter med tilstande, som prædisponerer for blødning, og hos patienter i behandling med antikoagulanter (f.eks. warfarin og phenprocoumon) eller andre samtidige lægemidler, som øger risikoen for blødning.

#### Intrakranielle blødninger

Bivirkningen intrakraniell blødning forekom hos patienter med GIST og AdvSM, som fik avapritinib.

Inden initiering af avapritinib uanset dosis skal risikoen for intrakraniell blødning overvejes nøje hos patienter med potentiel øget risiko, herunder patienter med en historik med vaskulær aneurisme, intrakraniell blødning, cerebrovaskulær hændelse inden for det foregående år, samtidig anvendelse af antikoagulantia eller trombocytopeni.

Patienter, som oplever klinisk relevante neurologiske tegn og symptomer (f.eks. svær hovedpine, synsproblemer, somnolens og/eller fokal kraftnedsættelse) under behandling med avapritinib, skal afbryde dosering med avapritinib og informere deres sundhedsperson med det samme. Hjernescanning med magnetisk-resonansscanning (MRI) eller computertomografi (CT) kan foretages efter lægens skøn, alt efter sværhedsgrad og det kliniske billede.

Hos patienter med observeret intrakraniell blødning under behandling med avapritinib, uanset indikation og sværhedsgrad, skal avapritinib seponeres permanent (se pkt. 4.2).

#### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Den alvorlige bivirkning intrakraniell blødning blev rapporteret hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som fik avapritinib (se pkt. 4.8). Den nøjagtige virkningsmekanisme er ukendt.

Der er ingen erfaring fra kliniske studier med avapritinib hos patienter med hjernemetastaser.

### *Fremskreden systemisk mastocytose*

Den alvorlige bivirkning intrakraniel blødning blev rapporteret hos patienter med AdvSM, som fik avapritinib (se pkt. 4.8). Den nøjagtige virkningsmekanisme er ukendt. Forekomsten af intrakraniel blødning var øget hos patienter med trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$  og hos patienter, som fik en startdosis på  $\geq 300$  mg.

I betragtning af ovenstående skal der udføres en trombocytælling inden start af behandling. Avapritinib anbefales ikke til patienter med trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$ . Efter start af behandling skal der udføres en trombocytælling hver anden uge i de første 8 uger uanset trombocytaltallet ved baseline. Efter 8 ugers behandling skal trombocytaltal kontrolleres hver anden uge (eller hyppigere som klinisk indiceret), hvis værdier er mindre end  $75 \times 10^9/l$ , hver 4. uge, hvis værdier er mellem 75 og  $100 \times 10^9/l$ , og som klinisk indiceret, hvis værdier er højere end  $100 \times 10^9/l$ .

Trombocytaltal på  $< 50 \times 10^9/l$  skal behandles ved midlertidig afbrydelse af avapritinib. Støtte af trombocytfunktionen kan være nødvendig, og den anbefalede dosisjustering i tabel 2 skal følges (se pkt. 4.2). Trombocytopeni var generelt reversibel ved reduktion eller afbrydelse af avapritinib i kliniske studier. Dosis til patienter med AdvSM må ikke overstige 200 mg én gang dagligt.

### Kognitive effekter

Kognitive effekter, såsom hukommelsessvækkelse, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand og encefalopati, kan forekomme hos patienter, som får avapritinib (se pkt. 4.8). Virkningsmekanismen forbundet med de kognitive effekter er ikke kendt.

Det anbefales, at patienter med GIST eller AdvSM overvåges klinisk for tegn og symptomer på kognitive hændelser, såsom ny eller øget glemsomhed, forvirring og/eller problemer med kognitiv funktion. Patienter med GIST eller AdvSM skal informere deres sundhedsperson med det samme, hvis de oplever nye eller forværrede kognitive symptomer.

For patienter med GIST eller AdvSM og observerede, kognitive effekter relateret til behandling med avapritinib skal den anbefalede dosisjustering i tabel 2 følges (se pkt. 4.2). I kliniske studier udført hos patienter med GIST og AdvSM forbedrede dosisnedsættelser eller -afbrydelser grad  $\geq 2$  kognitive effekter sammenlignet med ingen handling.

Hos patienter med ISM kan kognitive effekter være et af sygdomssymptomerne. Patienter med ISM skal underrette deres sundhedsperson, hvis de oplever nye eller forværrede kognitive symptomer.

### Væskeretention

Forekomster af væskeretention, herunder alvorlige tilfælde af lokaliseret ødem (ansigtsødem, periorbitalt ødem, perifert ødem og/eller pleuraekssudat) eller generaliserede ødemer, er blevet rapporteret med hyppighedskategorien på mindst "almindelig" hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som tager avapritinib. Andre lokaliserede ødemer (laryngealt ødem og/eller perikardieekssudat) er rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig" (se pkt. 4.8).

Lokaliserede (ansigtsødem, periorbitalt ødem, perifert ødem, lungeødem, perikardie- og/eller pleuraekssudat) eller generaliserede ødemer og ascites er blevet observeret hos patienter med AdvSM med hyppighedskategorien på mindst "almindelig" (se pkt. 4.8). Andre lokaliserede ødemer (laryngealt ødem) er rapporteret med hyppigheden "ikke almindelig".

Derfor anbefales det, at patienterne med GIST eller AdvSM bliver evalueret for disse bivirkninger, herunder regelmæssig vurdering af vægt og luftvejssymptomer. En uventet, hurtig vægtøgning eller luftvejssymptomer, som angiver væskeretention, skal nøje undersøges, og nødvendig understøttende pleje samt behandlingsforanstaltninger, som f.eks. vanddrivende midler, skal påbegyndes. For patienter med GIST eller AdvSM med ascites anbefales det at evaluere ætiologien af ascites.

Hos patienter med ISM er der rapporteret lokaliseret ødem (perifert ødem, ansigtsødem) med en hyppighedskategori på mindst "almindelig" (se pkt. 4.8).

#### Forlænget QT-interval

Forlængelse af QT-intervallet er blevet observeret hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM, som blev behandlet med avapritinib i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1). Forlængelse af QT-intervallet kan inducere en øget risiko for ventrikulære arytmier, herunder torsade de pointes.

Avapritinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med GIST eller AdvSM med kendt forlænget QT-interval eller med risiko for forlænget QT-interval (f.eks. på grund af samtidige lægemidler, præeksisterende hjertesygdom og/eller elektrolytforstyrrelser). Samtidig administration af stærke eller moderate CYP3A4-hæmmere bør undgås på grund af øget risiko for bivirkninger, herunder forlænget QT-interval og relaterede arytmier (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af moderate CYP3A4-hæmmere ikke kan undgås, se pkt. 4.2 for instruktioner vedrørende dosisændring.

Hos patienter med GIST eller AdvSM bør vurdering af QT-intervallet med elektrokardiogram (EKG) overvejes, hvis avapritinib tages samtidig med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

Hos patienter med ISM bør vurdering af QT-intervallet med EKG overvejes, især hos patienter med samtidige faktorer, der kan forlænge QT (f.eks. alder, allerede eksisterende hjerterytmeforstyrrelser osv.).

#### Mave-tarm-kanalen

Diarré, kvalme og opkastning var de hyppigst rapporterede bivirkninger i mave-tarm-kanalen hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST (se pkt. 4.8) og AdvSM (se pkt. 4.8). Patienter med GIST eller AdvSM, som har diarré, kvalme og opkastning skal evalueres for at udelukke sygdomsrelaterede ætiologier. Understøttende behandling for bivirkninger i mave-tarm-kanalen, som er behandlingskrævende, kan omfatte kvalmestillende lægemidler, midler mod diarré eller syredæmpende lægemidler.

Hos patienter med GIST eller AdvSM, der oplever bivirkninger i mave-tarm-kanalen, skal hydreringsstatus overvåges nøje og behandles i henhold til klinisk standardpraksis.

#### Laboratorieundersøgelser

Behandling med avapritinib hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM er forbundet med anæmi, neutropeni og/eller trombocytopeni. Komplet blodtælling skal udføres regelmæssigt under behandlingen med avapritinib hos patienter med GIST eller AdvSM. Se også intrakranielle blødninger ovenfor i dette afsnit og i pkt. 4.8.

Behandling med avapritinib hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM er forbundet med forhøjede værdier af bilirubin og levertransaminaser (se pkt. 4.8). Leverfunktionen (transaminaser og bilirubin) skal overvåges regelmæssigt hos patienter med GIST eller AdvSM, der får avapritinib.

#### CYP3A4-hæmmere og -inducere

Samtidig administration med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere bør undgås, da det kan øge plasmakoncentrationen af avapritinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administration med stærke eller moderate CYP3A-inducere bør undgås, da det kan nedsætte plasmakoncentrationerne af avapritinib (se pkt. 4.5).



## Lysfølsomhedsreaktion

Udsættelse for direkte sollys skal undgås eller minimeres pga. risikoen for fototoksicitet forbundet med behandling med avapritinib. Patienterne skal instrueres om at tage forholdsregler, såsom beskyttende tøj og solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

## Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Aktive stoffer, som kan have en virkning på avapritinib

#### *Stærke og moderate CYP3A-hæmmere*

Samtidig administration af avapritinib med en stærk CYP3A-hæmmer øgede plasmakoncentrationer af avapritinib og kan resultere i øget forekomst af bivirkninger. Samtidig administration af itraconazol (200 mg to gange dagligt på dag 1 efterfulgt af 200 mg én gang dagligt i 13 dage) med en enkelt dosis af avapritinib på 200 mg på dag 4 hos raske forsøgspersoner øgede avapritinib  $C_{\max}$  1,4 gange og  $AUC_{0-\infty}$  4,2 gange, i forhold til en dosis af avapritinib på 200 mg administreret alene.

Samtidig brug af avapritinib med stærke eller moderate CYP3A-hæmmere (såsom antisvampemidler, inklusive ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; visse makrolider, såsom erythromycin, clarithromycin og telithromycin; aktive stoffer til behandling af human immundefektvirus infektioner/erhvervet immundefektsyndrom (hiv/aids), såsom cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir; samt conivaptan for hyponatriæmi og boceprevir til behandling af hepatitis), herunder grapefrugt eller grapefrugtjuice bør undgås. Hvis samtidig brug med en moderat CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, skal startdosen af avapritinib reduceres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang dagligt for patienter med GIST og fra 200 mg til 50 mg oralt én gang dagligt for patienter med AdvSM. Hos patienter med ISM skal samtidig brug af avapritinib og stærke eller moderate CYP3A-hæmmere undgås (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Stærke og moderate CYP3A-inducere*

Samtidig administration af avapritinib med en stærk CYP3A-inducer reducerede plasmakoncentrationerne af avapritinib og kan resultere i nedsat virkning af avapritinib. Samtidig administration af rifampicin (600 mg én gang dagligt i 18 dage) med en enkelt dosis avapritinib på 400 mg på dag 9 hos raske forsøgspersoner reducerede avapritinib  $C_{\max}$  med 74 % og  $AUC_{0-\infty}$  med 92 %, i forhold til en dosis avapritinib på 400 mg administreret alene.

Samtidig administration af avapritinib med stærke og moderate CYP3A-inducere (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcillin eller *hypericum perforatum*, også kendt som perikon) bør undgås.

### Avapritinibs virkning på andre aktive stoffer

*In vitro*-undersøgelser har vist, at avapritinib er en direkte hæmmer af CYP3A og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A. Derfor kan avapritinib potentielt øge plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for CYP3A.

*In vitro*-undersøgelser indikerede, at avapritinib er en inducer af CYP3A. Derfor kan avapritinib potentielt mindske plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for CYP3A.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig administration af avapritinib og CYP3A-substrater med et snævert terapeutisk indeks, da deres plasmakoncentrationer kan ændres.

Avapritinib er en hæmmer af P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K og BSEP *in vitro*. Derfor har avapritinib potentialet til at ændre koncentrationerne af substrater for disse transportører.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertile kvinder/kontraception hos mænd og kvinder

Fertile kvinder skal informeres om, at avapritinib kan forårsage fosterskader (se pkt. 5.3).

Graviditetsstatus for fertile kvinder skal bekræftes før start af AYVAKYT-behandling.

Fertile kvinder skal anvende sikker kontraception under behandlingen med AYVAKYT og i 6 uger efter den sidste dosis AYVAKYT. Mænd med fertile kvindelige partnere skal anvende sikker kontraception under behandlingen med AYVAKYT og i mindst 2 uger efter den sidste dosis AYVAKYT.

Patienter skal tilrådes at kontakte deres sundhedsperson øjeblikkeligt, hvis de bliver gravide, eller hvis der er mistanke om graviditet, mens de tager AYVAKYT.

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af avapritinib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

AYVAKYT bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender kontraception.

Hvis AYVAKYT anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager AYVAKYT, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fosteret.

##### Amning

Det er ukendt, om avapritinib/metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Amning skal afbrydes under behandling med AYVAKYT og i 2 uger efter sidste dosis.

##### Fertilitet

Der er ingen data om AYVAKYTs virkning på human fertilitet. Baseret på non-kliniske fund hos dyr kan fertiliteten hos kvinder og mænd dog muligvis svækkes af behandlingen med avapritinib (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

AYVAKYT kan forårsage bivirkninger såsom kognitive effekter, der kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienterne bør gøres opmærksomme på potentialet for bivirkninger, der påvirker deres evne til at koncentrere sig og reagere. Patienter, som får disse bivirkninger, skal udvise ekstra forsigtighed, når de kører bil eller betjener maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsdatabase omfatter i alt 585 patienter med GIST (alle doser), hvoraf 550 patienter fik avapritinib med en startdosis på 300 mg eller 400 mg, 193 patienter inkluderet i studier med AdvSM (alle doser), hvoraf 126 patienter fik avapritinib med en startdosis på 200 mg, og 246 patienter med ISM (doser på 25 mg-100 mg), hvoraf 141 patienter fik avapritinib ved den anbefalede dosis på 25 mg i del 2 af den pivotale del af PIONEER-studiet (se pkt. 5.1).

#### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

De mest almindelige bivirkninger af enhver grad under behandling med avapritinib med en startdosis på 300 mg eller 400 mg var kvalme (45 %), træthed (40 %), anæmi (39 %), periorbitalt ødem (33 %), ansigtsødem (27 %), hyperbilirubinæmi (28 %), diarré (26 %), opkastning (24 %), perifert ødem (23 %), øget tåreflåd (22 %), nedsat appetit (21 %) og hukommelsessvækkelse (20 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 23 % af patienter, der fik avapritinib. De mest almindelige, alvorlige bivirkninger under behandling med avapritinib var anæmi (6 %) og pleuraekssudat (1 %).

De mest almindelige bivirkninger, der førte til permanent seponering af behandling, var træthed, encefalopati og intrakraniell blødning (< 1 % hver). Bivirkninger, der medførte en dosisreduktion, inkluderede anæmi, træthed, nedsat neutrofil, forhøjet bilirubin i blodet, hukommelsessvækkelse, kognitiv lidelse, periorbitalt ødem, kvalme og ansigtsødem.

#### *Fremskreden systemisk mastocytose*

De mest almindelige bivirkninger af enhver grad under behandling med avapritinib med en startdosis på 200 mg var periorbitalt ødem (38 %), trombocytopeni (37 %), perifert ødem (33 %) og anæmi (22 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 12 % af patienter, der fik avapritinib. De mest almindelige, alvorlige bivirkninger under behandling med avapritinib var subduralt hæmatom (2 %), anæmi (2 %) og blødning (2 %).

Af patienter med AdvSM, som blev behandlet med en dosis på 200 mg, havde 7,1 % bivirkninger, der medførte permanent seponering af behandling. Subduralt hæmatom forekom hos to patienter (1,6 %). Kognitiv lidelse, forsinket stemningsleje, diarré, opmærksomhedsforstyrrelse, nedsat hæmoglobin, ændringer i hårfarve, nedsat libido, kvalme, neutropeni, præmatur menopause og trombocytopeni forekom hos én patient (0,8 % hver). Bivirkninger, som medførte en dosisreduktion, inkluderede trombocytopeni, neutropeni, periorbitalt ødem, kognitive lidelse, perifert ødem, nedsat trombocytal, nedsat neutrofil, anæmi, asteni, træthed, artralgi, øget alkalisk fosfatase i blodet, øget bilirubin i blodet og nedsat leukocytal.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

I del 2 af PIONEER var perifert ødem (12 %) den mest almindelige bivirkning under behandling med avapritinib ved den anbefalede dosis på 25 mg. Samlet set var størstedelen af de rapporterede bivirkninger af ødem grad 1 (94 % for perifert ødem, 90 % for ansigtsødem), og ingen var grad ≥ 3 eller førte til seponering af behandlingen.

Der forekom ingen alvorlige bivirkninger eller dødelige bivirkninger hos 141 patienter, der fik avapritinib ved den anbefalede dosis på 25 mg i del 2 af PIONEER. Behandlingsseponering som følge af bivirkninger forekom hos < 1 % af patienterne, der fik avapritinib.

### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier hos > 1 % af patienterne med GIST, er anført nedenfor (Tabel 3) i henhold til MedDRA systemorganklasse og hyppighed med undtagelse af

bivirkningerne nævnt i pkt. 4.4, som er inkluderet uanset hyppighed. For patienter med AdvSM er bivirkninger, der blev rapporteret i kliniske studier hos  $\geq 3\%$  af patienterne, anført nedenfor (Tabel 4).

For patienter med ISM er bivirkninger, der blev rapporteret i del 2 af PIONEER-studiet hos  $\geq 5\%$  af patienterne, anført i tabel 5.

Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10\,000$ ).

Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

#### Inoperabel eller metastatisk GIST

**Tabel 3. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med patienter med inoperabel eller metastatisk GIST behandlet med avapritinib**

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader $\geq 3$ %
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>			
Almindelig	Konjunktivitis	2,0	-
<b>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)</b>			
Ikke almindelig	Tumorbldning	0,2	0,2
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Meget almindelig	Anæmi	39,6	20,4
	Reduceret antal hvide blodlegemer	14,0	3,1
	Reduceret antal neutrofiler	15,8	8,9
Almindelig	Trombocytopeni	8,4	0,9
	Reduceret antal lymfocytter	4,7	2,2
<b>Metabolisme og ernæring</b>			
Meget almindelig	Nedsat appetit	21,1	0,5
Almindelig	Hypofosfatæmi	8,9	2,5
	Hypokaliæmi	6,0	0,9
	Hypomagnesæmi	3,8	0,4
	Hyponatriæmi	1,3	0,7
	Dehydrering	1,8	0,5
	Hypoalbuminæmi	2,4	-
	Hypokalcæmi	2,2	0,4
<b>Psyriske forstyrrelser</b>			
Almindelig	Forvirringstilstand	4,7	0,5
	Depression	4,2	0,4
	Angst	1,8	-
	Søvnløshed	3,8	-
<b>Nervesystemet</b>			
Meget almindelig	Hukommelsessvækkelse	22,7	0,9
	Kognitiv lidelse	11,8	0,9
	Svimmelhed	10,5	0,2
	Smagsforstyrrelse	12,7	-
Almindelig	Intrakraniel blødning <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Mental funktionsnedsættelse <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Perifer neuropati	8,5	0,4
	Døsighed	1,8	-
	Afasi	1,8	-
	Hypokinesi	1,3	0,2
	Hovedpine	8,0	0,2
	Balanceforstyrrelse	1,6	-
	Taleforstyrrelse	4,5	-

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader $\geq 3$ %
	Tremor	2,2	0,2
Ikke almindelig	Encefalopati	0,9	0,5
<b>Øjne</b>			
Meget almindelig	Øget tåreflåd	22,2	-
Almindelig	Okulær blødning <sup>3</sup>	1,1	-
	Sløret syn	2,9	-
	Konjunktival blødning	2,4	-
	Fotofobi	1,6	-
<b>Øre og labyrint</b>			
Almindelig	Vertigo	2,4	-
<b>Hjerte</b>			
Ikke almindelig	Perikardieekssudat	0,9	0,2
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Almindelig	Hypertension	3,3	1,1
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Almindelig	Pleuraekssudat	6,0	0,9
	Dyspnø	6,0	0,7
	Tilstoppet næse	1,5	-
	Hoste	2,2	-
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Meget almindelig	Mavesmerter	10,9	1,1
	Opkastning	24,2	0,7
	Diarré	26,4	2,7
	Kvalme	45,1	1,5
	Tørhed	10,9	0,2
	Gastroøsofagal reflukssygdom	12,9	0,5
Almindelig	Gastrointestinal blødning <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Forstoppelse	5,8	-
	Dysfagi	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Flatulens	1,6	-
	Hypersekretion af spyt	1,5	-
<b>Lever og galdeveje</b>			
Meget almindelig	Hyperbilirubinæmi	27,5	5,8
Ikke almindelig	Leverblødning	0,2	0,2
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Meget almindelig	Ændringer i hårfarve	15,3	0,2
	Udslæt	12,7	1,6
Almindelig	Palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom	1,3	-
	Lysfølsomhedsreaktion	1,1	-
	Hyperpigmentering af huden	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopeci	9,6	-
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Almindelig	Myalgi	2,0	-
	Artralgi	1,8	-
	Rygsmarter	1,1	-
	Muskelspasmer	1,6	-
<b>Nyrer og urinveje</b>			
Almindelig	Akut nyreskade	2,0	0,9
	Forhøjet blodkreatinin	4,4	-

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader $\geq 3$ %
	Hæmaturi	1,1	-
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Meget almindelig	Ødem <sup>5</sup> Træthed	70,2 39,6	4,7 5,3
Almindelig	Asteni Pyreksi Utilpashed Kuldefornemmelse	7,8 1,8 2,5 2,9	1,6 0,2 0,2 -
<b>Undersøgelser</b>			
Meget almindelig	Forhøjede transaminaser	12,4	0,9
Almindelig	Forlænget QT på ekg	2,0	0,2
	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet	3,3	0,4
	Vægttab	7,5	0,2
	Vægtstigning	4,7	-
	Forhøjet indhold af laktatdehydrogenase i blodet	1,3	-

<sup>1</sup> Intrakraniell blødning (herunder hjerneblødning, intrakraniell blødning, subduralt hæmatom, cerebralt hæmatom)

<sup>2</sup> Mental funktionsnedsættelse (herunder opmærksomhedsforstyrrelse, mental funktionsnedsættelse, mentale statusændringer, demens)

<sup>3</sup> Okulær blødning (herunder øjenblødning, retinal blødning, glaslegemeblødning)

<sup>4</sup> Gastrointestinal blødning (herunder ventrikellblødning, gastrointestinal blødning, blødning i den øvre del af mave-tarm-kanalen, rektal blødning, melæna)

<sup>5</sup> Ødem (herunder periorbitalt ødem, perifert ødem, ansigtsødem, øjenlågødem, væskeretention, generaliseret ødem, orbitalt ødem, øjenødem, ødem, perifer hævelse, hævet ansigt, hævede øjne, konjunktivalt ødem, laryngealt ødem, lokaliseret ødem, hævede læber)

:- ingen bivirkninger rapporteret med grader  $\geq 3$

#### Fremskreden systemisk mastocytose

**Tabel 4. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med patienter med fremskreden systemisk mastocytose behandlet med avapritinib med en startdosis på 200 mg**

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader $\geq 3$ %
<b>Blod og lymfesystem</b>			
Meget almindelig	Trombocytopeni*	46,8	23,0
	Anæmi*	23,0	11,9
	Neutropeni*	21,4	19,0
Almindelig	Leukopeni*	8,7	2,4
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			
Almindelig	Forvirringstilstand	1,6	-
<b>Nervesystemet</b>			
Meget almindelig	Smagsforstyrrelse*	15,9	0,8
	Kognitiv lidelse	11,9	1,6
Almindelig	Hovedpine	7,9	-
	Hukommelsessvækkelse*	5,6	-
	Svimmelhed	5,6	-
	Perifer neuropati <sup>1</sup>	4,8	-
	Intrakraniell blødning <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Øjne</b>			
Almindelig	Øget tåreflåd	6,3	-

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
<b>Hjerte</b>			
Ikke almindelig	Perikardieekssudat	0,8	-
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>			
Almindelig	Næseblod	5,6	-
	Pleuraekssudat	2,4	-
<b>Mave-tarm-kanalen</b>			
Meget almindelig	Diarré	14,3	1,6
	Kvalme	12,7	-
Almindelig	Opkastning*	8,7	0,8
	Gastroøsofagal refluxsygdom*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Tørhed*	4,0	-
	Forstoppelse	3,2	-
	Mavesmerter*	3,2	-
	Gastrointestinal blødning <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Lever og galdeveje</b>			
Almindelig	Hyperbilirubinæmi*	7,9	0,8
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Meget almindelig	Ændringer i hårfarve	15,1	-
Almindelig	Udslæt*	7,9	0,8
	Alopeci	7,1	-
Ikke almindelig	Lysfølsomhedsreaktion	0,8	-
<b>Nyre og urinveje</b>			
Ikke almindelig	Akut nyreskade*	0,8	-
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>			
Almindelig	Artralgi	4,8	0,8
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Meget almindelig	Ødem <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Træthed*	18,3	2,4
Almindelig	Smerter	3,2	-
<b>Undersøgelser</b>			
Almindelig	Vægtstigning	6,3	-
	Forhøjet indhold af alkalisk fosfatase i blodet	4,8	1,6
	Forhøjede transaminaser*	4,8	-
	Forlænget QT på ekg	1,6	0,8
<b>Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer</b>			
Almindelig	Kontusion	3,2	-

<sup>1</sup> Perifer neuropati (herunder paræstesi, perifer neuropati, hypoæstesi)

<sup>2</sup> Intrakranielt blødning (herunder intrakranielt blødning, subduralt hæmatom)

<sup>3</sup> Gastrointestinal blødning (herunder ventrikulblødning, gastrointestinal blødning, melæna)

<sup>4</sup> Ødem (herunder periorbitalt ødem, perifert ødem, ansigtsødem, øjenlågsødem, væskeretention, generaliseret ødem, ødem, perifer hævelse, hævet ansigt, hævede øjne, konjunktivalt ødem, laryngealt ødem, lokaliseret ødem)

\* Omfatter kombinerede termer, der repræsenterer lignende medicinske koncepter.

:- Ingen bivirkninger rapporteret

**Tabel 5. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier med patienter med indolent systemisk mastocytose**

Systemorganklasse/hyppighedskategori	Bivirkninger	Avapritinib (25 mg én gang dagligt) + bedste understøttende behandling Alle grader %	Grader $\geq$ 3 %
<b>Psykiske forstyrrelser</b>			
Almindelig	Søvnløshed	5,7	-
<b>Vaskulære sygdomme</b>			
Almindelig	Rødme	9,2	1,4
<b>Hud og subkutane væv</b>			
Almindelig	Lysfølsomhedsreaktion	2,8	-
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>			
Meget almindelig	Perifert ødem <sup>1</sup>	12,1	-
Almindelig	Ansigtsoedem	7,1	-
<b>Undersøgelser</b>			
Almindelig	Forhøjet indhold af alkalisk fosfatase i blodet	6,4	0,7

<sup>1</sup>Perifert ødem (herunder perifert ødem og perifer hævelse)

-: ingen bivirkninger rapporteret

Beskrivelse af udvalgte bivirkningerIntrakraniel blødning*Inoperabel eller metastatisk GIST*

Intrakraniel blødning forekom hos 10 (1,7 %) ud af 585 patienter med GIST (alle doser) og hos 9 (1,6 %) ud af 550 patienter med GIST, som fik avapritinib med en startdosis på 300 mg eller 400 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4).

Tilfælde af intrakraniel blødning (alle grader) forekom i intervallet fra 8 uger til 84 uger efter start af avapritinib med en median tid til indtræden på 22 uger. Mediantiden til forbedring og symptomophør var 25 uger for intrakraniel blødning af grad  $\geq$  2.

*Fremskreden systemisk mastocytose*

Intrakraniel blødning forekom hos i alt (uanset årsag) 4 (3,2 %) af de 126 patienter med AdvSM, som fik avapritinib ved en startdosis på 200 mg én gang dagligt uanset trombocytaltal inden start af behandling. Hos 3 af disse 4 patienter blev hændelsen vurderet som relateret til avapritinib (2,4 %). Risikoen for intrakranielle blødningshændelser er højere hos patienter med trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$ . Intrakraniel blødning forekom hos i alt (uanset årsag) 3 (2,5 %) af de 121 patienter med AdvSM, som modtog en startdosis på 200 mg én gang dagligt og havde et trombocytaltal på  $\geq 50 \times 10^9/l$  inden start af behandling (se pkt. 4.4). Hos 2 af de 3 patienter blev hændelsen vurderet som relateret til avapritinib (1,7 %). Af 126 patienter behandlet med den anbefalede startdosis på 200 mg én gang dagligt havde 5 trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$  inden start af behandling, hvoraf en patient oplevede en intrakraniel blødning.

Hændelser af intrakraniel blødning (alle grader) forekom mellem 12,0 uger og 15,0 uger efter start af avapritinib med en mediantid til indtræden på 12,1 uger.



I kliniske forsøg med avapritinib var forekomsten af intrakraniell blødning var øget hos patienter, som fik en startdosis på  $\geq 300$  mg én gang dagligt, sammenlignet med patienter, som fik den anbefalede startdosis på 200 mg én gang dagligt. Af de 50 patienter, som fik en startdosis på  $\geq 300$  mg én gang dagligt, oplevede 8 (16,0 %) en hændelse (uanset kausalitet) med intrakraniell blødning uanset trombocytaltal inden start af behandling. Hos 6 af de 8 patienter blev hændelsen vurderet som relateret til avapritinib (12,0 %). Af disse 50 patienter havde 7 trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$  inden start af behandling, hvoraf fire patienter havde intrakraniell blødning, der blev vurderet som relateret til avapritinib i tre af fire tilfælde. Fire af 43 patienter med trombocytaltal  $\geq 50 \times 10^9/l$  inden start af behandling havde intrakraniell blødning, som blev vurderet som relateret til avapritinib i tre af fire tilfælde.

Dødelige hændelser med intrakraniell blødning er forekommet hos mindre end 1 % af patienter med AdvSM (alle doser).

Den maksimale dosis for patienter med AdvSM må ikke overstige 200 mg én gang dagligt.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

Der blev ikke rapporteret intrakranielle blødninger hos 141 patienter med ISM, der fik 25 mg avapritinib, i løbet af del 2 af PIONEER-studiet med en varighed på 24 uger.

#### Kognitive effekter

En bredt spektrum af kognitive effekter, som generelt er reversible (med intervention), kan forekomme hos patienter, som får avapritinib. Kognitive effekter blev behandlet med dosisafbrydelse og/eller -reduktion, og 2,7 % medførte permanent seponering af behandling med avapritinib hos patienter med GIST og AdvSM.

#### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Kognitive effekter forekom hos 194 (33 %) ud af 585 patienter med GIST (alle doser) og hos 182 (33 %) ud af 550 patienter med GIST, som fik avapritinib ved en startdosis på enten 300 eller 400 mg én gang dagligt (se pkt. 4.4). Hos patienter, som oplevede en hændelse (enhver grad), var mediantiden til indtræden 8 uger.

De fleste kognitive effekter var grad 1, hvor grad  $\geq 2$  forekom hos 11 % af de 550 patienter. Hos patienter, som oplevede en kognitiv effekt af grad  $\geq 2$  (påvirker almindelige dagligdags aktiviteter), var mediantiden til forbedring 15 uger.

Hukommelsessvækkelse forekom hos 20 % af patienterne,  $< 1$  % af disse hændelser var grad 3. Kognitiv lidelse forekom hos 12 % af patienterne;  $< 1$  % af disse hændelser var grad 3. Forvirringstilstand forekom hos 5 % af patienterne;  $< 1$  % af disse hændelser var grad 3. Encefalopati forekom hos  $< 1$  % af patienterne;  $< 1$  % af disse hændelser var grad 3. Alvorlige bivirkninger i form af kognitive effekter blev rapporteret hos 9 ud af 585 (1,5 %) af GIST-patienterne (alle doser), hvoraf 7 af de 550 (1,3 %) patienter blev observeret i GIST-gruppen, der fik en startdosis på enten 300 eller 400 mg én gang dagligt.

I alt var det hos 1,3 % af patienterne nødvendigt med permanent seponering af avapritinib på grund af en kognitiv effekt.

Kognitive effekter forekom hos 37 % af patienterne  $\geq 65$  år, som fik en startdosis på enten 300 eller 400 mg én gang dagligt.

#### *Fremskreden systemisk mastocytose*

Kognitive effekter forekom hos 51 (26 %) ud af 193 patienter med AdvSM (alle doser) og hos 23 (18 %) ud af 126 patienter med AdvSM, som fik avapritinib med en startdosis på 200 mg (se pkt. 4.4). Hos patienter med AdvSM behandlet med en startdosis på 200 mg, og som oplevede en hændelse (enhver grad), var mediantiden til indtræden 12 uger (interval: 0,1 uge til 108,1 uger).

De fleste kognitive effekter var grad 1, hvor grad  $\geq 2$  forekom hos 7 % af de 126 patienter behandlet med en startdosis på 200 mg. Mediantiden til forbedring hos patienter, som oplevede en kognitiv effekt af grad  $\geq 2$  (påvirker almindelige daglige aktiviteter), var 6 uger.

Kognitiv lidelse forekom hos 12 %, hukommelsessvækkelse forekom hos 6 % og forvirringstilstand forekom hos 2 % af patienter med AdvSM, som blev behandlet med en startdosis på 200 mg. Ingen af disse hændelser var grad 4.

Alvorlige bivirkninger forbundet med kognitive effekter blev rapporteret hos 1 af de 193 (< 1 %) patienter med AdvSM (alle doser). Ingen bivirkninger blev observeret hos AdvSM-gruppen, som fik en startdosis på 200 mg én gang dagligt.

I alt var det hos 1,6 % af patienterne med AdvSM (alle doser) nødvendigt med permanent seponering af avapritinib på grund af en bivirkning forbundet med en kognitiv effekt, hos 8 % var det nødvendigt med en dosisafbrydelse og hos 9 % var det nødvendigt med en dosisreduktion.

Kognitive effekter forekom hos 20 % af patienterne  $\geq 65$  år, som fik en startdosis på 200 mg én gang dagligt.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

I del 2 af PIONEER-studiet forekom kognitive effekter hos 2,8 % af patienterne med ISM, som fik 25 mg avapritinib (se pkt. 4.4). Alle kognitive effekter var grad 1 eller 2. Samlet set havde ingen af de patienter, der fik avapritinib i del 2 af PIONEER, behov for permanent seponering som følge af kognitive effekter.

#### Anafylaktiske bivirkninger

##### *Indolent systemisk mastocytose*

Anafylaksi er en almindelig klinisk manifestation af ISM. I del 2 af PIONEER-studiet havde patienter, der fik 25 mg avapritinib, færre episoder med anafylaksi over tid (5 % i screeningsperioden på ~8 uger versus 1 % i del 2).

#### Ældre

##### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

I NAVIGATOR og VOYAGER (N=550) (se pkt. 5.1) var 39 % af patienter 65 år og ældre, og 9 % var 75 år og derover. Sammenlignet med yngre patienter (< 65) havde flere patienter  $\geq 65$  år indberettet bivirkninger, der førte til dosisnedsættelse (55 % versus 45 %) og dosisseponering (18 % versus 4 %). Typerne af de indberettede bivirkninger var ens uanset alder. Ældre patienter rapporterede flere bivirkninger af grad 3 eller højere sammenlignet med yngre patienter (63 % versus 50 %).

##### *Fremskreden systemisk mastocytose*

Af patienter behandlet med en dosis på 200 mg i EXPLORER og PATHFINDER (N=126) (se pkt. 5.1) var 63 % af patienter 65 år eller derover og 21 % var 75 år og derover. Sammenlignet med yngre patienter (< 65) havde flere patienter  $\geq 65$  år indberettet bivirkninger, der førte til dosisnedsættelse (62 % versus 73 %). En lignende andel af patienter rapporterede bivirkninger, der medførte dosisseponering (9 % versus 6 %). Typerne af de indberettede bivirkninger var ens uanset alder. Ældre patienter rapporterede flere bivirkninger af grad 3 eller højere (63,3 %) sammenlignet med yngre patienter (53,2 %).

##### *Indolent systemisk mastocytose*

I del 2 af PIONEER (N=141) (se pkt. 5.1) var 9 (6 %) patienter 65 år eller ældre, og 1 (< 1 %) patient var 75 år eller ældre. Ingen patienter over 84 år blev inkluderet. Samlet set blev der ikke observeret nogen relevante forskelle i sikkerhed mellem patienter  $\geq 65$  år og patienter < 65 år.

## Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Der er begrænset erfaring med tilfælde af overdosering rapporteret i kliniske studier med avapritinib. Den maksimale dosis af avapritinib undersøgt klinisk er 600 mg oralt én gang dagligt. Bivirkningerne set ved denne dosis var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen ved 300 mg eller 400 mg én gang dagligt (se pkt. 4.8).

### Behandling

Der findes ingen kendt antidot mod en overdosis af avapritinib. I tilfælde af en formodet overdosis, skal avapritinib afbrydes, og understøttende behandling startes. Baseret på avapritinibs store fordelingsvolumen og udtalte proteinbinding vil dialyse sandsynligvis ikke kunne fjerne avapritinib i nævneværdigt omfang.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmer, ATC-kode: L01EX18.

### Virkningsmekanisme

Avapritinib er en type 1-kinasehæmmer, der har vist biokemisk *in vitro* aktivitet på PDGFRA D842V- og KIT D816V-mutanter forbundet med resistens over for imatinib, sunitinib og regorafenib med halve maksimale hæmmende koncentrationer ( $IC_{50}$ ) på hhv. 0,24 nM og 0,27 nM, og højere styrke mod de klinisk relevante mutanter KIT exon 11, KIT exon 11/17 og KIT exon 17 end mod KIT vildtype-enzym.

Avapritinib hæmmede i celleanalyser autofosforylering af KIT D816V og PDGFRA D842V med  $IC_{50}$  på hhv. 4 nM og 30 nM. Avapritinib hæmmede i celleanalyser proliferation af KIT mutante celler, herunder en murin mastocytom cellelinje og en human mastcelleleukæmi cellelinje. Avapritinib hæmmede desuden vækst i en xenotransplantationsmodel af murint mastocytom med en KIT exon 17-mutation.

### Farmakodynamisk virkning

#### *Potentiale til at forlænge QT-intervallet*

Avapritinibs evne til at forlænge QT-intervallet blev vurderet hos 27 patienter, som fik avapritinib ved doser på 300/400 mg (1,33 gange den anbefalede dosis på 300 mg for patienter med GIST, 12 til 16 gange den anbefalede dosis på 25 mg for patienter med ISM) én gang dagligt i et åbent studie med én behandlingsgruppe bestående af patienter med GIST. Den estimerede gennemsnitlige ændring fra baseline i QTcF var 6,55 ms (90 % konfidensinterval [KI]: 1,80 til 11,29) ved den observerede steady state geometriske gennemsnitlige  $C_{max}$  på 899 ng/ml (12,8 gange højere end geometrisk gennemsnitlig  $C_{max}$  for avapritinib ved steady state ved en 25 mg dosis én gang dagligt hos patienter med ISM). Ingen effekt på hjertefrekvens eller hjerteledning (PR-, QRS- og RR-intervaller) blev observeret.

## Klinisk virkning og sikkerhed

### Kliniske studier vedrørende inoperabel eller metastatisk GIST

Avapritinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i et åbent, enkeltarmet, klinisk multicenterstudie (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Patienter med en bekræftet diagnose på GIST og en *Eastern Clinical Oncology Group* (ECOG) *performance status* (PS) på 0 til 2 (58 % og 3 % af patienterne havde hhv. ECOG status 1 og 2) blev inkluderet i studiet. I alt 217 patienter fik en startdosis på enten 300 mg eller 400 mg én gang dagligt.

Virkningen blev evalueret på grundlag af samlet responsrate (ORR) i henhold til RECIST-kriterierne (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*) v1.1 modificeret for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST (mRECIST v1.1) og responsvarighed (DOR), som evalueret af en blindet uafhængig central vurdering (BICR – *Blinded Independent Central Review*).

Derudover har i alt 239 patienter fået behandling med avapritinib ved den relevante startdosis i et igangværende åbent, randomiseret fase 3-studie (BLUE-285-1303; VOYAGER) i hvilket PFS er det primære endepunkt. Yderligere seksoghalvfems patienter fik avapritinib i dette studie efter sygdomsprogression på kontrolbehandlingen med regorafenib (overkrydsning). På den sidste skæringsdato for data, den 9. marts 2020, var medianen for behandlingsvarighed 8,9 måneder hos patienter med GIST, som har PDGFRA D842V-mutationen og blev inkluderet i dette studie, hvilket tilvejebringer nogle prelimære komparative sikkerhedsdata.

### *PDGFRA D842V-mutation*

I alt 38 patienter med inoperabel eller metastatisk GIST, som havde PDGFRA D842V-mutationen blev inkluderet og behandlet med avapritinib med en startdosis på enten 300 mg eller 400 mg én gang dagligt. I NAVIGATOR studiet fik 71 % af patienterne med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutationen reduceret dosis til 200 mg eller 100 mg én gang dagligt under behandlingsforløbet. Mediantiden til dosisreduktion var 12 uger. GIST-patienter skulle have inoperabel eller metastatisk sygdom og en dokumenteret PDGFRA D842V-mutation bekræftet via en lokalt tilgængelig diagnostisk test. Efter 12 måneder fik 27 patienter stadig avapritinib, hvoraf 22 % fik 300 mg én gang dagligt, 37 % fik 200 mg én gang dagligt og 41 % fik 100 mg én gang dagligt.

Demografi og sygdomskaraktistika ved baseline var: gennemsnitsalder på 64 år (interval: 29 til 90 år), 66 % mænd, 66 % hvide, ECOG PS på 0-2 (hhv. 61 % og 5 % af patienterne havde en ECOG status på 1 og 2), 97 % havde metastatisk sygdom, den største mållæsion var > 5 cm hos 58% af patienterne, 90 % havde tidligere fået foretaget kirurgisk resektion, og medianantallet af tidligere behandlingslinjer med tyrosinkinasehæmmere var 1 (interval: 0 til 5).

Effektresultaterne fra BLU-285-1101 studiet (NAVIGATOR) for GIST-patienter med PDGFRA D842V-mutationen er opsummeret i tabel 6. Værdierne repræsenterer en median opfølgingsvarighed på 26 måneder på tværs af alle patienter med PDGFRA D842V-mutationer, som var i live. Den mediane OS var ikke blevet nået, da 74 % af patienter stadig var i live. Median progressionsfri overlevelse var 24 måneder. Radiografisk tumorreduktion blev observeret hos 98 % af patienterne.

**Tabel 6. Effektresultater for PDGFRA D842V-mutation hos GIST-patienter (NAVIGATOR-studiet)**

Effektparameter	N = 38
<b>mRECIST 1.1 ORR<sup>1</sup>, (%) (95 % KI)</b>	95 (82,3; 99,4)
<b>CR</b>	13
<b>PR</b>	82
<b>DOR (måneder), median (KI)</b>	22,1 (14,1; NE)

Forkortelser: KI=konfidensinterval; CR=komplet respons; DOR=responsvarighed; mRECIST 1.1=*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours* v1.1 modificeret for patienter med inoperabel eller metastatisk GIST; N=antal patienter; NE=kan ikke estimeres; ORR=samlet responsrate; PR=delvist respons

<sup>1</sup> ORR defineres som patienter, som opnåede et CR eller PR (CR + PR)

Hos patienter med PDGFRA D842V-muteret GIST behandlet med startdoser på 300 eller 400 mg én gang dagligt var ORR'en baseret på central, radiologisk gennemgang ifølge mRECIST v1.1 kriterierne 95 %.

Foreløbige resultater fra det igangværende fase 3-studie BLU-285-1303 (VOYAGER) i en undergruppe bestående af 13 patienter med PDGFRA D842V-mutationer viste, at der var rapporteret partielt respons hos 3 ud af 7 patienter i avapritinib-gruppen (43 % ORR) og hos ingen af de 6 patienter i regorafenib-gruppen (0 % ORR). Den mediane PFS kunne ikke estimeres hos patienter med PDGFRA D842V-mutationer, som var randomiseret til avapritinib (95 % KI: 9,7, NE) sammenlignet med 4,5 måneder hos patienter, som fik regorafenib (95 % KI: 1,7, NE).

#### Kliniske studier af fremskreden systemisk mastocytose

Avapritinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i et åbent, enkeltarmet, klinisk, fase 2-, multicenterstudie BLU-285-2202 (PATHFINDER). Egnede patienter skulle have en ECOG PS på 0 til 3. Patienter med AHN med høj og meget høj risiko, såsom AML eller høj-risiko MDS, og Philadelphia kromosom-positive maligniteter, blev udelukket. Lægemidler til palliativ og understøttende behandling var tilladt. Populationen med evaluérbare respons i henhold til de modificerede IWG-MRT-ECNM kriterier, som bedømt af en central komité, inkluderer patienter med diagnosen AdvSM, som havde fået mindst 1 dosis avapritinib, havde fået foretaget mindst 2 knoglemarvsvurderinger efter baseline, og som havde deltaget i studiet i mindst 24 uger eller havde haft et forsøgsafsluttende besøg. Det primære effektmål var ORR ifølge de modificerede IWG-MRT-ECNM kriterier, som bedømt af den centrale komité.

Af de 107 patienter tilmeldt studiet havde 67 patienter fået mindst én tidligere systemisk behandling og blev behandlet med en startdosis på 200 mg administreret oralt én gang dagligt.

Vurderingen af det primære effektmål var baseret på i alt 47 patienter med AdvSM, som var evaluérbare ifølge de modificerede IWG-MRT-ECNM responskriterier, var tilmeldt studiet, havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og blev behandlet med en startdosis på 200 mg avapritinib én gang dagligt, hvoraf 78,7 % af patienter tidligere havde fået midostaurin, 17,0 % cladribin, 14,9 % interferon alpha, 10,6 % hydroxycarbamid og 6,4 % azacitidin. Syvogtredive (79 %) af de 47 patienter med AdvSM, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og en startdosis på 200 mg avapritinib, havde én eller flere dosisreduktioner under behandling med en mediantid til dosisreduktion på 6 uger. Forsøgspopulationens karakteristika var: Medianalder på 69 år (interval: 31 til 86 år), 70 % mænd, 92 % hvide, ECOG PS på 0-3 (hhv. 66 % og 34 % af patienter havde en ECOG PS på 0-1 og 2-3), og 89 % havde en påviselig KIT D816V-mutation. Inden start af behandling med avapritinib var median infiltration af mastceller i knoglemarven 70 %, det mediane serum tryptaseniveau var 325 ng/ml, og den mediane KIT D816V mutant allel- fraktion (MAF) var 26,2 %.

Effektresultater for patienter med AdvSM, som er tilmeldt studiet, og som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og en startdosis på 200 mg avapritinib én gang dagligt med en median opfølgingsvarighed på 12 måneder, er opsummeret i tabel 7.

**Tabel 7. Effekresultater for patienter med fremskreden systemisk mastocytose, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER**

Effektparameter	I alt	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> per modificeret IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % konfidensinterval)</b>	<b>N = 47</b>	<b>N = 8</b>	<b>N = 29</b>	<b>N = 10</b>
	28 (60)	5 (63)	19 (66)	4 (40)
	(44,3; 73,6)	(24,5; 91,5)	(45,7; 82,1)	(12,2; 73,8)
<b>Respons pr. modificeret IWG-MRT-ECNM-kategori, n %</b>				
<b>CR</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>CRh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>PR</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>KI</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DOR<sup>2</sup> (måneder), median (95 % konfidensinterval)</b>	<b>N = 28</b>	<b>N = 5</b>	<b>N = 19</b>	<b>N = 4</b>
	NR	NR	NR	NR
	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
<b>DOR-rate efter 12 måneder, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>DOR-rate efter 24 måneder, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Tid til respons (måneder), median (min; maks)</b>	<b>N = 28</b>	<b>N = 5</b>	<b>N = 19</b>	<b>N = 4</b>
	1,9	2,3	1,9	3,6
	(0,5; 12,2)	(1,8; 5,5)	(0,5; 5,5)	(1,7; 12,2)
<b>Tid til CR/CRh (måneder), median (min; maks)</b>	<b>N = 5</b>	<b>N = 2</b>	<b>N = 3</b>	<b>N = 0</b>
	3,7	2,8	5,6	NE
	(1,8; 14,8)	(1,8; 3,7)	(1,8; 14,8)	

Forkortelser: CI=klinisk forbedring; CR=komplet remission; CRh=komplet remission med delvis restitution af perifer blodtælling; DOR=responsvarighed; NE=kan ikke estimeres; NR=ikke opnået; ORR=samlet responsrate; PR=delvist remission

<sup>1</sup> ORR ifølge modificeret IWG-MRT-ECNM defineres som patienter, som opnåede et CR, CRh, PR eller CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Estimeret ud fra Kaplan-Meier analyse

83,1 % af patienter behandlet med avapritinib med en startdosis på 200 mg én gang dagligt efter mindst én tidligere systemisk behandling havde en reduktion på  $\geq 50$  % i mastceller i knoglemarven, og hos 58,5 % af patienter var ophobninger af mastceller i knoglemarven helt elimineret. Endvidere havde 88,1 % af patienter en reduktion i serum tryptase på  $\geq 50$  %, og hos 49,3 % var serum tryptase reduceret til  $< 20$  ng/ml; 68,7 % af patienter havde en reduktion på  $\geq 50$  % i KIT D816V MAF i blodet, og hos 60,0 % af patienter var miltvolumen reduceret med  $\geq 35$  % i forhold til baseline.

I et støttende åbent, enkeltarmet, fase 1-multicenterstudie, BLU-285-2101 (EXPLORER), var ORR ifølge mIWG-MRT-ECNM kriterierne 73 % (95 % konfidensinterval: 39,0; 94,0) for 11 patienter med AdvSM, som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling og en startdosis på 200 mg avapritinib én gang dagligt.

#### Kliniske studier af indolent systemisk mastocytose

Avapritinibs virkning og sikkerhed blev vurderet i studie BLU-285-2203 (PIONEER), et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret 3-delt studie udført med voksne patienter med ISM

med moderate til svære symptomer, der ikke var tilstrækkeligt kontrolleret med den bedste understøttende behandling. I del 2 (pivotal del) blev patienterne randomiseret til at få avapritinib ved den anbefalede dosis på 25 mg oralt én gang dagligt med den bedste understøttende behandling (141 patienter) versus placebo med den bedste understøttende behandling (71 patienter). Den randomiserede del af studiet bestod af en 24-ugers periode. Del 3 af studie BLU-285-2203 er i gang.

Det primære endepunkt i del 2 var gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 24 i total symptomscore (TSS) målt med ISM Symptom Assessment Form (ISM-SAF). ISM-SAF er et patientrapporteret resultatværktøj, der består af et 12-punkts spørgeskema udviklet specifikt til at vurdere symptomer hos patienter med ISM. Patientrapporterede sværhedsscorer for 11 ISM-symptomer (knoglesmerter, abdominalsmerter, kvalme, pletter, kløe, rødme, træthed, svimmelhed, hjernetåge, hovedpine, diarré, 0=ingen, 10=værst tænkelige) er opsummeret til beregning af TSS (interval 0-110), hvor en højere score repræsenterer større symptombyrde. Det 12. punkt i spørgeskemaet vurderer antallet af diarréepisoder.

I studieøjemed skulle de inkluderede patienter have en total symptomscore (TSS) på 28 eller derover ved screening. Det var et krav, at patienterne ikke havde opnået tilstrækkelig symptomkontrol for 1 eller flere baselinesymptomer med mindst 2 symptomatiske behandlinger, herunder, men ikke begrænset til: H1-antihistaminer, H2-antihistaminer, protonpumpehæmmere, leukotrienhæmmere, cromolynnatrium, kortikosteroider eller omalizumab.

Yderligere patientrapporterede vigtige sekundære endepunkter for effekt var andelen af avapritinibbehandlede patienter, der opnåede en  $\geq 50\%$  og  $\geq 30\%$  reduktion fra baseline til og med uge 24 i TSS sammenlignet med placebo. Objektive mål for mastcellebyrden blev også rapporteret som vigtige sekundære endepunkter for effekt og omfattede andelen af patienter med en reduktion på  $\geq 50\%$  fra baseline til og med uge 24 i serum tryptase, KIT D816V-allelfraction i perifert blod og i mastceller i knoglemarven.

Studiepopulationens karakteristika var: Medianalder på 51 år (interval: 18 til 79 år), 73 % var kvinder, 80 % var hvide, og 94 % havde en KIT D816V/mutation. Ved baseline var den gennemsnitlige TSS 50,93 (interval: 12,1 til 104,4), det mediane serum tryptaseniveau var 39,20 ng/ml (interval: 3,6 til 501,6 ng/ml), den mediane KIT D816V-mutante allelfraction var 0,32 % ved digital dråbebaseret polymerasekædereaktion (ddPCR), og det mediane mastcelleinfiltrat i knoglemarven var 7 %.

Størstedelen af patienterne (99,5 %) fik samtidig bedste understøttende behandling ved baseline (median på 3 behandlinger). De mest almindelige behandlinger var H1-antihistaminer (98,1 %), H2-antihistaminer (66 %), leukotrienhæmmere (34,9 %) og cromolynnatrium (32,1 %).

Behandling med avapritinib viste statistisk signifikante forbedringer for alle primære og vigtige sekundære effektendepunkter sammenlignet med placebo, som opsummeret i tabel 8.

**Tabel 8. Reduktion i ISM-SAF TSS og målinger af mastcellebyrde hos patienter med indolent systemisk mastocytose i PIONEER ved uge 24**

Effektparameter	AYVAKYT (25 mg én gang dagligt) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Etsidet p-værdi
ISM-SAF TSS			
Gennemsnitlig ændring i TSS			0,003
Ændring fra baseline (95 % CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	
Forskel fra placebo (95 % CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		

Effektparameter	AYVAKYT (25 mg én gang dagligt) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Etsidet p-værdi
% af patienterne, der opnåede $\geq 50$ % reduktion i TSS (95 % CI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% af patienterne, der opnåede $\geq 30$ % reduktion i TSS (95 % CI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>Måling af mastcellebyrde</b>			
% af patienterne med $\geq 50$ % reduktion i serumtryptase (95 % CI)	N = 141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	<0,0001
% af patienterne med $\geq 50$ % reduktion i KIT D816V allelfraction i perifert blod eller ikke-detekterbar (95 % CI)	N = 118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	<0,0001
% af patienterne med $\geq 50$ % reduktion i mastceller i knoglemarven eller ingen aggregater (95 % CI)	N = 106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	<0,0001

Forkortelser: BSC=bedste understøttende behandling, CI=konfidensinterval, ISM-SAF=indolent systemisk mastocytose symptomvurderingsformular, TSS=total symptomscore

\* Reduktion i TSS er et resultat af et gennemsnitligt fald i alle individuelle symptomer, der udgør ISM-SAF.

Den langsigtede effekt af avapritinib er vurderet i en åben forlængelse af PIONEER hos patienter, der fik 25 mg avapritinib (del 3). Samlet overgik 201 patienter fra del 2 til del 3 af PIONEER. Avapritinib-behandlede patienter fra del 2 fortsatte med at rapportere forbedringer i TSS over tid til ca. 48 ugers behandling (del 3 C7D1) med en gennemsnitlig ændring fra baseline i TSS på -18,05 point (95 % CI -21,55; -14,56). Placebobehandlede patienter fra del 2, som fik avapritinib i del 3, rapporterede betydelige yderligere reduktioner i deres TSS-score inden for de første 24 ugers behandling (del 3 C7D1) med en samlet gennemsnitlig ændring fra baseline i TSS på -19,71 point (95 % CI -24,32; -15,11), hvilket omfattede en yderligere reduktion på 10,78 point fra del 3 baseline lige før overgang til avapritinib.

#### Ældre population

##### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Toogfyrre procent af de patienter, der fik AYVAKYT med en startdosis på 300 mg og 400 mg én gang dagligt i NAVIGATOR, var 65 år eller ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning ved sammenligning med yngre patienter. Der foreligger kun begrænsede data fra brugen af avapritinib hos patienter i alderen 75 år eller derover (8 % (3 ud af 38)).

##### *Fremskreden systemisk mastocytose*

Fireogtres procent af de 47 patienter, der fik AYVAKYT med en startdosis på 200 mg, og som havde fået mindst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER, var 65 år eller ældre, mens 21 % var



75 år og ældre. Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i virkning mellem patienter  $\geq 65$  år og patienter  $< 65$  år.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

Af de 141 patienter med ISM, som fik AYVAKYT i del 2 (pivotal del) af PIONEER, var 9 (6 %) patienter 65 år eller ældre, mens 1 ( $< 1$  %) patient var 75 år og ældre. Ingen patienter over 84 år blev inkluderet. Samlet set blev der ikke observeret nogen relevante forskelle i effekt mellem patienter  $\geq 65$  år og patienter  $< 65$  år.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med AYVAKYT i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med en recidiverende/refraktær solid tumor, der har mutationer i enten KIT eller PDGFRA (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med AYVAKYT i alle undergrupper af den pædiatriske population med mastocytose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter administration af avapritinib én gang dagligt, blev steady state nået efter 15 dage.

#### Inoperabel eller metastatisk GIST (300 mg én gang dagligt)

Efter en enkelt dosis og gentagen dosering af avapritinib var systemisk eksponering for avapritinib dosisproportional i dosisintervallet fra 30 til 400 mg én gang dagligt hos patienter med inoperabel eller metastatisk GIST. For avapritinib 300 mg én gang dagligt var det geometriske gennemsnit ved steady state (CV%) for maksimal koncentration ( $C_{\max}$ ) og arealet under koncentrationstidskurven ( $AUC_{0-\tau}$ ) hhv. 813 ng/ml (52 %) og 15 400 t•ng/ml (48 %). Det geometriske gennemsnitlige akkumuleringsforhold efter gentagen dosering var 3,1 til 4,6.

#### Fremskreden systemisk mastocytose (200 mg én gang dagligt)

For avapritinib steg steady-state  $C_{\max}$  og AUC proportionalt i dosisintervallet fra 30 til 400 mg én gang dagligt hos patienter med AdvSM. For avapritinib 200 mg én gang dagligt var det geometriske gennemsnit ved steady state (CV%) for  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-24}$  hhv. 377 ng/ml (62 %) og 6600 t•ng/ml (54 %). Det geometriske gennemsnitlige akkumuleringsforhold efter gentagen dosering (30-400 mg) var 2,6 til 5,8.

#### Indolent systemisk mastocytose (25 mg én gang dagligt dosis)

$C_{\max}$  og AUC for avapritinib steg proportionalt over dosisintervallet fra 25 mg til 100 mg én gang dagligt hos patienter med ISM. Det geometriske gennemsnit ved steady-state (CV%) for  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-24}$  ved 25 mg én gang dagligt var hhv. 70,2 ng/ml (47,8 %) og 1330 t•ng/ml (49,5 %). Det geometriske gennemsnitlige akkumuleringsforhold efter gentagen dosering var 3,59.

#### Absorption

Efter administration af orale enkeltdoser af avapritinib på 25 til 400 mg, var mediantiden til maksimalkoncentration ( $T_{\max}$ ) mellem 2 og 4 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed er ikke blevet bestemt. Baseret på populationen er den estimerede gennemsnitlige biotilgængelighed af avapritinib administreret oralt til patienter med GIST og AdvSM hhv. 16 % og 47 % lavere sammenlignet med patienter med ISM.

### Fødevarers påvirkning

Avapritinib  $C_{\max}$  og  $AUC_{\inf}$  var øget med hhv. 59 % og 29 % hos raske forsøgspersoner, som fik avapritinib efter et måltid med et højt fedtindhold (ca. 909 kalorier, 58 gram kulhydrater, 56 gram fedt og 43 gram protein) sammenlignet med  $C_{\max}$  og  $AUC_{\inf}$  efter faste natten over.

### Fordeling

Avapritinib er 98,8 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*, og bindingen er ikke koncentrationsafhængig. Blod/plasma-ratioen er 0,95. Populationsestimeret tilsyneladende centralt fordelingsvolumen for avapritinib ( $V_c/F$ ) er 971 l ved en median fedtfri kropsvægt på 54 kg. Den interindividuelle variabilitet af  $V_c/F$  er 50,1 %.

### Biotransformation

*In vitro*-undersøgelser viste, at oxidativ metabolisering af avapritinib hovedsagelig medieres af CYP3A4, CYP3A5 og i mindre grad af CYP2C9. De relative bidrag fra CYP2C9 og CYP3A til *in vitro* metaboliseringen af avapritinib var hhv. 15,1 og 84,9 %. Dannelsen af glukoronidet M690 katalyseres hovedsageligt af UGT1A3.

Efter en enkelt dosis på cirka 310 mg (~100  $\mu$ Ci) [ $^{14}$ C]avapritinib administreret til raske forsøgspersoner, var oxidering, glucuronidering, oxidativ deaminering og *N*-dealkylering de primære metaboliske *pathways*. De vigtigste cirkulerende radioaktive komponenter var uændret avapritinib (49 %) og metabolitterne M690 (hydroxyglukuronid; 35 %) samt M499 (oxidativ deaminering; 14 %). Efter oral administration af avapritinib 300 mg én gang dagligt hos patienter, er steady state AUC af de konstitutive enantiomerer af M499, BLU111207 og BLU111208 ca. 35 % og 42 % af avapritinibs AUC. Ved en dosis på 25 mg én gang dagligt var forholdet mellem metabolit og udgangsstof for BLU111207 og BLU111208 hhv. 10,3 % og 17,5 %. Sammenlignet med avapritinib ( $IC_{50}$  = 4 nM) er enantiomererne BLU111207 ( $IC_{50}$  = 41,8 nM) og BLU111208 ( $IC_{50}$  = 12,4 nM) hhv. 10,5 og 3,1 gange mindre potente overfor D816V KIT *in vitro*.

*In vitro*-undersøgelser viste, at avapritinib er en direkte hæmmer af CYP3A4 og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A4 ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5). *In vitro* hæmmede avapritinib ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante koncentrationer.

*In vitro* inducerede avapritinib CYP3A ved klinisk relevante koncentrationer (se pkt. 4.5). *In vitro* inducerede avapritinib ikke CYP1A2 eller CYP2B6 ved klinisk relevante koncentrationer.

### Elimination

Efter enkeltdoser af AYVAKYT var avapritinibs gennemsnitlige plasmaeliminationshalveringstid hos patienter med GIST, AdvSM og ISM hhv. 32 til 57 timer, 20 til 39 timer og 38 til 45 timer.

Det estimerede gennemsnit af avapritinibs tilsyneladende clearance ( $CL/F$ ) for populationen er 16,9 l/t. For patienter med AdvSM var en tidsafhængig  $CL/F$  på dag 9 reduceret til 39,4 % sammenlignet med patienter med GIST og ISM. Variabiliteten i  $CL/F$  mellem enkeltpersoner er 44,4 %.

Efter en enkelt oral dosis på cirka 310 mg (~100  $\mu$ Ci) [ $^{14}$ C]avapritinib givet til raske forsøgspersoner, blev 70 % af den radioaktive dosis genfundet i fæces og 18 % udskilt i urin. Uændret avapritinib udgjorde hhv. 11 % og 0,23 % af den administrerede radioaktive dosis udskilt i fæces og urin.

### Avapritinibs virkninger på transportproteiner

*In vitro* er avapritinib ikke et substrat for P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K og BSEP ved klinisk relevante koncentrationer.

Avapritinib er en hæmmer af P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, og BSEP *in vitro* (se pkt. 4.5). *In vitro* hæmmede avapritinib ikke OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2 ved klinisk relevante koncentrationer.

#### Aktive stoffer, som reducerer mavesyre

Der er ikke udført kliniske lægemiddelinteraktionsstudier. Baseret på både populations- og farmakokinetiske non-kompartiment-analyser er effekten af mavesyrereducerende lægemidler på avapritinibs biotilgængelighed ikke klinisk relevant.

#### Særlige populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerer, at alder (18-90 år), kropsvægt (40-156 kg), køn og albuminkoncentration ikke har nogen virkning på eksponeringen for avapritinib. Samtidig brug af syrepumpehæmmere (PPI) på biotilgængelighed (F) og mager kropsvægt på tilsyneladende central fordelingsvolumen ( $V_c/F$ ) blev identificeret som værende statistisk signifikante kovariater med indvirkning på avapritinibeksponering. Mager kropsvægt (30 kg til 80 kg) viste beskeden indvirkning på  $C_{max}$  ved steady state ( $\pm 5\%$ ), mens samtidig brug af PPI'er førte til  $\sim 19\%$  reduktion i AUC og  $C_{max}$ . Disse mindre virkninger på eksponering er ikke klinisk signifikante i betragtning af PK-variabilitet ( $> 40\%$  CV) og forventes ikke at påvirke virkning eller sikkerhed. Der blev ikke fundet en signifikant virkning af race på farmakokinetikken for avapritinib, skønt det lave antal af sorte (N=27) og asiatiske (N=26) forsøgspersoner begrænser de konklusioner, der kan udledes baseret på race.

#### Nedsat leverfunktion

Da hepatiske elimination er en vigtig udskillelsesvej for avapritinib, kan nedsat leverfunktion resultere i øgede koncentrationer af avapritinib i plasma. På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse var eksponeringer for avapritinib ens blandt 72 forsøgspersoner med let nedsat leverfunktion (total bilirubin inden for øvre normalgrænse [ULN] og ASAT  $> ULN$  eller total bilirubin  $> 1$  til 1,5 gange ULN og enhver ASAT), 13 forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin  $> 1,5$  til 3,0 gange ULN og enhver ASAT), og 402 forsøgspersoner med normal leverfunktion (total bilirubin og ASAT inden for ULN). I et klinisk studie, der undersøgte virkningen af svært nedsat leverfunktion på avapritinibs farmakokinetik efter administration af en enkelt oral dosis på 100 mg avapritinib, var gennemsnitligt ubundet AUC 61 % højere hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C), sammenlignet med matchede raske forsøgspersoner med normal leverfunktion. En lavere startdosis anbefales for patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

#### Nedsat nyrefunktion

På baggrund af en farmakokinetisk populationsanalyse var eksponeringer for avapritinib ens blandt 136 forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (CrCL 60-89 ml/min), 52 forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion (CrCL 30-59 ml/min) og 298 forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CrCL  $\geq 90$  ml/min), hvilket antyder, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion. Avapritinibs farmakokinetik hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (CrCL 15-29 ml/min) eller nyresygdom i slutstadiet (CrCL  $< 15$  ml/min) er ikke blevet undersøgt.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

#### Toksikologistudier med gentagne doser

Blødning i hjernen og rygmarven forekom hos hunde ved doser større end eller lig med 15 mg/kg/dag (ca. 9,0, 1,8 og 0,8 gange den humane eksponering baseret på AUC ved hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg dosis én gang dagligt), og plexus choroideus-ødem i hjernen forekom hos hunde ved doser større end eller lig med 7,5 mg/kg/dag (ca. 4,7, 1,0 og 0,4 gange den humane eksponering baseret on AUC ved den kliniske dosis på hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg én gang dagligt). Rotter manifesterede kramper, som muligvis var sekundært til hæmning af Nav 1.2, ved systemiske eksponeringer, der var  $\geq 96$ , 12 og  $\geq 8$  gange højere end eksponeringen hos patienter ved den kliniske dosis på 25 mg, 200 mg og 300 mg én gang dagligt.

I et 6 måneders toksikologistudie med gentagen dosering hos rotter udviste rotterne hæmoragisk og cystisk degeneration af corpus lutea i ovarierne og vaginal mucificering ved dosisniveauer større end eller lig med 3 mg/kg/dag med eksponeringsmargener på 15, 3 og 1,3 gange den humane eksponering baseret på AUC ved hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg. I et 9 måneders toksikologistudie med gentagen dosering hos hunde blev hypospermatogenese (3/4 hanner) observeret ved den højeste testede dosis, 5 mg/kg/dag (5,7, 1,2 og < 1 gange den humane eksponering (AUC) ved hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg dosis).

#### Genotoksicitet/karcinogenicitet

Avapritinib var ikke mutagen *in vitro* i den bakterielle reverse mutationsanalyse (Ames-test). Det var positivt i *in vitro*-kromosomaberrationsprøven i dyrkede humane lymfocytter i perifert blod men negativt i mikronukleustest af knoglemarven hos rotter og for comet-analyserne af kromosomskader i leveren, og derfor overordnet ikke-genotoksisk. Avapritinibs karcinogene potentiale blev evalueret i et 6 måneders studie med transgene mus, hvor der blev observeret højere forekomster af lavere tymisk kortikal cellularitet ved doser på 10 og 20 mg/kg/dag. Et langtidskarcinogenicitetsstudie med avapritinib er i gang.

#### Toksicitet for reproduktion og udvikling

Et dedikeret kombinationsstudie af hanners og hunners fertilitet samt tidlig fosterudvikling blev udført hos rotter ved orale doser af avapritinib på 3, 10 og 30 mg/kg/dag for hanner og 3, 10, og 20 mg/kg/dag for hunner. Der blev ikke bemærket nogen direkte effekt på fertilitet hos han- eller hunrotter ved de højeste dosisniveauer, der blev testet i dette studie (100,8 og 62,6 gange den humane eksponering (AUC) ved 25 mg, 20,3 og 9,5 gange den humane eksponering (AUC) ved 200 mg og 8,7 og 4,1 gange den humane eksponering (AUC) ved 300 mg).

Avapritinib blev fordelt til sædvæske ved op til 0,1 gange den koncentration, som kan findes i human plasma ved en dosis på 25 mg. Der var en stigning i tab før implantation hos hunrotter og i tidlige resorptioner ved eksponeringsmargener på 15, 3 og 1,3 gange den humane eksponering (AUC) ved de kliniske doser på hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg. Der blev observeret nedsat sædproduktion og relativ testikelvægt hos hanrotter, der fik avapritinib ved eksponeringer på 7 og 30 gange, 1 og 5 gange og 0,6 og 3 gange de humane doser på hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg.

I et toksicitetsstudie af embryoføtal udvikling hos rotter viste avapritinib embryotoksiske og teratogene virkninger (fald i fostervægt og levedygtighed og stigninger i viscerale og skeletale misdannelser). Oral administration af avapritinib i organogeneseperioden var teratogen og embryotoksisk hos rotter ved eksponeringer på ca. 31,4, 6,3 og 2,7 gange den humane eksponering (AUC) ved hhv. 25 mg, 200 mg og 300 mg dosis.

#### Fototoksicitetsstudier

Et *in vitro*-fototoksicitetsstudie med 3T3 musefibroblastere samt et fototoksicitetsstudie hos pigmenterede rotter viste, at avapritinib har et lille potentiale for fototoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### *Tabletterne*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Copovidon  
Croscarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### *Tabletovertræk*

Talcum  
Macrogol 3350  
Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

*Trykfarve (kun for 100 mg, 200 mg og 300 mg filmovertrukne tabletter)*

Shellak glaze 45 % (20 % esterificeret) i ethanol

Brilliant blue FCF (E133)

Titandioxid (E171)

Sort jernoxid (E172)

Propylenglycol

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

4 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE (polyethylen med høj densitet) -beholder med børnesikret låg (polypropylen) med induktionsforseglet foliemembran (varmeinduktionsfolie med papirbeklædning) og cylinder med tørremiddel.

Hver æske indeholder én beholder med 30 filmovertrukne tabletter.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

# **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Holland

# **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter

EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. september 2020

Dato for seneste fornyelse: 24. juli 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR  
      BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
      VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
      HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
      LÆGEMIDLET**
- E.    SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE  
      FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF  
      MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER  
      GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSUR'er hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur;
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.



**E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at bekræfte avapritinibs sikkerhed og virkning ved behandlingen af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutationen skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende resultaterne af et observationsstudie af sikkerhed og virkning hos patienter med inoperabel eller metastatisk PDGFRA D842V-mutant GIST.	Q1 2027

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE 25 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET PÅ BEHOLDER– 25 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 25 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE 50 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET PÅ BEHOLDER– 50 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 50 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/005

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 100 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET PÅ BEHOLDER– 100 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE 200 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 200 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET PÅ BEHOLDER – 200 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/20/1473/002

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE ÆSKE 300 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/20/1473/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AYVAKYT 300 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET PÅ BEHOLDER – 300 MG FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter  
avapritinib

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.  
Synk ikke cylinderen med tørremiddel, som findes i beholderen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/20/1473/003

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **AYVAKYT 25 mg filmoovertrukne tabletter** avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning**

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

##### **Anvendelse**

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer, som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.

ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

AYVAKYT bruges også til behandling af voksne med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til svære symptomer, der er utilstrækkeligt kontrolleret på symptomatisk behandling. Dette er en sygdom, hvor din krop har mange unormale mastceller. Mastceller er de hvide blodlegemer, der er ansvarlige for allergiske reaktioner. Disse celler kan findes i alle væv i din krop, men er ofte i din hud, dine tarme og din knoglemarv. Disse unormale mastceller kan forårsage symptomer, som kraftige allergiske reaktioner, diarré, udslæt og tankebesvær.

##### **Sådan virker AYVAKYT**

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM og ISM har normalt ændringer (mutationer) i generne, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

### Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **hvis du har et lavt blodpladetal.**
- **hvis du tager et lægemiddel, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper, såsom warfarin eller phenprocoumon.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. For patienter med AdvSM vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning** hos patienter med AdvSM. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Fortæl din læge, hvis du har haft eller har problemer med blødning. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (kraftig væskeophobning kan forekomme hos patienter med AdvSM).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**, hvis du har AdvSM. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om at få taget regelmæssige blodprøver og om at veje dig selv regelmæssigt, hvis du har AdvSM.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

### Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med AYVAKYT**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. AYVAKYT kan påvirke virkningen af andre lægemidler, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

### **Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:**

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- Alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- Atazanavir – bruges til at behandle hiv-infektion/aids
- Midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- Simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- Sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

### **Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke**

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Dette lægemiddel bør ikke anbefales under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 uger efter afsluttet behandling. Mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter afsluttet behandling. Tal med din læge om sikre præventionsmetoder, der passer til dig.

### Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

### Frugtbarhed

AYVAKYT kan forårsage frugtbarhedsproblemer hos mænd og kvinder. Kontakt lægen, hvis du er bekymret over dette.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **AYVAKYT indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage AYVAKYT**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge**

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

### **Behandling af AdvSM**

Den anbefalede dosis er 200 mg gennem munden én gang dagligt.

### **Behandling af ISM**

Den anbefalede dosis er 25 mg gennem munden én gang dagligt.

Hvis du har leverproblemer, kan din læge starte dig på en lavere dosis af AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

### **Hvis du har taget for meget AYVAKYT**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

### **Hvis du har glemt at tage AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Mest alvorlige bivirkninger hos patienter med AdvSM**

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende** (se også punkt 2):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

##### **Andre bivirkninger hos patienter med AdvSM kan omfatte:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver, der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver, der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker
- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

##### **Bivirkninger hos patienter med ISM kan omfatte:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- hævelse af arme og ben

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- problemer med at falde i søvn (insomni)
- rødme
- rød eller kløende hud
- ansigtshævelse
- blodprøve, der viser påvirkning af knoglerne (forhøjet alkalisk fosfatase i blodet).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på den ydre æske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **AYVAKYT indeholder:**

- Aktivt stof: avapritinib. Hver fillovertrukket tablet indeholder 25 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
  - Tabletovertrukket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AYVAKYT 25 mg fillovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 5 mm og med "BLU" præget på den ene side og "25" præget på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 fillovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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  
Tél/Tel/Тел/Тlf/Сími/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

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.  
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.  
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### AYVAKYT 50 mg filmoovertrukne tabletter avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

##### Virkning

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

##### Anvendelse

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer, som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.

ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

##### Sådan virker AYVAKYT

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastceller hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i generne, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.



## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

### Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **hvis du har et lavt blodpladetal.**
- **hvis du tager et lægemiddel, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper, såsom warfarin eller phenprocoumon.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. For patienter med AdvSM vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Fortæl din læge, hvis du har haft eller har problemer med blødning. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

### Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

### Brug af andre lægemidler sammen med AYVAKYT

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. AYVAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

**Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:**

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- Alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- Atazanavir – bruges til at behandle hiv-infektion/aids
- Midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- Simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- Sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

**Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke**

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

**Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 uger efter afsluttet behandling. Mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter afsluttet behandling. Tal med din læge om sikre præventionsmetoder, der passer til dig.

Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

### Frugtbarhed

AYVAKYT kan forårsage frugtbarhedsproblemer hos mænd og kvinder. Kontakt lægen, hvis du er bekymret over dette.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **AYVAKYT indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage AYVAKYT**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge**

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

### **Behandling af AdvSM**

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du har leverproblemer, kan din læge starte dig på en lavere dosis af AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

### **Hvis du har taget for meget AYVAKYT**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

### **Hvis du har glemt at tage AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende** (se også punkt 2):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

##### **Andre bivirkninger omfatter:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver, der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver, der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker
- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

##### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i**

Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på den ydre æske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **AYVAKYT indeholder:**

- Aktivt stof: avapritinib. Hver fillovertrukket tablet indeholder 50 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
  - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AYVAKYT 50 mg fillovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 6 mm og med "BLU" præget på den ene side og "50" præget på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 fillovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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  
Tél/Tel/Тел/Tlf/Sími/Puh: +31 85 064 4001  
e-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

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

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.  
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.  
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter** avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Virkning**

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

#### **Anvendelse**

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle:

- en type kræft i fordøjelseskanalen kaldet gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles kirurgisk (inoperabel) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som har en specifik mutation (D842V) i genet for trombocytafleddet vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) proteinkinase.
- aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer, som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.  
ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

#### **Sådan virker AYVAKYT**

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastcellerne eller kræftcellerne hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i gener, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

### Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **hvis du har et lavt blodpladetal.**
- **hvis du tager et lægemiddel, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper, såsom warfarin eller phenprocoumon.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. Er du patient med AdvSM, vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Hos patienter med GIST kan avapritinib også forårsage blødning i leveren, samt blødning i tumoren. Fortæl din læge, hvis du har haft eller får problemer med blødning. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

### Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.



### **Brug af andre lægemidler sammen med AYVAKYT**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. AYVAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

### **Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:**

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- Alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- Atazanavir – bruges til at behandle hiv-infektion/aids
- Midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- Simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- Sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

### **Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke**

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 uger efter afsluttet behandling. Mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter afsluttet behandling. Tal med din læge om sikre præventionsmetoder, der passer til dig.

### Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

### Frugtbarhed

AYVAKYT kan forårsage frugtbarhedsproblemer hos mænd og kvinder. Kontakt lægen, hvis du er bekymret over dette.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **AYVAKYT indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage AYVAKYT**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge**

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

### **Behandling af GIST**

Den anbefalede dosis er 300 mg oralt én gang dagligt.

### **Behandling af AdvSM**

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du har leverproblemer, kan din læge starte dig på en lavere dosis af AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

### **Hvis du har taget for meget AYVAKYT**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

### **Hvis du har glemt at tage AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende** (se også punkt 2.):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

##### **Andre bivirkninger hos patienter med GIST omfatter**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhed
- ændret smag
- øget tåreproduktion
- mavesmerter
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- diarré
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- halsbrand
- ændring i hårfarve
- udslæt
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer
- blodprøver der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- røde eller smertefulde øjne, sløret syn
- dehydrering
- lavt albumin i blodet
- depression
- angst
- svært ved at falde i søvn (søvnløshed)
- blødning i hjernen
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- svaghedsfølelse eller usædvanlig søvnighed
- taleforstyrrelse eller hæs stemme
- bevægelsesforstyrrelse
- hovedpine
- rysten
- blødning i øjet
- øget lysfølsomhed
- forhøjet blodtryk
- kortåndethed
- tilstoppet næse
- hoste, herunder hoste der producerer slim
- blødning i mave-tarm-kanalen
- øget væske i bughulen
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- synkebesvær

- smertende mund, læber eller tunge, trøske
- stigning i spytkproduktionen
- rød eller kløende hud.
- misfarvning af huden
- hårtab
- smerter
- muskelkramper
- blod i urinen
- feber eller følelse af almen utilpashed
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- vægtforøgelse eller -tab
- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser ændrede mængder af blodmineraler
- blodprøver der viser nedsat nyrefunktion
- blodprøver der viser øget muskelnedbrydning

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tumoren
- væske omkring hjertet
- blødning i leveren

**Andre bivirkninger hos patienter med AdvSM omfatter:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver, der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver, der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker

- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på den ydre æske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **AYVAKYT indeholder:**

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkernen indeholder: mikrokrySTALLinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
  - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).
  - Trykfarven indeholder: shellak glaze 45 % (20 % esterificeret) i ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) og propylenglycol.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AYVAKYT 100 mg filmovertrukne tabletter er runde, hvide tabletter med en diameter på 9 mm og med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "100" på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **AYVAKYT 200 mg filmovertukne tabletter** avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning**

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

##### **Anvendelse**

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle:

- en type kræft i fordøjelseskanalen kaldet gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles kirurgisk (inoperabel) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som har en specifik mutation (D842V) i genet for trombocytalekt vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) proteinkinase.
- aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med associeret hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastocytose (MCL) efter mindst én systemisk behandling. Disse er sygdomme, hvor kroppen producerer for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Der opstår symptomer, når for mange mastceller ophobes i forskellige af kroppens organer, såsom leveren, knoglemarven eller milten. Disse mastceller frigiver desuden stoffer som f.eks. histamin, som kan forårsage forskellige generelle symptomer og beskadige de involverede organer.  
ASM, SM-AHN og MCL kaldes under ét fremskreden systemisk mastocytose (AdvSM).

##### **Sådan virker AYVAKYT**

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Mastcellerne eller kræftcellerne hos patienter med AdvSM har normalt ændringer (mutationer) i gener, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT

### Tag ikke AYVAKYT

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **hvis du har et lavt blodpladetal.**
- **hvis du tager et lægemiddel, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper, såsom warfarin eller phenprocoumon.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen. For patienter med AdvSM vil lægen evaluere dine blodpladetal, før du starter behandling og overvåge dem efter behov under din behandling med avapritinib.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Hos patienter med GIST kan avapritinib også forårsage blødning i leveren, samt blødning i tumoren. Fortæl din læge, hvis du har haft eller har problemer med blødning. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

### Børn og unge

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.



### **Brug af andre lægemidler sammen med AYVAKYT**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. AYVAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

### **Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:**

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- Alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- Atazanavir – bruges til at behandle hiv-infektion/aids
- Midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- Simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- Sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

### **Brug af AYVAKYT sammen med mad og drikke**

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYVAKYT.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYVAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 uger efter afsluttet behandling. Mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter afsluttet behandling. Tal med din læge om sikre præventionsmetoder, der passer til dig.

### Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om AYVAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

### Frugtbarhed

AYVAKYT kan forårsage frugtbarhedsproblemer hos mænd og kvinder. Kontakt lægen, hvis du er bekymret over dette.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **AYVAKYT indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage AYVAKYT**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge**

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

### **Behandling af GIST**

Den anbefalede dosis er 300 mg oralt én gang dagligt.

### **Behandling af AdvSM**

Den anbefalede dosis er 200 mg oralt én gang dagligt.

Hvis du har leverproblemer, kan din læge starte dig på en lavere dosis af AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

### **Hvis du har taget for meget AYVAKYT**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

### **Hvis du har glemt at tage AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende** (se også punkt 2.):

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

##### **Andre bivirkninger hos patienter med GIST omfatter**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhed
- ændret smag
- øget tåreproduktion
- mavesmerter
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- diarré
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- halsbrand
- ændring i hårfarve
- udslæt
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer
- blodprøver der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- røde eller smertefulde øjne, sløret syn
- dehydrering
- lavt albumin i blodet
- depression
- angst
- svært ved at falde i søvn (søvnløshed)
- blødning i hjernen
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- svaghedsfølelse eller usædvanlig søvnighed
- taleforstyrrelse eller hæs stemme
- bevægelsesforstyrrelse
- hovedpine
- rysten
- blødning i øjet
- øget lysfølsomhed
- forhøjet blodtryk
- kortåndethed
- tilstoppet næse
- hoste, herunder hoste der producerer slim
- blødning i mave-tarm-kanalen
- øget væske i bughulen
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- synkebesvær

- smertende mund, læber eller tunge, trøske
- stigning i spytkproduktionen
- rød eller kløende hud.
- misfarvning af huden
- hårtab
- smerter
- muskelkramper
- blod i urinen
- feber eller følelse af almen utilpashed
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- vægtforøgelse eller -tab
- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser ændrede mængder af blodmineraler
- blodprøver der viser nedsat nyrefunktion
- blodprøver der viser øget muskelnedbrydning

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tumoren
- væske omkring hjertet
- blødning i leveren

**Andre bivirkninger hos patienter med AdvSM omfatter:**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- ændret smag
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- diarré
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- ændring i hårfarve
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- hovedpine
- svimmelhed
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- blødning i hjernen
- øget tåreproduktion
- næseblod
- kortåndethed
- halsbrand
- øget væske i bughulen
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- mavesmerter
- blødning i mave-tarm-kanalen
- udslæt
- hårtab
- smerter
- vægtforøgelse
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- blå mærker

- blodprøver, der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- væske omkring hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver, der viser nedsat nyrefunktion.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på den ydre æske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **AYVAKYT indeholder:**

- Aktivt stof: avapritinib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 200 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkernen indeholder: mikrokrySTALLinsk cellulose, copovidon, croscarmellosenatrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
  - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).
  - Trykfarven indeholder: shellak glaze 45 % (20 % esterificeret) i ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) og propylenglycol.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AYVAKYT 200 mg filmovertrukne tabletter er ovale, hvide tabletter, som er 16 mm lange og 8 mm brede med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "200" på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 filmovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til patienten**

### **AYVAKYT 300 mg filmovertrukne tabletter** avapritinib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT
3. Sådan skal du tage AYVAKYT
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

##### **Virkning**

AYVAKYT er et lægemiddel, som indeholder det aktive stof avapritinib.

##### **Anvendelse**

AYVAKYT bruges hos voksne til at behandle en type kræft i fordøjelseskanalen kaldet gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles kirurgisk (inoperabel) eller har spredt sig til andre dele af kroppen (metastatisk), og som har en specifik mutation (D842V) i genet for trombocytædelt vækstfaktorreceptor-alfa (PDGFRA) proteinkinase.

##### **Sådan virker AYVAKYT**

AYVAKYT stopper aktiviteten af en gruppe proteiner i kroppen kaldet kinaser. Kræftcellerne har normalt ændringer (mutationer) i gener, som er involveret i at fremstille specifikke kinaser forbundet med vækst og spredning af disse celler.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan AYVAKYT virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, bedes du kontakte din læge.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage AYVAKYT**

##### **Tag ikke AYVAKYT**

- hvis du er allergisk over for avapritinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i AYVAKYT (angivet i punkt 6).

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT.

- **hvis du har haft en vaskulær aneurisme** (udbulning og svækkelse af en blodkarvæg) eller **blødning i hjernen** i det seneste år.
- **hvis du tager et lægemiddel, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper, såsom warfarin eller phenprocoumon.**

Vær ekstra forsigtig med dette lægemiddel:

- Du kan udvikle symptomer, såsom **kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Hvis disse forekommer, skal du straks kontakte din læge og midlertidigt stoppe behandlingen.
- Behandling med dette lægemiddel kan føre til en **højere risiko for blødning**. Avapritinib kan forårsage blødninger i fordøjelsessystemet, såsom maven, endetarmen eller tarmene. Hos patienter med GIST kan avapritinib også forårsage blødning i leveren, samt blødning i tumoren. Fortæl din læge, hvis du har haft eller har problemer med blødning. Før du begynder at tage avapritinib, kan din læge beslutte at tage blodprøver. Søg øjeblikkeligt lægehjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- Du kan også opleve **hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan nogle gange ændre, hvordan man tænker, og hvordan man husker oplysninger. Kontakt lægen, hvis du oplever disse symptomer, eller hvis et familiemedlem, en omsorgsperson eller en person, som kender dig, bemærker, at du er blevet glemsom eller forvirret.
- Under behandling med dette lægemiddel, skal du straks kontakte din læge, **hvis du tager hurtigt på i vægt, får hævet ansigt eller lemmer, har vejrtrækningsbesvær eller bliver kortåndet**. Lægemidlet kan få kroppen til at binde vand (alvorlig væskeretention).
- Avapritinib kan forårsage **en abnorm hjerterytme**. Din læge kan udføre undersøgelser for at evaluere disse problemer under din behandling med avapritinib. Fortæl din læge, hvis du føler dig svimmel, svag, eller har unormale hjerteslag, mens du tager dette lægemiddel.
- Du kan få **svære mave- og tarmproblemer (diarré, kvalme eller opkastning)**. Søg straks lægehjælp, hvis du får disse symptomer.
- Du kan blive **mere følsom over for solen**, mens du tager dette lægemiddel. Det er vigtigt at dække hudområder, der er udsat for solen, og bruge en solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du tager avapritinib, vil lægen bede dig om regelmæssigt at få taget blodprøver. Du vil også blive vejlet regelmæssigt.

Se punkt 4 for flere oplysninger.

### **Børn og unge**

AYVAKYT er ikke blevet undersøgt hos børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

### **Brug af andre lægemidler sammen med AYVAKYT**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. AYVAKYT kan påvirke virkningen af anden medicin, og visse andre lægemidler kan påvirke, hvordan dette lægemiddel virker.

### **Fortæl din læge eller apotekspersonalet, før du tager AYVAKYT, hvis du tager nogen af følgende lægemidler:**

Følgende lægemidler kan øge virkningen af avapritinib og kan øge bivirkningerne:

- Boceprevir – bruges til at behandle hepatitis C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Clarithromycin, erythromycin, telithromycin – bruges til at behandle bakterieinfektioner



- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – bruges til at behandle alvorlige svampeinfektioner
- Conivaptan – bruges til at behandle et lavt indhold af natrium i blodet (hyponatriæmi)

Følgende lægemidler kan reducere effekten af avapritinib:

- Rifampicin – bruges til at behandle tuberkulose (TB) og visse andre bakterieinfektioner
- Carbamazepin, phenytoin, fosphenytoin, primidon, phenobarbital – bruges til at behandle epilepsi
- Prikbladet perikon (*hypericum perforatum*) – naturlægemiddel anvendt mod depression
- Bosentan – bruges til at behandle forhøjet blodtryk
- Efavirenz og etravirin – bruges til at behandle hiv-infektioner/aids
- Modafinil – bruges til at behandle søvnforstyrrelser
- Dabrafenib – bruges til at behandle visse kræftformer
- Nafcillin – bruges til at behandle visse bakterieinfektioner
- Dexamethason – bruges til at reducere inflammation

Dette lægemiddel kan påvirke, hvor godt følgende lægemidler virker eller øge deres bivirkninger:

- Alfentanil – bruges til at kontrollere smerter under operationer og medicinske procedurer
- Atazanavir – bruges til at behandle hiv-infektion/aids
- Midazolam – bruges til anæstesi, bedøvelse eller for at reducere angst
- Simvastatin – bruges til behandling af højt kolesterol
- Sirolimus, tacrolimus – bruges til at forebygge afstødning af transplanterede organer

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for lægemiddel.

### **Brug af AYYAKYT sammen med mad og drikke**

Du må ikke drikke grapefrugtjuice eller spise grapefrugt, mens du bliver behandlet med AYYAKYT.

### **Graviditet, amning og frugtbarhed**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

#### Graviditet

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt. Undgå at blive gravid, mens du behandles med dette lægemiddel, da det kan skade dit ufødte barn. Din læge vil tale med dig om de mulige risici ved at tage AYYAKYT under graviditet.

Din læge vil muligvis tjekke, om du er gravid, før du starter behandling med dette lægemiddel.

Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 6 uger efter afsluttet behandling. Mænd med kvindelige partnere, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 2 uger efter afsluttet behandling. Tal med din læge om sikre præventionsmetoder, der passer til dig.

#### Amning

Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det er ukendt, om AYYAKYT udskilles i modermælken. Du bør ikke amme under behandlingen med dette lægemiddel og i mindst 2 uger efter den sidste dosis. Tal med din læge om den bedste måde at give din baby næring på i denne periode.

#### Frugtbarhed

AYYAKYT kan forårsage frugtbarhedsproblemer hos mænd og kvinder. Kontaktlægen, hvis du er bekymret over dette.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

AYVAKYT kan give symptomer, som påvirker din evne til at koncentrere dig og reagere (se punkt 4). Derfor kan AYVAKYT påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Vær ekstra forsigtig, når du kører bil eller betjener maskiner, hvis du oplever disse bivirkninger.

### **AYVAKYT indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage AYVAKYT**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Hvilken styrke AYVAKYT skal du bruge**

Den anbefalede dosis AYVAKYT vil afhænge af din sygdom – se nedenfor.

AYVAKYT fås i tabletter med forskellige styrker. Styrkerne er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Din læge vil rådgive dig om styrken og antallet af tabletter, du skal tage:

### **Behandling af GIST**

Den anbefalede dosis er 300 mg peroralt én gang dagligt.

Hvis du har leverproblemer, kan din læge starte dig på en lavere dosis af AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger, kan lægen ændre din dosis, midlertidigt stoppe eller permanent stoppe behandling. Undlad at ændre dosis eller holde op med at tage AYVAKYT, medmindre lægen anviser dette.

Synk AYVAKYT tabletten(erne) hel(e) med et glas vand på tom mave. Undlad at spise i mindst 2 timer før og mindst 1 time efter indtagelse AYVAKYT.

Hvis du kaster op efter indtagelse AYVAKYT, må du ikke tage en ekstra dosis. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

### **Hvis du har taget for meget AYVAKYT**

Hvis du ved et uheld har taget for mange tabletter, skal du tale med din læge med det samme. Du kan have brug for lægehjælp.

### **Hvis du har glemt at tage AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dosis af AYVAKYT, så tag den, så snart du husker det, medmindre din næste planlagte dosis skal tages inden for 8 timer. Tag din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage to doser inden for 8 timer som erstatning for den glemte dosis.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Fortæl straks din læge, hvis du oplever nogen af de følgende (se også punkt 2.):**

- kraftig hovedpine, synsproblemer, svær søvnighed, eller svær svaghed i den ene side af kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

### **Andre bivirkninger omfatter**

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat appetit
- hukommelsestab, ændringer i hukommelsen eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhed
- ændret smag
- øget tåreproduktion
- mavesmerter
- kvalme, opkastningsfornemmelse og opkastning
- diarré
- tørhed, der påvirker øjne, læber, mund og hud
- halsbrand
- ændring i hårfarve
- udslæt
- hævelse (f.eks. fod, ankel, ansigt, øje, led)
- træthed
- blodprøver der viser et fald i antallet af røde blodlegemer (blodmangel) og hvide blodlegemer
- blodprøver der viser øget pres på leveren og høje niveauer af bilirubin, et stof der produceres i leveren

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- røde eller smertefulde øjne, sløret syn
- dehydrering
- lavt albumin i blodet
- depression
- angst
- svært ved at falde i søvn (søvnløshed)
- blødning i hjernen
- nedsat følsomhed, følelsesløshed, prikken, eller øget følsomhed over for smerte i arme og ben
- svaghedsfølelse eller usædvanlig søvnighed
- taleforstyrrelse eller hæs stemme
- bevægelsesforstyrrelse
- hovedpine
- rysten
- blødning i øjet
- øget lysfølsomhed
- forhøjet blodtryk
- kortåndethed
- tilstoppet næse
- hoste, herunder hoste der producerer slim
- blødning i mave-tarm-kanalen
- øget væske i bughulen
- forstoppelse, luftafgang fra tarmen
- synkebesvær
- smertende mund, læber eller tunge, trøske
- stigning i spytkproduktionen
- rød eller kløende hud.
- misfarvning af huden
- hårtab
- smerter
- muskelkramper
- blod i urinen
- feber eller følelse af almen utilpashed
- ændringer i hjertets elektriske aktivitet
- vægtforøgelse eller -tab

- blodprøver der viser et lavt antal blodplader, som ofte betyder tendens til blå mærker eller blødning
- blodprøver der viser ændrede mængder af blodmineraler
- blodprøver der viser nedsat nyrefunktion
- blodprøver der viser øget muskelnedbrydning

**Ikke almindelig** (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- blødning i tumoren
- væske omkring hjertet
- blødning i leveren

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på beholderens etiket og på den ydre æske efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaring.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at beholderen er beskadiget eller viser tegn på at være brudt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **AYVAKYT indeholder:**

- Aktivt stof: avapritinib. Hver fillovertrukket tablet indeholder 300 mg avapritinib.
- Øvrige indholdsstoffer:
  - Tabletkernen indeholder: mikrokrystallinsk cellulose, copovidon, croscarmellose natrium og magnesiumstearat (se punkt 2 "AYVAKYT indeholder natrium").
  - Tabletovertrækket indeholder: talcum, macrogol 3350, polyvinylalkohol og titandioxid (E171).
  - Trykfarven indeholder: shellak glaze 45 % (20 % esterificeret) i ethanol, Brilliant Blue FCF (E133), titandioxid (E171), sort jernoxid (E172) og propylenglycol.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

AYVAKYT 300 mg fillovertrukne tabletter er ovale, hvide tabletter, som er 18 mm lang og 9 mm brede med "BLU" påtrykt med blå blæk på den ene side og "300" på den anden side.

AYVAKYT leveres i en beholder med 30 fillovertrukne tabletter. Hver æske indeholder én beholder.

Cylinderen med tørremiddel skal blive i beholderen.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

1082 MA Amsterdam  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

#### **Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om dette lægemiddel, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.