

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate
AYVAKYT 50 mg comprimate filmate
AYVAKYT 100 mg comprimate filmate
AYVAKYT 200 mg comprimate filmate
AYVAKYT 300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 25 mg.

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 50 mg.

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 100 mg.

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 200 mg.

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare albă, cu diametrul de 5 mm cu text gravat. Pe o parte apare textul „BLU”, iar pe cealaltă „25”.

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm cu text gravat. Pe o parte apare textul „BLU”, iar pe cealaltă „50”.

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate

Comprimat filmat rotund, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm, având textul „BLU” imprimat cu cerneală albastră pe o față și „100” pe cealaltă față.

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare albă, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm, având textul „BLU” imprimat cu cerneală albastră pe o față și „200” pe cealaltă față.

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, de culoare albă, cu lungimea de 18 mm și lățimea de 9 mm, având textul „BLU” imprimat cu cerneală albastră pe o față și „300” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tumoare gastro-intestinală stromală (GIST) nerezecabilă sau metastazată

AYVAKYT este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu tumori gastro-intestinale stromale (GIST) nerezecabile sau metastazate care prezintă mutația D842V a receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).

Mastocitoză sistemică avansată (AdvSM)

AYVAKYT este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (ASM), mastocitoză sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemie cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică.

Mastocitoză sistemică indolentă (ISM)

AYVAKYT este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM) cu simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin tratament simptomatic (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Terapia trebuie inițiată de un profesionist din domeniul sănătății cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat avapritinib (vezi pct. 4.1).

Doze

GIST nerezecabilă sau metastazată

Pentru GIST, doza inițială recomandată de avapritinib este de 300 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar (vezi Mod de administrare).

Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile.

Selecția pacienților pentru tratamentul GIST nerezecabilă sau metastazată care prezintă mutația D842V a PDGFRA trebuie să se bazeze pe o metodă de testare validată.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 300 mg pe cale orală o dată pe zi până la 100 mg pe cale orală o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Mastocitoză sistemică avansată

Pentru AdvSM, doza inițială recomandată de avapritinib este de 200 mg, pe cale orală, o dată pe zi, în condiții de repaus alimentar (vezi Mod de administrare). Această doză de 200 mg o dată pe zi este, de asemenea, doza maximă recomandată care nu trebuie depășită de pacienții cu AdvSM. Tratamentul trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau a toxicității inacceptabile.

Tratamentul cu avapritinib nu este recomandat la pacienții cu număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ (vezi Tabelul 2 și pct. 4.4).

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 200 mg pe cale orală o dată pe zi până la 50 mg pe cale orală o dată pe zi (vezi pct. 4.5).

Mastocitoză sistemică indolentă

Pentru ISM, doza recomandată de avapritinib este de 25 mg o dată pe zi, pe cale orală, pe nemâncate (vezi Mod de administrare). Această doză de 25 mg o dată pe zi este, de asemenea, doza maximă recomandată care nu trebuie depășită la pacienții cu ISM. Tratamentul ISM trebuie continuat până la apariția progresiei bolii sau toxicității inacceptabile.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.5).

Modificări ale dozei în caz de reacții adverse

Indiferent de indicație, poate fi luată în considerare întreruperea tratamentului, cu sau fără reducerea dozei, pentru gestionarea reacțiilor adverse, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.

Doza trebuie ajustată conform recomandărilor, în funcție de siguranță și tolerabilitate.

Reduceri și modificări ale dozei pentru reacții adverse sunt recomandate la pacienții cu GIST, AdvSM sau ISM și sunt furnizate în Tabelele 1 și 2.

Tabelul 1. Reduceri ale dozei recomandate de AYVAKYT pentru reacții adverse

Reducerea dozei	GIST (doza inițială de 300 mg)	AdvSM (doza inițială de 200 mg)	ISM (doza inițială de 25 mg)*
Prima	200 mg o dată pe zi	100 mg o dată pe zi	25 mg o dată la două zile
A doua	100 mg o dată pe zi	50 mg o dată pe zi	-
A treia	-	25 mg o dată pe zi	-

* Pacienții cu ISM care necesită reducerea dozei sub 25 mg o dată la două zile trebuie să înceteze tratamentul.

Tabelul 2. Reduceri ale dozei recomandate de AYVAKYT în caz de reacții adverse

Reacția adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Pacienți cu GIST, AdvSM sau ISM		
Hemoragie intracraniană (vezi pct. 4.4)	Toate gradele	Întrerupeți definitiv administrarea AYVAKYT.

Reacția adversă	Severitate*	Modificarea dozei
Pacienți cu GIST sau AdvSM		
Efecte cognitive** (vezi pct. 4.4)	Gradul 1	Continuați cu aceeași doză, reduceți doza sau întrerupeți până la ameliorare până la nivelul inițial sau remisiune. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă.
	Gradul 2 sau Gradul 3	Întrerupeți terapia până la ameliorare până la nivelul inițial, Gradul 1 sau remisiune. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă.
	Gradul 4	Întrerupeți definitiv administrarea AYVAKYT.
Alte reacții adverse (vezi și pct. 4.4 și pct. 4.8)	Gradul 3 sau Gradul 4	Întrerupeți terapia până la mai puțin sau egal cu Gradul 2. Reluați la aceeași doză sau la o doză redusă, dacă este necesar.
Pacienți cu AdvSM		
Trombocitopenie (vezi pct. 4.4)	Mai puțin de $50 \times 10^9/l$	Întrerupeți administrarea dozelor până ce numărul de trombocite este $\geq 50 \times 10^9/l$, apoi reluați la o doză redusă (vezi Tabelul 1). Dacă numărul de trombocite nu revine la peste $50 \times 10^9/l$, luați în considerare administrarea de terapie de susținere cu trombocite.

* Severitatea reacțiilor adverse clasificate în baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute, NCI), versiunea 4.03 și 5.0

** Reacții adverse cu impact asupra activităților vieții zilnice (Activities of Daily Living, ADL) pentru reacții adverse de gradul 2 sau peste

Doze omise

Dacă se omite o doză de avapritinib, pacientul trebuie să compenseze doza omisă, cu excepția cazului în care următoarea doză programată este în interval de 8 ore (vezi Mod de administrare). Dacă doza nu a fost luată cu cel puțin 8 ore înainte de următoarea doză, doza trebuie omisă, iar pacientul trebuie să reia tratamentul cu următoarea doză programată.

Dacă apar vărsături după administrarea unei doze de avapritinib, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară, ci trebuie să continue cu următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2). Datele clinice la pacienții cu ISM cu vârsta de 75 de ani și peste sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Insuficiență hepatică

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și aspartat aminotransferaza (AST) > LSN sau bilirubina totală

mai mare de 1 până la 1,5 ori LSN și orice AST) și insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice AST). Este recomandată o doză inițială modificată de avapritinib la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C). Doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 300 mg la 200 mg pe cale orală, o dată pe zi, la pacienții cu GIST, și de la 200 mg la 100 mg pe cale orală, o dată pe zi, la pacienții cu AdvSM, și de la 25 mg o dată pe zi pe cale orală la 25 mg o dată la două zile pe cale orală pentru pacienții cu ISM (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se recomandă ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată [clearance-ul creatininei (CLcr) 30-89 ml/min estimat prin formula Cockcroft-Gault]. Avapritinibul nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (CLcr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLcr < 15 ml/min), prin urmare, utilizarea sa la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi recomandată (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea AYVAKYT la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

AYVAKYT este pentru administrare orală.

Comprimatele trebuie luate pe stomacul gol, cu cel puțin 1 oră înainte sau la cel puțin 2 ore după masă (vezi pct. 5.2).

Pacienții trebuie să înghită comprimatul(ele) întreg(i), cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hemoragii

Avapritinib a fost asociat cu o incidență crescută a reacțiilor adverse hemoragice, incluzând reacții adverse grave și severe, cum sunt hemoragia gastrointestinală și hemoragiile intracraniene la pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată și AdvSM. Reacțiile adverse hemoragice gastrointestinale au fost reacțiile adverse hemoragice cel mai frecvent raportate în timpul tratamentului cu avapritinib pentru pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată, apărând și hemoragii hepatice și tumorale la pacienții cu GIST (vezi pct. 4.8).

Supravegherea de rutină a reacțiilor adverse hemoragice la pacienții cu GIST sau AdvSM trebuie să includă examenul fizic. Hemoleucograma completă, incluzând trombocitele și parametrii de coagulare trebuie monitorizate la pacienții cu GIST sau AdvSM, în special la pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerare și la cei tratați cu anticoagulante (de exemplu, warfarină și fenprocumonă) sau alte medicamente concomitente care cresc riscul de sângerare.

Hemoragii intracraniene

La pacienții cu GIST și AdvSM cărora li s-a administrat avapritinib au apărut reacții adverse de hemoragie intracraniană.

Înainte de inițierea avapritinibului la orice doză, riscul de hemoragie intracraniană trebuie evaluat cu atenție la pacienții cu risc crescut, incluzându-i pe cei cu antecedente de anevrism vascular, hemoragie intracraniană, accident cerebral vascular în anul anterior, administrare concomitentă de anticoagulante sau trombocitopenie.

Pacienții care prezintă semne și simptome neurologice relevante clinic (de exemplu, dureri de cap puternice, probleme de vedere, somnolență și/sau slăbiciune focală) în timpul tratamentului cu avapritinib trebuie să oprească administrarea avapritinibului și să-și informeze imediat profesionistul din domeniul sănătății. Scanarea cerebrală prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografie computerizată (CT) poate fi efectuată la latitudinea medicului, în funcție de gravitate și prezentarea clinică.

Pentru pacienții cu hemoragie intracraniană observată în timpul tratamentului cu avapritinib pentru orice indicație, indiferent de gradul de severitate, administrarea avapritinibului trebuie întreruptă definitiv (vezi pct. 4.2).

GIST nerezecabilă sau metastazată

S-au raportat reacții adverse grave de hemoragie intracraniană la pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate cărora li s-a administrat avapritinib (vezi pct. 4.8). Mecanismul exact nu este cunoscut.

Nu există experiență din studii clinice privind utilizarea avapritinibului la pacienți cu metastaze cerebrale.

Mastocitoză sistemică avansată

S-au raportat reacții adverse grave de hemoragie intracraniană la pacienții cu AdvSM cărora li s-a administrat avapritinib (vezi pct. 4.8). Mecanismul exact nu este cunoscut. Incidența hemoragiei intracraniene a fost mai crescută la pacienții cu număr de trombocite $<50 \times 10^9/l$ și la pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială ≥ 300 mg.

Având în vedere cele de mai sus, trebuie determinat numărul de trombocite înainte de inițierea terapiei. Avapritinibul nu este recomandat la pacienții cu număr de trombocite $<50 \times 10^9/l$. În urma inițierii tratamentului, numărul de trombocite trebuie determinat la interval de 2 săptămâni pentru primele 8 săptămâni, indiferent de numărul de trombocite de la momentul inițial. După 8 săptămâni de tratament, numărul de trombocite trebuie monitorizat la interval de 2 săptămâni (sau mai frecvent, după cum este indicat din punct de vedere clinic), dacă valorile sunt mai mici de $75 \times 10^9/l$, la interval de 4 săptămâni dacă valorile sunt între 75 și $100 \times 10^9/l$ și după cum este indicat din punct de vedere clinic dacă valorile sunt mai mari de $100 \times 10^9/l$.

Valorile $<50 \times 10^9/l$ ale numărului de trombocite trebuie abordate terapeutic prin întreruperea temporară a administrării avapritinibului. Poate fi necesară administrarea de terapie de susținere cu trombocite și trebuie urmată modificarea dozei recomandate din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2).

Trombocitopenia a fost în general reversibilă prin reducerea dozei sau întreruperea administrării avapritinibului în studiile clinice. Doza maximă pentru pacienții cu AdvSM nu trebuie să depășească 200 mg o dată pe zi.

Efecte cognitive

Pot apărea efecte cognitive cum sunt afectarea memoriei, tulburări cognitive, stare de confuzie și encefalopatie la pacienții cărora li se administrează avapritinib (vezi pct. 4.8). Mecanismul efectelor cognitive nu este cunoscut.

Se recomandă ca pacienții cu GIST sau AdvSM să fie monitorizați din punct de vedere clinic cu privire la semnele și simptomele unor evenimente cognitive, cum sunt pierderea memoriei, confuzia și/sau dificultățile de funcționare cognitivă noi sau crescute. Pacienții cu GIST sau AdvSM trebuie să-și anunțe imediat profesionistul din domeniul sănătății dacă manifestă simptome cognitive noi sau agravate.

Pentru pacienții cu GIST sau AdvSM cu efecte cognitive observate asociate tratamentului cu avapritinib, trebuie să se respecte modificarea recomandată a dozei din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2). În studiile clinice efectuate la pacienți cu GIST sau AdvSM, reducerea dozei sau întreruperea administrării au ameliorat efectele cognitive de grad ≥ 2 comparativ cu absența acțiunii.

La pacienții cu ISM, efectele cognitive pot fi unul dintre simptomele bolii. Pacienții cu ISM trebuie să își informeze profesionistul din domeniul sănătății dacă prezintă simptome cognitive noi sau agravate.

Retenția de lichide

Au fost raportate cazuri de retenție a lichidelor, inclusiv cazuri grave de edem localizat (edem facial, periorbital, periferic și/sau efuziune pleurală sau edeme generalizate cu o categorie de frecvență de cel puțin frecvente, la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate care au luat avapritinib. Alte edeme localizate (edem laringian și/sau efuziune pericardică) au fost raportate mai puțin frecvent (vezi pct. 4.8).

La pacienții cu AdvSM, s-au observat edeme localizate (faciale, periorbitale, periferice, edeme pulmonare, revărsat pericardic și/sau pleural) sau generalizate și ascită, cu o categorie de frecvență de cel puțin frecvente (vezi pct. 4.8). S-au raportat mai puțin frecvente edeme localizate (edeme laringiene).

Prin urmare, se recomandă ca pacienții cu GIST sau AdvSM să fie evaluați din punct de vedere al acestor reacții adverse, incluzând evaluarea regulată a greutății și simptomelor respiratorii. O creștere neașteptată în greutate sau simptomele respiratorii care indică retenția de lichide trebuie investigate atent și trebuie luate măsuri de îngrijire de susținere și terapeutice adecvate, cum sunt diureticele. Pentru pacienții cu GIST sau AdvSM care se prezintă cu ascită, se recomandă evaluarea etiologiei ascitei.

La pacienții cu ISM, au fost raportate edeme localizate (periferice, faciale) cu o frecvență clasificată în categoria „cel puțin frecvente” (vezi pct. 4.8).

Prelungirea intervalului QT

S-a observat prelungirea intervalului QT la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate și AdvSM tratați cu avapritinib în studii clinice (vezi pct. 4.8 și 5.1). Prelungirea intervalului QT poate induce un risc crescut de aritmii ventriculare, inclusiv torsada vârfurilor.

Avapritinibul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu GIST sau AdvSM cu prelungire cunoscută a intervalului QT sau cu risc de prelungire a intervalului QT (de exemplu, din cauza medicamentelor concomitente, a bolilor cardiace preexistente și/sau a tulburărilor electrolitice). Administrarea concomitentă a inhibitorilor puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată datorită riscului crescut de reacții adverse, inclusiv prelungirea intervalului QT și aritmii asociate (vezi pct. 4.5). Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4, vezi pct. 4.2 pentru instrucțiuni privind modificarea dozei.

La pacienții cu GIST sau AdvSM, trebuie luate în considerare evaluări ale intervalului QT prin electrocardiogramă (ECG) dacă avapritinibul este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

La pacienții cu ISM, trebuie luate în considerare evaluări ale intervalului QT prin ECG, în special la pacienții cu factori concomitenți care pot prelungi intervalul QT (de exemplu, vârsta, tulburări preexistente ale ritmului cardiac etc.).

Tulburări gastro-intestinale

Diareea, greața și vărsăturile au fost reacțiile adverse gastro-intestinale raportate cel mai frecvent la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate și AdvSM (vezi pct. 4.8). Pacienții cu GIST sau AdvSM care prezintă diaree, greață și vărsături trebuie evaluați pentru a exclude etiologii asociate bolii. Îngrijirea de susținere pentru reacțiile adverse gastro-intestinale care necesită tratament poate include medicamente cu proprietăți antiemetice, antidiareice sau antiacide.

Starea de hidratare a pacienților cu GIST sau AdvSM care prezintă reacții adverse gastro-intestinale trebuie monitorizată îndeaproape și tratată conform practicii clinice standard.

Analize de laborator

Tratamentul cu avapritinib la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate și AdvSM este asociat cu anemie, neutropenie și/sau trombocitopenie (vezi pct. 4.8). O hemoleucogramă completă trebuie efectuată periodic în timpul tratamentului cu avapritinib la pacienții cu GIST sau AdvSM. Vezi și hemoragiile intracraniene de mai sus de la acest punct și de la pct. 4.8.

Tratamentul cu avapritinib este asociat la pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate și AdvSM cu creșteri ale bilirubinei și transaminazelor hepatice (vezi pct. 4.8). Funcția hepatică (transaminazele și bilirubina) trebuie monitorizată regulat la pacienții cu GIST sau AdvSM cărora li se administrează avapritinib.

Inhibitori și inductori ai CYP3A4

Administrarea concomitentă cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A4 trebuie evitată, deoarece poate crește concentrația plasmatică de avapritinib (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Administrarea concomitentă cu inductori puternici sau moderați ai CYP3A trebuie evitată, deoarece poate scădea concentrația plasmatică de avapritinib (vezi pct. 4.5).

Reacție de fotosensibilitate

Trebuie evitată sau redusă la minim expunerea la lumina directă a soarelui din cauza riscului de fototoxicitate asociată cu avapritinibul. Pacienții trebuie instruiți să utilizeze măsuri cum sunt îmbrăcăminte de protecție și cremă de protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Substanțe active care pot avea un efect asupra avapritinibului

Inhibitori puternici și moderați ai CYP3A

Administrarea concomitentă a avapritinibului cu un inhibitor puternic al CYP3A a crescut concentrațiile plasmatice de avapritinib și poate duce la reacții adverse crescute. Administrarea concomitentă a itraconazolului (200 mg de două ori pe zi în Ziua 1, urmată de 200 mg o dată pe zi timp de 13 zile) cu o doză unică de 200 mg de avapritinib în Ziua 4 la subiecți sănătoși a crescut C_{max} a avapritinibului de 1,4 ori și ASC_{0-inf} de 4,2 ori, în raport cu o doză de avapritinib de 200 mg administrată singură.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (cum sunt antifungice, incluzând ketoconazolul, itraconazolul, posaconazolul, voriconazolul; anumite macrolide cum sunt eritromicina, claritromicina și telitromicina; substanțe active pentru tratarea infecțiilor cu virusul imunodeficienței umane/sindromului imunodeficienței dobândite (HIV/SIDA), cum sunt cobicistatul, indinavirul, lopinavirul, nelfinavirul, ritonavirul și saquinavirul; precum și conivaptanul pentru hiponatremie și boceprevir pentru tratarea hepatitei), inclusiv cu grepfrut sau suc de grepfrut. Dacă nu poate fi evitată utilizarea concomitentă cu un inhibitor moderat al CYP3A, doza inițială de avapritinib trebuie redusă de la 300 mg până la 100 mg pe cale orală o dată pe zi pentru pacienții cu GIST și de la 200 mg până la 50 mg pe cale orală o dată pe zi pentru pacienții cu AdvSM. Pentru pacienții cu ISM, trebuie evitată utilizarea concomitentă a avapritinibului cu inhibitori puternici sau moderați ai CYP3A (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Inductori puternici și moderați ai CYP3A

Administrarea concomitentă a avapritinibului cu un inductor puternic al CYP3A a scăzut concentrațiile plasmatice de avapritinib și poate duce la scăderea eficacității avapritinibului. Administrarea concomitentă a rifampicinei (600 mg o dată pe zi timp de 18 zile) cu o doză unică de 400 mg de avapritinib în Ziua 9 la subiecți sănătoși a scăzut C_{max} a avapritinibului cu 74% și ASC_{0-inf} cu 92%, în raport cu o doză de avapritinib de 400 mg administrată singură.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a avapritinibului cu inductori puternici și moderați ai CYP3A (de exemplu, dexametazonă, fenitoină, carbamazepină, rifampicină, fenobarbital, fosfenitoină, primidonă, bosentan, efavirenz, etravirină, modafinil, dabrafenib, nafcilină sau *Hypericum perforatum*, cunoscută și ca sunătoare).

Efectul avapritinibului-asupra altor substanțe active

Studiile *in vitro* au demonstrat că avapritinibul este un inhibitor direct al CYP3A și un inhibitor dependent de timp al CYP3A. Prin urmare, avapritinibul poate avea potențialul de a crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale CYP3A.

Studiile *in vitro* au indicat că avapritinibul este un inductor al CYP3A. Prin urmare, avapritinibul poate avea potențialul de a scădea concentrațiile plasmatice ale medicamentelor administrate concomitent care sunt substraturi ale CYP3A.

Trebuie să se procedeze cu precauție în cazul administrării concomitente de avapritinib cu substraturi ale CYP3A cu indice terapeutic îngust, întrucât concentrațiile plasmatice ale acestora pot fi modificate.

Avapritinibul este un inhibitor al P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K și BSEP *in vitro*. Prin urmare, avapritinibul are potențialul de a modifica concentrațiile substraturilor administrate concomitent ale acestor transportori.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că avapritinibul poate avea efecte dăunătoare asupra fătului (vezi pct. 5.3).

În cazul femeilor aflate la vârsta fertilă, trebuie verificat statusul privind sarcina înainte de inițierea tratamentului cu AYVAKYT.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 6 săptămâni după ultima doză de AYVAKYT. Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni după ultima doză de AYVAKYT.

Pacientele trebuie sfătuite să-și contacteze imediat profesionistul din domeniul sănătății în cazul în care rămân gravide sau dacă se suspectează o sarcină în timp ce iau AYVAKYT.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea avapritinibului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

AYVAKYT nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Dacă AYVAKYT este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timp ce ia AYVAKYT, aceasta trebuie să fie informată cu privire la posibilul risc pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă avapritinibul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu AYVAKYT și timp de 2 săptămâni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele AYVAKYT asupra fertilității la om. Cu toate acestea, pe baza constatărilor non-clinice la animale, fertilitatea masculină și feminină poate fi compromisă în urma tratamentului cu avapritinib (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

AYVAKYT poate provoca reacții adverse, cum sunt efecte cognitive care pot influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienților trebuie să li se aducă la cunoștință potențialul de reacții adverse care le afectează capacitatea de a se concentra și de a reacționa. Pacienții care prezintă aceste reacții adverse trebuie să aibă grijă deosebită atunci când conduc un vehicul sau folosesc un utilaj.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Baza de date privind siguranța include un total de 585 de pacienți cu GIST (toate dozele), dintre care unui număr de 550 de pacienți li s-a administrat avapritinib la o doză inițială de 300 mg sau 400 mg; 193 pacienți înrolați în studiile pentru AdvSM (toate dozele) dintre care unui număr de 126 pacienți li s-a administrat avapritinib la o doză inițială de 200 mg, și 246 de pacienți cu ISM (doze între 25 mg și 100 mg), dintre care unui număr de 141 de pacienți li s-a administrat avapritinib la doza recomandată de 25 mg în partea 2, pivot, a studiului PIONEER (vezi pct. 5.1).

GIST nererezecabilă sau metastazată

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad în timpul tratamentului cu avapritinib la o doză inițială de 300 mg sau 400 mg au fost greața (45%), oboseala (40%), anemia (39%), edemul periorbital (33%), edemul facial (27%), hiperbilirubinemia (28%), diareea (26%), vărsăturile (24%), edemul periferic (23%), creșterea lăcrimării (22%), scăderea apetitului (21%) și afectarea memoriei (20%).

Reacții adverse grave au apărut la 23% dintre pacienții cărora li s-a administrat avapritinib. Cele mai frecvente reacții adverse grave în timpul tratamentului cu avapritinib au fost anemia (6%) și efuziunea pleurală (1%).

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea definitivă a tratamentului au fost epuizarea, encefalopatia și hemoragia intracraniană (< 1% fiecare). Reacțiile adverse care au dus la o reducere a dozei au inclus anemia, oboseala, scăderea numărului de neutrofile, creșterea concentrației plasmatică a bilirubinei, afectarea memoriei, tulburările cognitive, edemul periorbital, greața și edemul facial.

Mastocitoză sistemică avansată

Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad în timpul tratamentului cu avapritinib la o doză inițială de 200 mg au fost edemul periorbital (38%), trombocitopenia (37%), edemul periferic (33%) și anemia (22%).

La 12% dintre pacienții cărora li s-a administrat avapritinib au apărut reacții adverse grave. Cele mai frecvente reacții adverse grave în timpul tratamentului cu avapritinib au fost hematomul subdural (2%), anemia (2%) și hemoragia (2%).

La pacienții cu AdvSM tratați cu doza de 200 mg, 7,1% au avut reacții adverse care au dus la oprirea definitivă a tratamentului. La doi pacienți (1,6%) a apărut hematom subdural. La un pacient au apărut tulburare cognitivă, dispoziție depresivă, diaree, perturbarea atenției, scăderea hemoglobinei, modificări de culoare ale pielii, scăderea libidoului, greață, neutropenie, menopauză prematură și trombocitopenie (0,8% fiecare). Reacțiile adverse care au dus la o reducere a dozei au inclus trombocitopenie, neutropenie, edem periorbital, tulburare cognitivă, edem periferic, scăderea numărului de trombocite, scăderea numărului de neutrofile, anemie, astenie, oboseală, artralgie, creșterea fosfatazei alcaline sanguine, creșterea bilirubinei sanguine și scăderea numărului de globule albe din sânge.

Mastocitoză sistemică indolentă

În partea 2 a studiului PIONEER, cea mai frecventă reacție adversă în timpul tratamentului cu avapritinib la doza recomandată de 25 mg a fost edemul periferic (12%). În general, majoritatea reacțiilor adverse raportate de edem au fost de gradul 1 (94% pentru edemul periferic, 90% pentru edemul facial); niciuna nu a fost de gradul ≥ 3 sau nu a condus la încetarea tratamentului.

La cei 141 de pacienți cărora li s-a administrat avapritinib la doza recomandată de 25 mg în partea 2 a studiului PIONEER, nu au apărut reacții adverse grave sau reacții adverse letale. Încetarea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a avut loc la <1% dintre pacienții cărora li s-a administrat avapritinib.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice la $\geq 1\%$ dintre pacienții cu GIST sunt enumerate mai jos (Tabelul 3), cu excepția reacțiilor adverse menționate la pct. 4.4, care sunt incluse indiferent de frecvență, conform Clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvenței. Pentru pacienții cu AdvSM, reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice la $\geq 3\%$ dintre pacienți sunt menționate mai jos (Tabelul 4). Pentru pacienții cu ISM, reacțiile adverse raportate în partea 2 a studiului PIONEER la $\geq 5\%$ dintre pacienți sunt menționate în Tabelul 5.

Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $<1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $<1/1000$), foarte rare ($<1/10000$).

În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3. Reacții adverse raportate în studiile clinice la pacienții cu GIST nerezecabilă sau metastazată tratați cu avapritinib

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Toate gradele %	Grad ≥ 3 %
Infecții și infestări			
Frecvente	Conjunctivită	2,0	-
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)			
Mai puțin frecvente	Hemoragie tumorală	0,2	0,2
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	Anemie	39,6	20,4
	Scăderea numărului de globule albe din sânge	14,0	3,1
	Scăderea numărului de neutrofile	15,8	8,9
Frecvente	Trombocitopenie ⁴	8,4	0,9
	Scăderea numărului de limfocite	4,7	2,2
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	Scăderea apetitului	21,1	0,5
Frecvente	Hipofosfatemie	8,9	2,5
	Hipokaliemie	6,0	0,9
	Hipomagnezie	3,8	0,4
	Hiponatremie	1,3	0,7
	Deshidratare	1,8	0,5
	Hipoalbuminemie	2,4	-
	Hipocalcemie	2,2	0,4
Tulburări psihice			
Frecvente	Stare de confuzie	4,7	0,5
	Depresie	4,2	0,4
	Anxietate	1,8	-
	Insomnie	3,8	0,5
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	Afectarea memoriei	22,7	0,9
	Tulburare cognitivă	11,8	0,9
	Amețeală	10,5	0,2
	Modificarea gustului	12,7	-
Frecvente	Hemoragie intracraniană ¹	1,6	1,1
	Afectare mentală ²	5,6	0,7
	Neuropatie periferică	8,5	0,4
	Somnolență	1,8	-
	Afazie	1,8	-
	Hipochinezie	1,3	0,2
	Cefalee	8,0	0,2
	Tulburare de echilibru	1,6	-
	Tulburare de vorbire	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Mai puțin frecvente	Encefalopatie	0,9	0,5
Tulburări oculare			
Foarte frecvente	Lăcrimare crescută	22,2	-

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Toate gradele %	Grad ≥ 3 %
Frecvente	Hemoragie oculară ³ Vedere încețoșată Hemoragie conjunctivală Fotofobie	1,1 2,9 2,4 1,6	- - - -
Tulburări acustice și vestibulare			
Frecvente	Vertij	2,4	-
Tulburări cardiace			
Mai puțin frecvente	Efuziune pericardică	0,9	0,2
Tulburări vasculare			
Frecvente	Hipertensiune arterială	3,3	1,1
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Frecvente	Efuziune pleurală Dispnee Congestie nazală Tuse	6,0 6,0 1,5 2,2	0,9 0,7 - -
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	Durere abdominală Vărsături Diaree Greață Uscăciune Boala de reflux gastroesofagian	10,9 24,2 26,4 45,1 10,9 12,9	1,1 0,7 2,7 1,5 0,2 0,5
Frecvente	Hemoragie gastrointestinală ⁴ Ascită Constipație Disfagie Stomatită Flatulență Hipersecreție salivară	2,2 7,5 5,8 2,4 2,4 1,6 1,5	1,6 1,3 - 0,4 - - -
Tulburări hepatobiliare			
Foarte frecvente	Hiperbilirubinemie	27,5	5,8
Mai puțin frecvente	Hemoragie hepatică	0,2	0,2
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	Modificări ale culorii părului Erupție cutanată tranzitorie	15,3 12,7	0,2 1,6
Frecvente	Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară Reacție de fotosensibilitate Hipopigmentare a pielii Prurit Alopecie	1,3 1,1 1,1 2,9 9,6	- - - - -
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Frecvente	Mialgie Artralgie Durere de spate Spasme musculare	2,0 1,8 1,1 1,6	- - - -

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Toate gradele %	Grad ≥ 3 %
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Frecvente	Afecțiuni renale acute	2,0	0,9
	Creștere a valorilor creatininei serice	4,4	-
	Hematurie	1,1	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	Edem ⁵	70,2	4,7
	Oboseală	39,6	5,3
Frecvente	Astenie	7,8	1,6
	Pirexie	1,8	0,2
	Stare generală de rău	2,5	0,2
	Senzație de frig	2,9	-
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente	Creștere a valorilor transaminazelor	12,4	0,9
Frecvente	Interval QT prelungit la electrocardiogramă	2,0	0,2
	Creștere a valorilor creatin-fosfokinazei serice	3,3	0,4
	Scădere ponderală	7,5	0,2
	Creștere ponderală	4,7	-
	Creștere a valorilor lactat-dehidrogenazei	1,3	-

¹ Hemoragie intracraniană (incluzând hemoragia cerebrală, hemoragia intracraniană, hematomul subdural, hematomul cerebral)

² Afectare mentală (incluzând tulburările de atenție, afectarea mentală, modificările stării mentale, demența)

³ Hemoragie oculară (incluzând hemoragia oculară, hemoragia retinală, hemoragia vitreană)

⁴ Hemoragie gastrointestinală (incluzând hemoragia gastrică, hemoragia gastrointestinală, hemoragia gastrointestinală superioară, hemoragia rectală, melenă)

⁵ Edem (incluzând edemul periorbital, edemul periferic, edemul facial, edemul palpebral, retenția de lichide, edemul generalizat, edemul orbital, edemul ocular, edemul, umflarea extremităților, umflarea feței, umflarea ochilor, edemul conjunctival, edemul laringian, edemul localizat, umflarea buzelor)

-: nu s-au raportat reacții adverse de grad ≥ 3

Mastocitoză sistemică avansată

Tabelul 4. Reacțiile adverse raportate în studiile clinice la pacienți cu mastocitoză sistemică avansată tratați cu avapritinib începând cu doza de 200 mg

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Toate gradele %	Grad ≥ 3 %
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente	Trombocitopenie*	46,8	23,0
	Anemie*	23,0	11,9
	Neutropenie*	21,4	19,0
Frecvente	Leucopenie*	8,7	2,4
Tulburări psihice			
Frecvente	Stare de confuzie	1,6	-
Tulburări ale sistemului nervos			
	Efect asupra gustului*	15,9	0,8

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Toate gradele %	Grad ≥3 %
Foarte frecvente	Tulburare cognitivă	11,9	1,6
Frecvente	Cefalee	7,9	-
	Afectare a memoriei*	5,6	-
	Amețeală	5,6	-
	Neuropatie periferică ¹	4,8	-
	Hemoragie intracraniană ²	2,4	0,8
Tulburări oculare			
Frecvente	Creștere a secreției lacrimale	6,3	-
Tulburări cardiace			
Mai puțin frecvente	Revărsat pericardic	0,8	-
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Frecvente	Epistaxis	5,6	-
	Revărsat pleural	2,4	-
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	Diaree	14,3	1,6
	Greață	12,7	-
Frecvente	Vărsături*	8,7	0,8
	Boală de reflux gastroesofagian *	4,8	-
	Ascită*	4,0	0,8
	Uscăciune*	4,0	-
	Constipație	3,2	-
	Durere abdominală*	3,2	-
	Hemoragie gastrointestinală ³	2,4	1,6
Tulburări hepatobiliare			
Frecvente	Hiperbilirubinemie*	7,9	0,8
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	Modificări de culoare a părului	15,1	-
Frecvente	Erupție cutanată*	7,9	0,8
	Alopecie	7,1	-
Mai puțin frecvente	Reacție de fotosensibilitate	0,8	-
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Mai puțin frecvente	Afecțiune renală acută*	0,8	-
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Frecvente	Artralgie	4,8	0,8
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	Edem ⁴	69,8	4,8
	Oboseală*	18,3	2,4
Frecvente	Durere	3,2	-
Investigații diagnostice			
Frecvente	Creștere în greutate	6,3	-
	Creștere a fosfatazei alcaline sanguine	4,8	1,6
	Creștere a transaminazelor *	4,8	-
	Interval QT prelungit la electrocardiogramă	1,6	0,8

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Toate gradele %	Grad ≥ 3 %
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Frecvente	Contuzie	3,2	-

¹ Neuropatie periferică (incluzând parestizie, neuropatie periferică, hipoestezie)

² Hemoragie intracraniană (incluzând hemoragie intracraniană, hematom subdural)

³ Hemoragie gastro-intestinală (incluzând hemoragie gastrică, hemoragie gastrointestinală, melena)

⁴ Edem (incluzând edem periorbital, edem periferic, edem facial, edem palpebral, retenție de lichide, edem generalizat, edem, umflare periferică, umflare a feței, edem conjunctival, edem laringian, edem localizat)

* Cuprinde termeni cumulativi reprezentând concepte medicale similare.

- nu s-au raportat reacții adverse

Mastocitoză sistemică indolentă

Tabelul 5. Reacțiile adverse raportate în studiile clinice la pacienți cu mastocitoză sistemică indolentă

Clasificare pe aparate, sisteme și organe / categoria de frecvență	Reacții adverse	Avapritinib (25 mg o dată pe zi) + îngrijirea de susținere optimă Toate gradele%	Grad ≥ 3 %
Tulburări psihice			
Frecvente	Insomnie	5,7	-
Tulburări vasculare			
Frecvente	Hiperemie facială	9,2	1,4
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Frecvente	Reacție de fotosensibilitate	2,8	-
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	Edem periferic ¹	12,1	-
Frecvente	Edem facial	7,1	-
Investigații diagnostice			
Frecvente	Creștere a fosfatazei alcaline sanguine	6,4	0,7

¹ Edem periferic (inclusiv edem periferic și tumefiere periferică)

-: nu s-au raportat reacții adverse

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hemoragie intracraniană

GIST nerezecabilă sau metastazată

Hemoragia intracraniană a apărut la 10 (1,7%) dintre cei 585 pacienți cu GIST (toate dozele) și la 9 (1,6%) dintre cei 550 pacienți cu GIST cărora li s-a administrat avapritinib la o doză inițială de 300 mg sau 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4).

Evenimentele de hemoragie intracraniană (toate gradele) au apărut într-un interval cuprins între 8 săptămâni și 84 de săptămâni după inițierea avapritinibului, cu un timp median până la debut de 22 de săptămâni. Timpul median de ameliorare și remisiune a fost de 25 de săptămâni pentru hemoragia intracraniană de grad ≥ 2 .

Mastocitoză sistemică avansată

A apărut hemoragie intracraniană la un total (indiferent de cauzalitate) de 4 (3,2%) dintre cei 126 de pacienți cu AdvSM cărora li s-a administrat avapritinib-la o doză inițială de 200 mg o dată pe zi, indiferent de numărul de trombocite-înainte de inițierea tratamentului. La 3 dintre acești 4 pacienți, evenimentul a fost evaluat ca fiind asociat cu avapritinibul (2,4%). Riscul de evenimente de hemoragie intracraniană este mai crescut la pacienții cu număr de trombocite $<50 \times 10^9/l$. A apărut hemoragie intracraniană la un total (indiferent de cauzalitate) de 3 (2,5%) dintre cei 121 de pacienți cu AdvSM cărora li s-a administrat AYVAKYT la o doză inițială de 200 mg o dată pe zi, care aveau un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 4.4). La 2 dintre cei 3 pacienți, evenimentul a fost evaluat ca fiind asociat cu avapritinibul (1,7%). Dintre cei 126 de pacienți tratați cu doza inițială recomandată de 200 mg o dată pe zi, 5 au avut un număr de trombocite $<50 \times 10^9/l$ înainte de inițierea terapiei, dintre care un pacient a prezentat o hemoragie intracraniană.

Au apărut evenimente de hemoragie intracraniană (toate gradele) într-un interval cuprins între 12,0 săptămâni și 15,0 săptămâni după inițierea administrării avapritinibului, cu un timp median până la debut de 12,1 săptămâni.

În studiile clinice efectuate cu avapritinib, incidența hemoragiei intracraniene a fost mai crescută la pacienții cărora li s-a administrat o doză inițială ≥ 300 mg o dată pe zi, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat doza inițială recomandată de 200 mg o dată pe zi. Dintre cei 50 de pacienți cărora li s-a administrat o doză inițială ≥ 300 mg o dată pe zi, 8 (16,0) au prezentat un eveniment (indiferent de cauzalitate) de sângerare intracraniană, indiferent de numărul de trombocite înainte de inițierea terapiei. La 6 dintre cei 8 pacienți, evenimentul a fost evaluat ca fiind asociat cu avapritinibul (12,0%). Dintre acești 50 de pacienți, 7-au avut valori ale numărului de trombocite $<50 \times 10^9/l$ înainte de inițierea tratamentului, dintre care 4 pacienți au prezentat hemoragie intracraniană, evenimente care au fost evaluate ca fiind asociate cu avapritinibul în 3 din 4 cazuri. Patru din 43 de pacienți cu valori ale numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ înainte de inițierea tratamentului au prezentat hemoragie intracraniană, evenimente care au fost evaluate ca fiind asociate cu avapritinibul în 3 din 4 cazuri.

Au apărut evenimente letale de hemoragie intracraniană la mai puțin de 1% dintre pacienții cu AdvSM (toate dozele).

Doza maximă pentru pacienții cu AdvSM nu trebuie să depășească 200 mg o dată pe zi.

Mastocitoză sistemică indolentă

La cei 141 de pacienți cu ISM cărora li s-a administrat avapritinib 25 mg pe durata celor 24 de săptămâni ale părții 2 din studiul PIONEER, nu au fost raportate hemoragii intracraniene.

Efecte cognitive

Poate apărea o gamă amplă de efecte cognitive, care sunt în general reversibile (cu intervenție) la pacienții cărora li se administrează avapritinib. Efectele cognitive au fost abordate terapeutic prin întreruperea administrării și/sau reducerea dozei, iar în 2,7% dintre cazuri au dus la oprirea definitivă a tratamentului cu avapritinib la pacienții cu GIST și AdvSM.

GIST nerezecabilă sau metastazată

Efectele cognitive au apărut la 194 (33%) dintre cei 585 pacienți cu GIST (toate dozele) și la 182 (33%) dintre cei 550 pacienți cu GIST cărora li s-a administrat avapritinib-la doze inițiale de 300 sau 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.4). La pacienții care au avut un eveniment (orice grad), timpul median până la debut a fost de 8 săptămâni.

Majoritatea efectelor cognitive au fost de gradul 1, efectele de grad ≥ 2 apărând la 11% dintre cei 550 pacienți. În rândul pacienților care au prezentat un efect cognitiv de grad ≥ 2 (cu impact asupra activităților vieții zilnice), timpul median până la ameliorare a fost de 15 săptămâni.

Afectarea memoriei a apărut la 20% dintre pacienți, < 1% dintre aceste evenimente au fost de gradul 3. Tulburările cognitive au apărut la 12% dintre pacienți; < 1% dintre aceste evenimente au fost de gradul 3. Starea de confuzie a apărut la 5% dintre pacienți; < 1% dintre aceste evenimente au fost de gradul 3. Encefalopatia a apărut la < 1% dintre pacienți; < 1% din aceste evenimente au fost de gradul 3. Reacții adverse grave de tipul efectelor cognitive au fost raportate pentru 9 din 585 (1,5%) dintre pacienții cu GIST (toate dozele), dintre care 7 din 550 (1,3%) de pacienți au fost observați în grupul cu GIST la care se administra o doză inițială de 300 sau 400 mg o dată pe zi.

În total, 1,3% dintre pacienți au necesitat întreruperea definitivă a avapritinibului-pentru un efect cognitiv.

Efectele cognitive au apărut la 37% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani cărora li s-a administrat o doză inițială de 300 sau 400 mg o dată pe zi.

Mastocitoză sistemică avansată

Au apărut efecte cognitive la 51 (26%) dintre cei 193 pacienți cu AdvSM (toate dozele) și la 23 (18%) dintre cei 126 pacienți cu AdvSM cărora li s-a administrat avapritinib la o doză inițială de 200 mg (vezi pct. 4.4). La pacienții cu AdvSM tratați la o doză inițială de 200 mg care au avut un eveniment (orice grad), timpul median până la debut a fost de 12 săptămâni (interval: de la 0,1 săptămâni la 108,1 săptămâni).

Majoritatea efectelor cognitive au fost de gradul 1, cele de grad ≥ 2 apărând la 7% dintre cei 126 pacienți tratați cu o doză inițială de 200 mg. În rândul pacienților care au manifestat un efect cognitiv de grad ≥ 2 (cu afectarea activităților vieții cotidiene), timpul median până la ameliorare a fost de 6 săptămâni.

Pentru pacienții cu AdvSM tratați cu o doză inițială de 200 mg, la 12% dintre pacienți au apărut tulburări cognitive, la 6% dintre pacienți a apărut afectare a memoriei și la 2% dintre pacienți a apărut stare de confuzie. Niciunul dintre aceste evenimente nu au fost de gradul 4.

S-au raportat reacții adverse grave de efecte cognitive pentru 1 din 193 (<1%) pacienți cu AdvSM (toate dozele), nu s-a observat niciuna în grupul cu AdvSM căruia i s-a administrat o doză inițială de 200 mg o dată pe zi.

În general, 1,6% dintre pacienții cu AdvSM (toate dozele) au necesitat oprirea definitivă a administrării avapritinibului-pentru o reacție adversă cognitivă, la 8% a fost necesară o întrerupere a administrării dozei, iar la 9% a fost necesară reducerea dozei.

Au apărut efecte cognitive la 20% dintre pacienții cu vârsta ≥ 65 ani cărora li s-a administrat o doză inițială de 200 mg o dată pe zi.

Mastocitoză sistemică indolentă

În partea 2 a studiului PIONEER, efectele cognitive au apărut la 2,8% dintre pacienții cu ISM cărora li s-a administrat avapritinib 25 mg (vezi pct. 4.4); toate efectele cognitive au fost de gradul 1 sau 2. În general, niciunul dintre pacienții cărora li s-a administrat avapritinib în partea 2 a studiului PIONEER nu a necesitat întreruperea definitivă a tratamentului din cauza efectelor cognitive.

Reacții adverse anafilactice

Mastocitoză sistemică indolentă

Anafilaxia este o manifestare clinică frecventă a ISM. În partea 2 a studiului PIONEER, pacienții cărora li s-a administrat avapritinib 25 mg au avut mai puține episoade de anafilaxie în timp (5% în timpul perioadei de selecție de ~8 săptămâni față de 1% în timpul părții 2).

Vârșnici

GIST nerezecabilă sau metastazată

În studiile NAVIGATOR și VOYAGER (N = 550) (vezi pct. 5.1), 39% dintre pacienți au avut vârsta de 65 de ani și peste, iar 9% au avut vârsta de 75 de ani și peste. În comparație cu pacienții mai tineri (cu vârsta < 65 de ani), mai mulți pacienți cu vârsta ≥ 65 de ani au raportat reacții adverse care au dus la reduceri ale dozei (55% comparativ cu 45%) și întreruperea administrării (18% comparativ cu 4%). Tipurile de reacții adverse raportate au fost similare, indiferent de vârstă. Pacienții în vârstă au raportat mai multe reacții adverse de gradul 3 sau peste comparativ cu pacienții mai tineri (63% comparativ cu 50%).

Mastocitoză sistemică avansată

La pacienții tratați cu doza de 200 mg în studiile EXPLORER ȘI PATHFINDER (N=126) (vezi pct. 5.1), 63% dintre pacienți aveau vârsta de 65 ani sau peste, iar 21% aveau vârsta de 75 ani și peste. În comparație cu pacienții mai tineri (<65), mai mulți pacienți cu vârsta ≥65 ani au raportat reacții adverse care au dus la reduceri ale dozei (62% față de 73%). O fracțiune similară a pacienților au raportat reacții adverse care au dus la întreruperea dozei (9% față de 6%). Tipurile de reacții adverse raportate au fost similare, indiferent de vârstă. Pacienții mai vârstnici au raportat mai multe reacții adverse de gradul 3 sau mai mare (63,3%), în comparație cu pacienții mai tineri (53,2%).

Mastocitoză sistemică indolentă

În partea 2 a studiului PIONEER (N=141) (vezi pct. 5.1), 9 (6%) pacienți aveau vârsta de 65 de ani sau peste, iar 1 pacient (<1%) avea vârsta de 75 de ani sau peste. Nu au fost incluși pacienți cu vârsta peste 84 de ani. În general, nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește siguranța între pacienții cu vârsta ≥65 de ani și cei cu vârsta <65 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

Experiența cu cazurile de supradozaj raportate în studiile clinice cu avapritinib este limitată. Doza maximă de avapritinib-studiată clinic este de 600 mg pe cale orală o dată pe zi. Reacțiile adverse observate la această doză au fost în concordanță cu profilul de siguranță la 300 mg sau 400 mg o dată pe zi (vezi pct. 4.8).

Abordare terapeutică

Nu există niciun antidot cunoscut pentru supradozajul cu avapritinib. În cazul unui supradozaj suspectat, administrarea avapritinibului trebuie oprită și trebuie instituită îngrijirea de susținere. Având în vedere volumul mare de distribuție al avapritinibului și gradul înalt de legare de proteine, este puțin probabil ca dializa să ducă la eliminarea semnificativă a avapritinibului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, inhibitor de protein-kinază, codul ATC: L01EX18.

Mecanism de acțiune

Avapritinibul este un inhibitor al kinazei de tip 1 care a demonstrat activitate biochimică *in vitro* asupra mutațiilor D842V a PDGFRA și D816V a KIT asociate cu rezistența la imatinib, sunitinib și

regorafenib, cu concentrații inhibitorii maxime (CI₅₀) de 0,24 nM și respectiv 0,27 nM, și o potență mai mare împotriva mutațiilor relevante clinic la nivelul exonului 11 al KIT, al exonului 11/17 al KIT și al exonului 17 al KIT decât împotriva enzimei KIT de tip sălbatic.

În cadrul testărilor celulare, avapritinibul a inhibat autofosforilarea D816V a KIT și a D842V a PDGFRA cu CI₅₀ de 4 nM și respectiv 30 nM. În cadrul testărilor celulare, avapritinibul a inhibat proliferarea la nivelul liniilor de mutații celulare KIT, incluzând o linie celulară de mastocitom murinic și o linie celulară de leucemie cu celule mastocitare umană. Avapritinibul a demonstrat, de asemenea, activitate de inhibare a creșterii într-un model de xenogrefă de mastocitom murinic cu mutație la nivelul exonului 17 al KIT.

Efecte farmacodinamice

Potențial de prelungire a intervalului QT

Capacitatea avapritinibului de a prelungi intervalul QT a fost evaluată la 27 de pacienți cărora li s-a administrat avapritinib în doze de 300/400 mg o dată pe zi (de 1,33 ori doza de 300 mg recomandată pentru pacienții cu GIST, de 12 până la 16 ori doza de 25 mg recomandată pentru pacienții cu ISM) într-un studiu în regim deschis, cu un singur braț, la pacienți cu GIST. Modificarea medie estimată față de intrarea în studiu a QTcF a fost de 6,55 ms (interval de încredere [II] 90%: 1,80 până la 11,29) la media geometrică a C_{max} observată la starea de echilibru de 899 ng/ml (de 12,8 ori mai mare decât media geometrică a valorii C_{max} a avapritinibului la starea de echilibru la doza de 25 mg o dată pe zi, la pacienții cu ISM). Nu s-a observat niciun efect asupra frecvenței cardiace sau a conducției cardiace (intervalele PR, QRS și RR).

Eficacitate și siguranță clinică

Studii clinice privind GIST nerezecabilă sau metastazată

Eficacitatea și siguranța avapritinibului au fost evaluate într-un studiu clinic multicentric, cu un singur braț, în regim deschis (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Au fost incluși în studiu pacienți cu un diagnostic confirmat de GIST și un status de performanță (SP) conform criteriilor Grupului Estic de Oncologie Clinică (Eastern Clinical Oncology Group, ECOG) de 0 până la 2 (58% și 3% dintre pacienți au avut status ECOG 1 și respectiv 2). Unui număr total de 217 de pacienți li s-a administrat o doză inițială de 300 mg sau 400 mg o dată pe zi.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei de răspuns global (RRG) conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST) v1.1 modificate pentru pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate (mRECIST v1.1) și duratei răspunsului (DR), evaluată printr-o analiză centrală independentă în regim orb (BICR).

În plus, unui număr total de 239 de pacienți li s-a administrat tratament cu avapritinib la doza inițială relevantă în cadrul unui studiu în regim deschis, randomizat, de fază 3 (BLU-285-1303; VOYAGER) în care SFP este criteriul de evaluare primar. Unui număr suplimentar denouăzeci și șase de pacienți li s-a administrat avapritinib în acest studiu după progresia bolii pe tratamentul de control cu regorafenib (crossover). La data limită pentru colectarea de date, 9 martie 2020, durata mediană a tratamentului a fost de 8,9 luni la pacienții cu GIST care găzduiesc mutația D842V a PDGFRA incluși în acest studiu, lucru care oferă câteva date comparative preliminare de siguranță.

Mutația D842V a PDGFRA

Un total de 38 de pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate care găzduiau mutația D842V a PDGFRA au fost înrolați și tratați cu avapritinib la o doză inițială de 300 mg sau 400 mg o dată pe zi. În cadrul studiului NAVIGATOR, 71% dintre pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate care găzduiau mutația D842V a PDGFRA au avut reduceri ale dozei la 200 mg sau 100 mg o dată pe zi pe parcursul tratamentului. Timpul median până la reducerea dozei a fost de 12 săptămâni. Pacienții cu GIST trebuiau să aibă boală nerezecabilă sau metastazată și să aibă o mutație D842V a PDGFRA documentată determinată printr-un test de diagnostic disponibil local. La 12 luni, 27 de pacienți luau în continuare avapritinib, 22% primind 300 mg o dată pe zi, 37% primind 200 mg o dată pe zi și 41% primind 100 mg o dată pe zi.

Datele demografice și caracteristicile bolii la intrarea în studiu au fost următoarea vârstă mediană de 64 de ani (interval: 29 până la 90 de ani), 66% de sex masculin, 66% caucazieni, SP ECOG de 0-2 (61% și 5% dintre pacienți aveau status ECOG de 1 și respectiv 2), 97% aveau boală metastazată, cea mai mare leziune țintă era > 5 cm pentru 58%, 90% avuseseră o rezecție chirurgicală anterioară, iar numărul median de linii de tratament cu inhibitori ai tirozin-kinazei era 1 (interval: 0 până la 5).

Rezultatele privind eficacitatea din studiul BLU-285-1101 (NAVIGATOR) pentru pacienții cu GIST care găzduiau mutația D842V a PDGFRA sunt rezumate în Tabelul 6. Datele reprezintă o durată mediană a urmăririi de 26 de luni la toți pacienții cu mutații de tip D842V a PDGFRA care erau în viață, SG mediană nu a fost atinsă la 74% dintre pacienții aflați în viață. Supraviețuirea mediană fără progresia bolii a fost de 24 de luni. Au fost observate reduceri radiografice ale tumorii la 98% dintre pacienți.

Tabelul 6. Rezultate privind eficacitatea pentru mutația D842V a PDGFRA la pacienții cu GIST (studiul NAVIGATOR)

Parametru de eficacitate	N = 38
mRECIST 1.1 RRG¹, (%) (ÎI 95%)	95 (82,3; 99,4)
RC	13
RP	82
DR (luni), mediana (ÎI)	22,1 (14,1; NE)

Abrevieri: ÎI=interval de încredere; RC=răspuns complet; DR=durata răspunsului; mRECIST 1.1=Criterii de evaluare a răspunsului în tumorile solide v1.1 modificată pentru pacienții cu GIST nerezecabile sau metastazate; N=număr de pacienți; NE=neestimabil; RRG=rata de răspuns general; RP=răspuns parțial

¹ RRG este definită ca pacienți care au obținut RC sau RP (RC + RP)

La pacienții cu GIST cu mutație D842V a PDGFRA tratați cu doze inițiale de 300 sau 400 mg o dată pe zi, RRG pe baza analizei radiologice centrale conform criteriilor mRECIST v1.1 a fost de 95%.

Rezultatele preliminare ale studiului BLU-285-1303 (VOYAGER) de fază 3 care se află în curs de desfășurare, la un subset de 13 pacienți cu mutații PDGFRA D842V, 7 în grupul cu avapritinib și 6 în grupul cu regorafenib, au indicat că SG mediană nu putut fi estimată la pacienții cu mutații PDGFRA D842V randomizați pentru a li se administra avapritinib (95% ÎI: 9.7, NE) comparativ cu 4,5 luni la pacienții cărora li s-a administrat regorafenib (95% ÎI: 1,7, NE).

Studii clinice privind mastocitoza sistemică avansată

Eficacitatea și siguranța avapritinibului au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, cu un singur grup, în regim deschis, de fază 2, BLU-285-2202 (PATHFINDER). Pacienții eligibili trebuiau să aibă un SP ECOG de 0 până la 3. Au fost excluși pacienții cu AHN de risc foarte crescut, cum ar fi AML sau MDS cu risc crescut și malignități pozitive pentru cromozomul Philadelphia. A fost permisă administrarea de terapii de îngrijire paliativă și de susținere. Populația evaluabilă din punct de vedere al răspunsului conform criteriilor IWG-MRT-ECNM modificate, conform adjudecării de către o comisie centrală include pacienți cu un diagnostic de AdvSM, cărora li s-a administrat cel puțin o doză de avapritinib, au avut cel puțin 2 evaluări ale măduvei osoase ulterioare momentului inițial și au fost în studiu timp de cel puțin 24 săptămâni sau au avut o vizită de sfârșit al studiului. Determinarea rezultatului primar de eficacitate a fost reprezentată de RRG conform criteriilor IWG-MRT-ECNM modificate, conform adjudecării de către comisia centrală.

Dintre cei 107 pacienți înrolați în studiu, 67 pacienți avuseseră cel puțin o terapie sistemică anterioară și au fost tratați cu o doză inițială de 200 mg, pe cale orală, o dată pe zi.

Evaluarea criteriului final primar de eficacitate s-a bazat pe un total de 47 pacienți cu AdvSM, evaluabili conform criteriilor de răspuns IWG-MRT-ECNM modificate, înrolați în studiu, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie sistemică anterioară și o doză inițială de 200 mg de avapritinib o dată pe zi, la 78,7% dintre pacienți s-a administrat anterior midostaurin, la 17,0% s-a administrat anterior cladribină, la 14,9% s-a administrat anterior interferon alfa, la 10,6% s-a administrat anterior hidroxycarbamidă și la 6,4% s-a administrat anterior azacitidină. Treizeci și șapte (79%) dintre cei 47 pacienți cu AdvSM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie sistemică anterioară, tratați cu o doză inițială de 200 mg de avapritinib-au avut una sau mai multe reduceri ale dozei pe parcursul tratamentului, cu un timp median până la reducerea dozei de 6 săptămâni. Caracteristicile populației de studiu au fost: vârsta mediană de 69 ani (interval: 31 până la 86 ani), 70% bărbați, 92% de rasă albă, SP ECOG de 0-3 (66% și 34% dintre pacienți aveau un SP ECOG de 0-1 și respectiv 2-3) și 89% aveau o mutație detectabilă D816V a KIT. Înainte de inițierea tratamentului cu avapritinib, infiltratul median cu celule mastocitare la nivelul măduvei osoase a fost de 70%, concentrația serică mediană a triptazei era de 325 ng/ml, iar procentul alelelor cu mutație D816V a KIT (MAF) a fost de 26,2%.

Rezultatele de eficacitate la pacienții cu AdvSM înrolați în studiu, cărora li s-a administrat cel puțin o terapie sistemică anterioară tratați cu o doză inițială de 200 mg de avapritinib o dată pe zi, cu o durată mediană a urmăririi de 12 luni sunt rezumate în Tabelul 7.

Tabelul 7. Rezultatele de eficacitate pentru pacienții cu mastocitoză sistemică avansată cărora li s-a administrat cel puțin o terapie sistemică anterioară în studiul PATHFINDER

Parametrul de eficacitate	Cumulat	ASM	SM-AHN	MCL
RRG¹ conform criteriilor IWG-MRT-ECNM modificate, n (%) (interval de încredere 95%)	N = 47	N = 8	N = 29	N = 10
	28 (60)	5 (63)	19 (66)	4 (40)
	(44,3; 73,6)	(24,5; 91,5)	(45,7; 82,1)	(12,2; 73,8)
Răspuns conform categoriei IWG-MRT-ECNM modificate, n (%)				
RC	1 (2)	0	1 (3)	0
RCp	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
RP	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
AC	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DR² (luni), mediana (interval de încredere 95%)	N = 28	N = 5	N = 19	N = 4
	NA	NA	NA	NA
	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)	(NE, NE)
Rata DR la 12 luni, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Rata DR la 24 luni, %	85,6	NE	83,3	NE
Timpul până la răspuns (luni), mediana (min, max)	N = 28	N = 5	N = 19	N = 4
	1,9	2,3	1,9	3,6
	(0,5; 12,2)	(1,8; 5,5)	(0,5; 5,5)	(1,7; 12,2)
Timpul până la RC/RCp (luni), mediana (min, max)	N = 5	N = 2	N = 3	N = 0
	3,7	2,8	5,6	NE
	(1,8; 14,8)	(1,8; 3,7)	(1,8; 14,8)	

Abrevieri: AC=ameliorare clinică; RC=remisiune completă; RCp=remisiune completă cu recuperarea parțială a numărului de globule sanguine periferice; DR=durata răspunsului; Ne=neestimabil; NA=nu s-a atins; RP=remisiune parțială

¹ RRG conform criteriilor IWG-MRT-ECNM modificate este definită drept pacienții care au obținut RC, RCp, RP sau AC (RC + RCp + AC)

² Estimat din analiza Kaplan-Meier

În rândul pacienților tratați cu avapritinib cu o doză inițială de 200 mg o dată pe zi după cel puțin o terapie sistemică, 83,1% dintre pacienți aveau o scădere $\geq 50\%$ a numărului de celule mastocitare din măduva osoasă, 58,5% dintre pacienți având o eliminare completă a agregatelor de celule mastocitare din măduva osoasă; 88,1% dintre pacienți aveau o reducere $\geq 50\%$ a triptazei serice, la 49,3% reducându-se triptaza serică la < 20 ng/ml; 68,7% dintre pacienți aveau o scădere $\geq 50\%$ a MAF D816V a KIT în sânge, iar 60% dintre pacienți aveau o reducere $\geq 35\%$ a volumului splinei față de momentul inițial.

În cadrul unui studiu de susținere multicentric, cu un singur grup, în regim deschis, de fază 1, BLU-285-2101 (EXPLORER), RRG conform criteriilor mIWG-MRT-ECNM a fost 73% (interval de încredere 95%: 39,0, 94,0) pentru 11 pacienți cu AdvSM cărora li s-a administrat cel puțin o terapie sistemică anterioară și o doză inițială de 200 mg de avapritinib o dată pe zi.

Studii clinice privind mastocitoza sistemică indolentă

Eficacitatea și siguranța avapritinibului au fost evaluate în studiul BLU-285-2203 (PIONEER), un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu trei părți, efectuat la pacienți adulți cu ISM având simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin îngrijirea de susținere oprimă. În partea 2 (partea pivot), pacienții au fost randomizați să li se administreze avapritinib în doza recomandată de 25 mg o dată pe zi, pe cale orală, împreună cu îngrijirea de susținere optimă (141 de pacienți), comparativ cu placebo împreună cu îngrijirea de susținere optimă (71 de pacienți). Partea randomizată a studiului a constatat într-o perioadă de 24 de săptămâni. Partea 3 a studiului BLU-285-2203 este în desfășurare.

Criteriul final de evaluare primar din partea 2 a fost modificarea medie de la momentul inițial în săptămâna 24 a scorului total al simptomelor (TSS), măsurat prin Formularul de evaluare a simptomelor ISM (ISM-SAF). ISM-SAF este un instrument de raportare a rezultatelor de către pacient, alcătuit dintr-un chestionar cu 12 itemi dezvoltat special pentru a evalua simptomele la pacienții cu ISM. Scorurile severității raportate de pacient pentru 11 simptome de ISM (dureri osoase, dureri abdominale, greață, pete, mâncărime, hiperemie facială, oboseală, amețeli, ceață mintală, cefalee, diaree; 0=absent; 10=cel mai rău posibil) sunt însumate pentru a calcula TSS (interval 0-110), scorurile mai mari reprezentând o povară mai mare a simptomelor. Al 12-lea item al chestionarului evaluează numărul de episoade de diaree.

În scopul studiului, pacienții înrolați au necesitat un scor total al simptomelor (TSS) de 28 sau mai mare la selecție. Pacienții trebuiau să fi eșuat să obțină un control adecvat al simptomelor pentru unul sau mai multe simptome inițiale cu cel puțin 2 terapii simptomatice, inclusiv, dar fără a se limita la: antihistaminice H1, antihistaminice H2, inhibitori ai pompei de protoni, inhibitori de leucotriene, cromolin sodic, corticosteroizi sau omalizumab.

Alte criterii finale de evaluare secundare cheie ale eficacității raportate de pacient au fost proporția de pacienți tratați cu avapritinib care au obținut o reducere $\geq 50\%$ și $\geq 30\%$ față de valoarea inițială până în săptămâna 24 a TSS, comparativ cu placebo. Măsurile obiective ale poverii mastocitare au fost, de asemenea, raportate drept criterii finale de evaluare secundare cheie ale eficacității și au inclus proporția de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ față de valoarea inițială până în săptămâna 24 a triptazei serice, a fracției alelei KIT D816V în sângele periferic și a mastocitelor în măduva osoasă.

Caracteristicile populației de studiu au fost: vârsta mediană de 51 de ani (interval: între 18 și 79 de ani), 73% erau femei, 80% erau de rasă caucaziană și 94% aveau o mutație KIT D816V. La momentul inițial, valoarea medie a TSS a fost de 50,93 (interval: între 12,1 și 104,4), nivelul median al triptazei serice a fost de 39,20 ng/ml (interval: între 3,6 și 501,6 ng/ml), mediana fracției alelei mutante KIT D816V a fost de 0,32% pe baza reacției de polimerază în lanț efectuate asupra sângelui obținut din picătură digitală (ddPCR) și valoarea mediană a infiltratului de mastocite în măduva osoasă a fost de 7%.

Majoritatea pacienților (99,5%) au primit concomitent îngrijire de susținere optimă la momentul inițial (cu o mediană de 3 terapii). Cele mai frecvente terapii au fost antihistaminice H1 (98,1%), antihistaminice H2 (66%), inhibitori de leucotriene (34,9%) și cromolin sodic (32,1%).

Tratamentul cu avapritinib a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic pentru toate criteriile finale de evaluare primare și secundare cheie ale eficacității, comparativ cu placebo, așa cum este rezumat în Tabelul 8.

Tabelul 8. Reducerea scorului TSS evaluat prin ISM-SAF și măsurarea poverii mastocitare la pacienții cu mastocitoză sistemică indolentă în săptămâna 24 din studiul PIONEER

Parametrul de eficacitate	AYVAKYT (25 mg o data pe zi) + TSO N = 141	Placebo + TSO N = 71	Valoare p unilaterală
TSS prin ISM-SAF			
Modificarea medie a TSS			
Modificarea față de momentul inițial (Î 95%)	-15,58 (-18,61, -12,55)	-9,15 (-13,12, -5,18)	0,003
Diferența față de placebo (Î 95%)	-6,43* (-10,90, -1,96)		
% de pacienți care au obținut o reducere ≥50% a TSS (Î 95%)	25 (17,9, 32,8)	10 (4,1, 19,3)	0,005
% de pacienți care au obținut o reducere ≥30% a TSS (Î 95%)	45 (37,0, 54,0)	30 (19,3, 41,6)	0,009
Măsurarea poverii mastocitare			
% de pacienți care au obținut o reducere ≥50% a triptazei serice (Î 95%)	N = 141 54 (45,3, 62,3)	N = 71 0 (0,0, 5,1)	<0,0001
% de pacienți care au obținut o reducere ≥50% a fracției alelei KIT D816V în sângele periferic sau nedetectabilă (Î 95%)	N = 118 68 (58,6, 76,1)	N = 63 6 (1,8, 15,5)	<0,0001
% de pacienți care au obținut o reducere ≥50% a mastocitelor în măduva osoasă sau fără agregate (Î 95%)	N = 106 53 (42,9, 62,6)	N = 57 23 (12,7, 35,8)	<0,0001

Abrevieri: TSO=terapia de susținere optimă, Î=interval de încredere, ISM-SAF=Formularul de evaluare a simptomelor în mastocitoza sistemică indolentă, TSS=scorul total al simptomelor

* Reducerea TSS este rezultatul unei scăderi medii a tuturor simptomelor individuale care alcătuiesc ISM-SAF.

Eficacitatea pe termen lung a avapritinibului este evaluată în cadrul unei extensii în regim deschis a studiului PIONEER la pacienții cărora li se administrează avapritinib 25 mg (partea 3). În total, 201 pacienți au efectuat tranziția din partea 2 în partea 3 a studiului PIONEER. Pacienții tratați cu avapritinib din partea 2 au continuat să raporteze îmbunătățiri ale TSS de-a lungul timpului până la aproximativ 48 de săptămâni de tratament (C7Z1 din partea 3), cu o modificare medie față de momentul inițial a TSS de -18,05 puncte (ÎI 95% -21,55, -14,56). Pacienții tratați cu placebo în partea 2 cărora li s-a administrat avapritinib în partea 3 au raportat reduceri suplimentare substanțiale ale scorurilor TSS în primele 24 de săptămâni de tratament (C7Z1 din partea 3), cu o modificare medie totală față de momentul inițial a TSS de -19,71 puncte (ÎI 95% 24,32, 15,11), care a inclus o reducere suplimentară de 10,78 puncte față de valoarea inițială din partea 3, chiar înainte de trecerea la avapritinib.

Vârstnici

GIST nerezecabile și metastazate

Patruzeci și doi la sută dintre pacienții cărora li s-a administrat AYVAKYT la o doză inițială de 300 mg și 400 mg o dată pe zi în studiul NAVIGATOR aveau vârsta de 65 de ani sau peste. Nu s-au observat diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea în comparație cu pacienții mai tineri. Sunt disponibile numai date limitate provenite din utilizarea avapritinibului la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste (8% (3 din 38)).

Mastocitoză sistemică avansată

Dintre cei 47 de pacienți cărora li s-a administrat AYVAKYT cu o doză inițială de 200 mg și cărora li s-a administrat cel puțin o terapie sistemică anterioară în studiul PATHFINDER, 64% avea vârsta de 65 ani sau peste, iar 21% aveau vârsta de 75 ani și peste. Nu s-au observat diferențe generale de eficacitate între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și cei cu vârsta < 65 de ani.

Mastocitoză sistemică indolentă

Dintre cei 141 de pacienți cu ISM cărora li s-a administrat AYVAKYT în partea 2 (partea pivot) a studiului PIONEER, 9 (6%) pacienți aveau 65 de ani sau peste, în timp ce 1 pacient ($< 1\%$) avea 75 de ani și peste. Nu au fost incluși pacienți cu vârsta peste 84 de ani. În general, nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și cei cu vârsta < 65 de ani.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu AYVAKYT la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu tumoare solidă recidivată/refractară care găzduiește mutații fie la nivelul KIT, fie la nivelul PDGFRA (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu AYVAKYT la toate subgrupele de copii și adolescenți în mastocitoză (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea de avapritinib o dată pe zi, starea de echilibru a fost atinsă la 15 zile.

GIST nerezecabilă sau metastazată (doza de 300 mg o dată pe zi)

După o doză unică și doze repetate de avapritinib, expunerea sistemică la avapritinib a fost proporțională cu doza în intervalul de 30 până la 400 mg o dată pe zi la pacienți cu GIST nerezecabilă sau metastazată. Media geometrică a concentrației maxime (C_{max}) (CV%) la starea de echilibru și aria de sub curba concentrație-timp ($ASC_{0-\tau}$) ale avapritinibului la 300 mg o dată pe zi au fost de 813 ng/ml (52%) și respectiv 15400 oră•ng/ml (48%). Media geometrică a raportului de acumulare după doze repetate a fost de 3,1 până la 4,6.

Mastocitoză sistemică avansată (doza de 200 mg o dată pe zi)

C_{max} și ASC la starea de echilibru ale avapritinibului au crescut proporțional în intervalul de doze de 30 mg până la 400 mg o dată pe zi la pacienții cu AdvSM. Media geometrică la starea de echilibru (CV%) a C_{max} și ASC_{0-24} ale avapritinibului la doza de 200 mg o dată pe zi a fost 377 ng/ml (62%) și respectiv 6600 oră•ng/ml (54%). Media geometrică a raportului de acumulare după administrarea repetată a dozelor (30-400 mg) a fost de 2,6 până la 5,8.

Mastocitoză sistemică indolentă (doză de 25 mg o dată pe zi)

C_{max} și ASC ale avapritinibului au crescut proporțional în intervalul de doze de la 25 mg până la 100 mg o dată pe zi la pacienții cu ISM. Media geometrică la starea de echilibru (CV%) a C_{max} și ASC_{0-24} ale avapritinibului la doza de 25 mg o dată pe zi a fost de 70,2 g/ml (47,8%) și, respectiv, 1330 oră•ng/ml (49,5%). Media geometrică a raportului de acumulare după administrarea repetată a dozelor a fost de 3,59.

Absorbție

După administrarea orală a unor doze unice de avapritinib de 25 până la 400 mg, timpul median până la concentrația maximă (T_{max}) a variat între 2,0 și 4,1 ore post-doză. Biodisponibilitatea absolută nu a fost stabilită. Biodisponibilitatea orală medie estimată la nivel populațional a avapritinibului la pacienții cu GIST și AdvSM este cu 16% și, respectiv, 47% mai mică, în comparație cu cea a pacienților cu ISM.

Efectul alimentelor

C_{max} și ASC_{inf} ale avapritinibului au crescut cu 59% și respectiv 29% la subiecții sănătoși cărora li s-a administrat avapritinib după o masă bogată în grăsimi (aproximativ 909 calorii, 58 de grame de carbohidrați, 56 de grame de grăsime și 43 de grame de proteine) în comparație cu C_{max} și ASC_{inf} după repaus alimentar peste noapte.

Distribuție

Avapritinibul se leagă în proporție de 98,8% de proteinele plasmatice umane *in vitro*, iar legarea nu depinde de concentrație. Raportul sânge-plasmă este de 0,95. Volumul de distribuție aparent central al avapritinibului (V_c/F), estimată la nivel populațional, este de 971 l în cazul unei greutate corporale reduse cu o valoare mediană de 54 kg. Variabilitatea interindividuală în V_c/F este de 50,1%.

Metabolizare

Studiile *in vitro* au demonstrat că metabolizarea oxidativă a avapritinibului este mediată predominant de enzimele CYP3A4, CYP3A5 și într-o măsură minoră de CYP2C9. Contribuțiile relative ale CYP2C9 și CYP3A la metabolizarea *in vitro* a avapritinibului au fost de 15,1% și respectiv 84,9%. Formarea glucuronidei M690 este catalizată în principal de către enzima UGT1A3.

După o doză unică de aproximativ 310 mg (~100 μ Ci) [14 C] de avapritinib la subiecți sănătoși, oxidarea, glucuronoconjugarea, dezaminarea oxidativă și *N*-dezalchilarea au fost căile metabolice primare. Avapritinibul sub formă nemodificată (49%) și metaboliții săi, M690 (hidroxi glucuronidă; 35%) și M499 (dezaminare oxidativă; 14%) au fost componentele radioactive majore în circulație. După administrarea orală de avapritinib 300 mg o dată pe zi la pacienți, ASC la starea de echilibru a enantiomerilor constitutivi M499, BLU111207 și BLU111208 este de aproximativ 35% și 42% din ASC a avapritinibului. La o doză de 25 mg o dată pe zi, raportul dintre metaboliți și

substanța principală pentru BLU111207 și BLU111208 a fost de 10,3% și, respectiv, 17,5%. Comparativ cu avapritinibul ($CI_{50} = 4 \text{ Nm}$), enantiomerii BLU111207 ($CI_{50} = 41,8 \text{ Nm}$) și BLU111208 ($CI_{50} = 12,4 \text{ Nm}$) sunt de 10,5 ori și, respectiv, de 3,1 ori mai puțin potenți împotriva mutației D816V a KIT *in vitro*.

Studiile *in vitro* au demonstrat că avapritinibul este un inhibitor direct al CYP3A4 și un inhibitor dependent de timp al CYP3A4, la concentrații relevante clinic (vezi pct. 4.5). *In vitro*, avapritinibul nu a inhibat CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 sau CYP2D6 la concentrații relevante clinic.

In vitro, la concentrații relevante clinic, avapritinibul a indus CYP3A (vezi pct. 4.5). *In vitro*, avapritinibul nu a indus CYP1A2 și CYP2B6, la concentrații relevante clinic.

Eliminare

După doze unice de AYVAKYT la pacienții cu GIST, AdvSM și ISM, timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare a avapritinibului a fost de 32 până la 57 de ore, 20 până la 39 ore și, respectiv, 38 până la 45 ore.

Clearance-ul aparent mediu estimat la nivel populațional (Cl/F) al avapritinibului este de 16,9 l/oră. La pacienții cu AdvSM, nivelul Cl/F dependent de timp în Ziua 9 a fost redus cu 39,4%, comparativ cu pacienții cu GIST și ISM. Variabilitatea interindividuală în Cl/F este de 44,4%.

După o doză orală unică de aproximativ 310 mg ($\sim 100 \mu\text{Ci}$) [^{14}C] de avapritinib la subiecți sănătoși, 70% din doza radioactivă a fost recuperată în fecale și 18% excretată în urină. Avapritinibul în formă nemodificată a reprezentat 11% și 0,23% din doza radioactivă administrată excretată în materiile fecale și respectiv în urină.

Efectele avapritinibului asupra proteinelor de transport

In vitro, avapritinibul nu este un substrat al P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K și BSEP la concentrații relevante clinic.

Avapritinibul este un inhibitor al P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K și BSEP *in vitro* (vezi pct. 4.5). *In vitro*, avapritinibul nu a inhibat OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 sau OCT2 la concentrații relevante clinic.

Substanțe active pentru reducerea acidului gastric

Nu s-au efectuat studii clinice privind interacțiunile medicamentoase. Pe baza analizelor de farmacocinetică populațională și non-compartimentală, efectul medicamentelor pentru reducerea acidului gastric asupra biodisponibilității avapritinibului nu este relevant clinic.

Grupe speciale de pacienți

Analizele de farmacocinetică populațională indică faptul că vârsta (18-90 ani), greutatea corporală (40-156 kg), sexul și concentrația de albumină nu au un efect asupra expunerii la avapritinib. Efectul utilizării concomitente a inhibitorilor pompei de protoni (IPP) asupra biodisponibilității (F) și efectul masei corporale reduse asupra volumului central aparent de distribuție (Vc/F) au fost identificate drept covariabile semnificative din punct de vedere statistic cu un impact asupra expunerii la avapritinib. Masa corporală redusă (30 kg până la 80 kg) a prezentat un impact modest asupra C_{max} la starea de echilibru ($\pm 5\%$), în timp ce utilizarea concomitentă a IPP a dus la o reducere de $\sim 19\%$ a ASC și C_{max} . Aceste efecte minore asupra expunerii nu sunt semnificative clinic, având în vedere variabilitatea FC ($>40\% \text{ CV}$) și nu se preconizează că vor avea vreun impact asupra eficacității sau siguranței. Nu s-a descoperit niciun efect semnificativ al rasei asupra farmacocineticii avapritinibului, desi numărul scăzut de subiecți de rasă neagră (N=27) și asiatică (N=26) limitează concluziile care pot fi derivate pe baza rasei.

Insuficiență hepatică

Întrucât eliminarea hepatică este o cale majoră de excreție pentru avapritinib, insuficiența hepatică poate duce la concentrații plasmatice crescute ale avapritinibului. Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, expunerile la avapritinib au fost similare între 72-de subiecți cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală sub limita superioară a normalului [LSN] și AST > LSN sau bilirubina totală > 1 până la 1,5 ori LSN și orice valoare a AST), 13-subiecți cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5 până la 3,0 ori LSN și orice valoare a AST) și 402-subiecți cu funcție hepatică normală (bilirubina totală și AST sub LSN). În cadrul unui studiu clinic care a investigat efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii avapritinibului în urma administrării orale a unei doze unice de 100 mg de avapritinib, ASC medie a substanței în stare nelegată a fost cu 61% mai mare la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh), comparativ cu subiecții sănătoși corespunzători cu funcție hepatică normală. Este recomandată o doză inițială redusă la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, expunerile la avapritinib au fost similare la 136 de subiecți cu insuficiență renală ușoară (CLcr 60-89 ml/min), 52 subiecți cu insuficiență renală moderată (CLcr 30-59 ml/min), 298 subiecți cu funcție renală normală (CLcr \geq 90 ml/min), indicând că nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Farmacocinetica avapritinibului la pacienții cu insuficiență renală severă (CLcr 15-29 ml/min) sau boală renală în stadiu terminal (CLcr < 15 ml/min) nu a fost studiată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii toxicologice cu doze repetate

Hemoragia la nivelul creierului și măduvei spinării a apărut la câine la doze mai mari sau egale cu 15 mg/kg/zi (aproximativ de 9,0, 1,8 și 0,8 ori mai mari decât expunerea la om pe baza ASC la doza de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg o dată pe zi), și edemul plexului coroid în creier a apărut la câine la doze mai mari sau egale cu 7,5 mg/kg/zi (aproximativ de 4,7, 1,0 și 0,4 ori mai mari decât expunerea la om pe baza ASC la doza clinică de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg o dată pe zi). Șobolanii au manifestat convulsii, care au fost potențial secundare inhibării Nav 1.2 la expuneri sistemice de \geq 96, 12 și \geq 8 ori mai mari decât expunerea la pacienți la doza clinică de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg o dată pe zi.

Într-un studiu de toxicologie cu doze repetate cu durata de 6 luni la șobolan, șobolanii au manifestat degenerare hemoragică și chistică a corpului galben și mucificare vaginală la doze mai mari sau egale cu 3 mg/kg/zi, cu marje de expunere de 15, 3 și 1,3 ori mai mari decât la expunerea la om pe baza ASC la 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg. Într-un studiu de toxicologie cu doze repetate cu durata de 9 luni la câine, hipospermatogeneza (3/4 masculi) a fost observată la cea mai mare doză testată, 5 mg/kg/zi (5,7, 1,2 și <1 ori expunerea la om (ASC) la doza de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg).

Genotoxicitate/carcinogenitate

Avapritinibul nu a fost mutagen *in vitro* la testul bacterien de mutație inversă (testul Ames). Acesta a fost pozitiv la testul aberațiilor cromozomiale *in vitro* în limfocitele umane din sânge periferic din culturi, dar negativ la șobolan atât la testul micronuclear al măduvei osoase, cât și la testările hepatice Comet privind deteriorările cromozomiale și, astfel, în general non-genotoxic. Potențialul carcinogen al avapritinibului a fost evaluat într-un studiu la șoarece transgenic cu durata de 6 luni în care s-au observat incidențe mai mari ale celularității corticale timice inferioare la doze de 10 și 20 mg/kg/zi. Un studiu de carcinogenitate pe termen lung cu avapritinib este în desfășurare.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

S-a efectuat un studiu dedicat combinat de fertilitate masculină și feminină și dezvoltare embrionară timpurie la șobolan la doze orale de avapritinib de 3, 10 și 30 mg/kg/zi pentru masculi și 3, 10 și 20 mg/kg/zi pentru femele. Nu s-au observat efecte directe asupra fertilității masculilor sau femelelor la cele mai mari niveluri de doză testate în acest studiu (de 100,8 și 62,6 ori mai mari decât

expunerea la om (ASC) la 25 mg, de 20,3 și 9,5 ori mai mari decât expunerea la om (ASC) la 200 mg și de 8,7 și de 4,1 ori mai mari decât expunerea la om (ASC) la 300 mg)

Avapritinibul s-a partiționat în lichidele seminale de până la 0,1 ori concentrația detectată în plasma umană la 25 mg. A existat o creștere a pierderii preimplantare și a resorbțiilor timpurii cu marje de expunere de 15, 3 și 1,3 ori mai mari decât expunerea la om (ASC) la dozele clinice de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg. Reducerea producției de spermă și a greutatei relative a testiculelor au fost observate la șobolani masculi cărora li s-a administrat avapritinib la expuneri de 7 și 30 ori, de 1 și de 5 ori și de 0,6 și de 3 ori mai mari decât dozele administrate la om de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg.

În cadrul unui studiu de toxicitate embrio-fetală la șobolan, avapritinibul a demonstrat efecte embriotoxice și teratogene (scăderea greutatei fetale și viabilității, precum și creșteri ale malformațiilor viscerale și scheletice). Administrarea orală de avapritinib în timpul perioadei de organogeneză a fost teratogenă și embriotoxică la șobolan la expuneri de aproximativ 31,4, 6,3 și 2,7 ori mai mari decât expunerea la om (ASC) la doza de 25 mg, 200 mg și, respectiv, 300 mg.

Studii de fototoxicitate

Un studiu de fototoxicitate *in vitro* la fibroblaști 3T3 de șoarece, precum și un studiu de fototoxicitate la șobolani pigmențați au demonstrat că avapritinibul are un potențial ușor de fototoxicitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Copovidonă
Croscarmeloză sodică
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Talc
Macrogol 3350
Alcool polivinilic
Dioxid de titan (E171)

Cerneala de imprimare (numai pentru comprimatele filmate de 100 mg, 200 mg și 300 mg)

Glazură Shellac 45% (20% esterificată) în etanol
Albastru Brilliant FCF (E133)
Dioxid de titan (E171)
Oxid de fier negru (E172)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (HDPE) cu capac fără filet cu sistem de închidere securizat pentru copii (polipropilenă), folie de sigilare prin inducție (folie cu inducție la căldură cu strat de pastă) și un desicant în recipient.

Fiecare cutie conține un flacon cu 30 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate
EU/1/20/1473/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 septembrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 24 iulie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA
MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL
AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma în continuare siguranța și eficacitatea avapritinibului în tratamentul pacienților adulți cu GIST nerezecabile sau metastazate care găzduiesc mutația D842V a PDGFRA, DAPP trebuie să transmită rezultatele unui studiu observațional privind siguranța și eficacitatea la pacienți cu GIST nerezecabile sau metastazate cu mutația D842V a PDGFRA.	T1 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE FILMATE 25 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AYVAKYT 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**ETICHETA FLACONULUI – COMPRIMATE FILMATE 25 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE FILMATE 50 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AYVAKYT 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**ETICHETA FLACONULUI – COMPRIMATE FILMATE 50 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE FILMATE 100 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AYVAKYT 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**ETICHETA FLACONULUI – COMPRIMATE FILMATE 100 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE FILMATE 200 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AYVAKYT 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**ETICHETA FLACONULUI – COMPRIMATE FILMATE 200 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE COMPRIMATE FILMATE 300 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
Nu înghiți recipientul cu desicant care se găsește în flacon.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AYVAKYT 300 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE**ETICHETA FLACONULUI – COMPRIMATE FILMATE 300 MG****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate
avapritinib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 300 mg avapritinib.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.
A nu se înghiți recipientul cu desicant găsit în sticlă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1473/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate avapritinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT
3. Cum să luați AYVAKYT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AYVAKYT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează

Ce este AYVAKYT

AYVAKYT este un medicament care conține substanța activă avapritinib.

Pentru ce se utilizează AYVAKYT

AYVAKYT este utilizat la adulți pentru a trata mastocitoza sistemică agresivă (ASM), mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemia cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică. Acestea sunt tulburări în care organismul produce prea multe celule mastocitare, un tip de globule albe din sânge. Simptomele sunt provocate atunci când în diferite organe ale corpului dumneavoastră, cum sunt ficatul, măduva osoasă sau splina pătrund prea multe celule mastocitare. Aceste celule mastocitare elimină și substanțe cum este histamina, care provoacă diferite simptome generale pe care este posibil să le manifestați, precum și afectarea organelor implicate. ASM, SM-AHN și MCL sunt denumite colectiv mastocitoză sistemică avansată (AdvSM).

AYVAKYT este, de asemenea, utilizat pentru tratamentul adulților cu mastocitoză sistemică indolentă (ISM) cu simptome moderate până la severe, inadecvat controlate prin tratament simptomatic. Aceasta este o tulburare în care organismul dumneavoastră are multe celule mastocitare anormale. Mastocitele sunt globule albe din sânge responsabile pentru reacțiile alergice. Aceste celule se pot afla în orice țesut din corpul dumneavoastră, dar se găsesc adesea în piele, intestine și măduva osoasă. Aceste celule mastocitare anormale pot provoca simptome precum reacții alergice severe, diaree, erupții pe piele și dificultăți de gândire.

Cum acționează AYVAKYT

AYVAKYT oprește activitatea unui grup de proteine din organism numite kinaze. Celulele mastocitare ale pacienților cu AdvSM și ISM prezintă de regulă modificări (mutații) la nivelul genelor implicate în producerea de kinaze specifice asociate cu creșterea și răspândirea acestor celule.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează AYVAKYT sau de ce v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT

Nu luați AYVAKYT:

- dacă sunteți alergic la avapritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AYVAKYT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut un anevrism vascular** (bombarea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau **sângerare la nivelul creierului** în ultimul an.
- **dacă aveți un număr scăzut de trombocite.**
- **dacă luați un medicament care subțiază sângele pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, cum ar fi warfarina sau fenprocumona.**

Aveți grijă deosebită cu acest medicament:

- Pot apărea simptome cum sunt **dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)**. Dacă apar oricare dintre acestea, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți temporar tratamentul. Pentru pacienții cu AdvSM, medicul dumneavoastră vă va evalua numărul de trombocite înainte de a începe tratamentul și îl va monitoriza după cum este necesar în timpul tratamentului cu avapritinib.
- Tratamentul cu acest medicament poate duce la un **risc crescut de sângerare** la pacienții cu AdvSM. Avapritinibul poate cauza sângerare la nivelul sistemului digestiv, de exemplu, la nivelul stomacului, rectului sau al intestinului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți probleme de sângerare. Înainte de a începe să luați avapritinib, medicul dumneavoastră poate decide să facă analize de sânge. Solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați următoarele simptome: eliminare de sânge în scaune sau eliminare de scaune de culoare neagră, dureri de stomac, tuse/vărsături cu sânge.
- De asemenea, pot apărea **pierderea memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)**. Avapritinibul poate schimba uneori modul în care gândiți și vă amintiți informațiile. Contactați-vă medicul în cazul în care prezentați aceste simptome sau dacă un membru al familiei, o persoană care vă îngrijește sau o persoană care vă cunoaște observă că deveniți uituc sau confuz.
- În timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră **dacă aveți o creștere foarte rapidă în greutate, apare umflarea feței sau membrelor, aveți dificultăți de respirație sau aveți senzația de lipsă de aer**. Acest medicament poate cauza retenția apei în organism (retenția severă a lichidelor poate apărea la pacienții cu AdvSM).
- Avapritinibul poate cauza **anomalii ale ritmului bătăilor inimii**. Medicul dumneavoastră poate efectua teste pentru a evalua aceste probleme în timpul tratamentului cu avapritinib. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți amețit, aveți senzație de leșin sau aveți bătăi anormale ale inimii în timp ce luați acest medicament.
- Puteți avea **probleme stomacale și intestinale severe (diaree, greață și vărsături)** dacă aveți AdvSM. Solicitați asistență medicală imediat dacă prezentați aceste simptome.
- Puteți deveni **mai sensibil la soare** în timp ce luați acest medicament. Este important să acoperiți zonele expuse la soare și să utilizați protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

În timp ce luați avapritinib, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți analize de sânge regulate și vă va cântări în mod regulat dacă aveți AdvSM.

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.

Copii și adolescenți

AYVAKYT nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

AYVAKYT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. AYVAKYT poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar anumite medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte să luați AYVAKYT, dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamente pot crește efectele avapritinibului și pot crește reacțiile adverse la acesta:

- Boceprevir – utilizat pentru tratarea hepatitei C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Claritromicină, eritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice grave
- Conivaptan – utilizat pentru tratarea nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)

Următoarele medicamente pot reduce efectele avapritinibului:

- Rifampicină – utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții bacteriene
- Carbamazepină, fenitoină, fosfenitoină, primidonă, fenobarbital – utilizate pentru tratarea epilepsiei
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un remediu din plante utilizat pentru depresie
- Bosentan – utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate
- Efavirenz și etravirină – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Modafinil – utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn
- Dabrafenib – utilizat pentru tratarea anumitor cancere
- Nafcilină – utilizată pentru tratarea anumitor infecții bacteriene
- Dexametazonă – utilizată pentru reducerea inflamației

Acest medicament poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente sau poate crește reacțiile adverse ale acestora:

- Alfentanil – utilizat pentru a controla durerea în timpul operațiilor și procedurilor medicale
- Atazanavir – utilizat pentru tratarea infecției HIV/SIDA
- Midazolam – utilizat pentru anestezie, sedare sau scăderea anxietății
- Simvastatină – utilizată pentru tratarea colesterolului ridicat
- Sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de organe

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

AYVAKYT împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să consumați grepfrut în timpul tratamentului cu AYVAKYT.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dvs. sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Evitați să rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, deoarece acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării AYVAKYT în timpul sarcinii.

Medicul dumneavoastră poate verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după încheierea tratamentului. Bărbații cu parteneri care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive eficiente care pot fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă AYVAKYT trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a hrăni copilul în acest timp.

Fertilitatea

AYVAKYT poate provoca probleme de fertilitate la bărbați și femei. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă preocupă acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AYVAKYT poate cauza simptome care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție (vezi pct. 4). Prin urmare, AYVAKYT poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aveți grijă deosebită atunci când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje dacă manifestați aceste reacții adverse.

AYVAKYT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AYVAKYT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce concentrație de AYVAKYT să utilizați

Doza recomandată de AYVAKYT va depinde de boala dumneavoastră – vezi mai jos. AYVAKYT este disponibil sub formă de comprimate de diferite concentrații. Concentrațiile sunt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la concentrația și numărul de comprimate pe care trebuie să îl luați.

Tratamentul AdvSM

Doza recomandată este de 200 mg, pe cale orală, o dată pe zi.

Tratamentul ISM

Doza recomandată este de 25 mg, pe cale orală, o dată pe zi.

Dacă aveți probleme ale ficatului, medicul dumneavoastră vă poate iniția tratamentul cu o doză mai mică de AYVAKYT.

Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau îl poate opri definitiv. Nu vă modificați doza și nu încetați să luați AYVAKYT, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Înghițiți comprimatul(ele) de AYVAKYT cu un pahar cu apă, pe stomacul gol. Nu mâncați timp de cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 1 oră după ce ați luat AYVAKYT.

Dacă aveți vărsături după ce luați o doză de AYVAKYT, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora programată.

Dacă luați mai mult AYVAKYT decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați AYVAKYT

Dacă omiteți o doză de AYVAKYT, luați-o imediat ce vă amintiți, cu excepția cazului în care următoarea doză programată trebuie luată într-un interval de 8 ore. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați două doze în decurs de 8 ore pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse la pacienții cu AdvSM

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre următoarele (vezi și pct. 2.):

- dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)

Alte reacții adverse la pacienții cu AdvSM pot include

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- modificarea gustului
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- diaree
- greață, icnete și vărsături
- schimbare a culorii părului
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, feței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociat cu apariția de vânătăi sau sângerare cu ușurință
- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- amețală
- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și al picioarelor
- sângerare la nivelul creierului
- producere crescută de lacrimi
- sângerare nazală
- senzație de lipsă de aer
- arsuri în capul pieptului

- nivel crescut de lichide în abdomen
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- constipație, flatulență (gaz)
- durere abdominală (de burtă)
- sângerare gastro-intestinală
- erupție trecătoare pe piele
- cădere a părului
- durere
- creștere în greutate
- modificări ale activității electrice a inimii
- apariție de vânătăi
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un o concentrație mare de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- lichid în jurul inimii
- piele roșie sau cu mâncărime
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale

Reacțiile adverse la pacienții cu ISM pot include

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- umflarea brațelor și picioarelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- probleme la adormire (insomnie)
- bufeuri
- înroșirea pielii sau mâncărime
- umflarea feței
- analiză de sânge care arată afectarea oaselor (creșterea fosfatazei alcaline din sânge)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AYVAKYT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AYVAKYT

- Substanța activă este avapritinib. Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 25 mg.
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „AYVAKYT conține sodiu”):
 - Nucleul comprimatului conține: celuloză microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului conține: talc, macrogol 3350, alcool polivinilic și dioxid de titan (E171).

Cum arată AYVAKYT și conținutul ambalajului

AYVAKYT 25 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 5 mm, având textul „BLU” gravat pe o față și „25” pe cealaltă față.

AYVAKYT este furnizat într-un flacon conținând 30 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

Păstrați recipientul cu desicant în flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate avapritinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT
3. Cum să luați AYVAKYT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AYVAKYT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează

Ce este AYVAKYT

AYVAKYT este un medicament care conține substanța activă avapritinib.

Pentru ce se utilizează AYVAKYT

AYVAKYT este utilizat la adulți pentru a trata mastocitoza sistemică agresivă (ASM), mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemia cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică. Acestea sunt tulburări în care organismul produce prea multe celule mastocitare, un tip de globule albe din sânge. Simptomele sunt provocate atunci când în diferite organe ale corpului dumneavoastră, cum sunt ficatul, măduva osoasă sau splina pătrund prea multe celule mastocitare. Aceste celule mastocitare elimină și substanțe cum este histamina, care provoacă diferite simptome generale pe care este posibil să le manifestați, precum și afectarea organelor implicate.

ASM, SM-AHN și MCL sunt denumite colectiv mastocitoză sistemică avansată (AdvSM).

Cum acționează AYVAKYT

AYVAKYT oprește activitatea unui grup de proteine din organism numite kinaze. Celulele mastocitare ale pacienților cu AdvSM prezintă de regulă modificări (mutații) la nivelul genelor implicate în producerea de kinaze specifice asociate cu creșterea și răspândirea acestor celule.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează AYVAKYT sau de ce v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT

Nu luați AYVAKYT:

- dacă sunteți alergic la avapritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AYVAKYT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut un anevrism vascular** (bombarea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau **sângerare la nivelul creierului** în ultimul an.
- **dacă aveți un număr scăzut de trombocite.**
- **dacă luați un medicament care subțiază sângele pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, cum ar fi warfarina sau fenprocumona.**

Aveți grijă deosebită cu acest medicament:

- Pot apărea simptome cum sunt **dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)**. Dacă apar oricare dintre acestea, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți temporar tratamentul. Pentru pacienții cu AdvSM, medicul dumneavoastră vă va evalua numărul de trombocite înainte de a începe tratamentul și îl va monitoriza după cum este necesar în timpul tratamentului cu avapritinib.
- Tratamentul cu acest medicament poate duce la un **risc crescut de sângerare**. Avapritinibul poate cauza sângerare la nivelul sistemului digestiv, de exemplu la nivelul stomacului, rectului sau intestinului. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți probleme de sângerare. Înainte de a începe să luați avapritinib, medicul dumneavoastră poate decide să facă analize de sânge. Solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați următoarele simptome: eliminare de sânge în scaune sau eliminare de scaune de culoare neagră, dureri de stomac, tuse/vărsături cu sânge.
- De asemenea, pot apărea **pierderea memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)**. Avapritinibul poate schimba uneori modul în care gândiți și vă amintiți informațiile. Contactați-vă medicul în cazul în care prezentați aceste simptome sau dacă un membru al familiei, o persoană care vă îngrijește sau o persoană care vă cunoaște observă că deveniți uituc sau confuz.
- În timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră **dacă aveți o creștere foarte rapidă în greutate, apare umflarea feței sau membrelor, aveți dificultăți de respirație sau aveți senzația de lipsă de aer**. Acest medicament poate cauza retenția apei în organism (retenția severă a lichidelor).
- Avapritinibul poate cauza **anomalii ale ritmului bătăilor inimii**. Medicul dumneavoastră poate efectua teste pentru a evalua aceste probleme în timpul tratamentului cu avapritinib. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți amețit, aveți senzație de leșin sau aveți bătăi anormale ale inimii în timp ce luați acest medicament.
- Puteți avea **probleme stomacale și intestinale severe (diaree, greață și vărsături)**. Solicitați asistență medicală imediat dacă prezentați aceste simptome.
- Puteți deveni **mai sensibil la soare** în timp ce luați acest medicament. Este important să acoperiți zonele expuse la soare și să utilizați protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

În timp ce luați avapritinib, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți analize de sânge regulate. De asemenea, veți fi cântărit în mod regulat.

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.

Copii și adolescenți

AYVAKYT nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

AYVAKYT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. AYVAKYT poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar anumite medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte să luați AYVAKYT, dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamente pot crește efectele avapritinibului și pot crește reacțiile adverse la acesta:

- Boceprevir – utilizat pentru tratarea hepatitei C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Claritromicină, eritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice grave
- Conivaptan – utilizat pentru tratarea nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)

Următoarele medicamente pot reduce efectele avapritinibului:

- Rifampicină – utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții bacteriene
- Carbamazepină, fenitoină, fosfenitoină, primidonă, fenobarbital – utilizate pentru tratarea epilepsiei
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un remediu din plante utilizat pentru depresie
- Bosentan – utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate
- Efavirenz și etravirină – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Modafinil – utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn
- Dabrafenib – utilizat pentru tratarea anumitor cancere
- Nafcilină – utilizată pentru tratarea anumitor infecții bacteriene
- Dexametazonă – utilizată pentru reducerea inflamației

Acest medicament poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente sau poate crește reacțiile adverse ale acestora:

- Alfentanil – utilizat pentru a controla durerea în timpul operațiilor și procedurilor medicale
- Atazanavir – utilizat pentru tratarea infecției HIV/SIDA
- Midazolam – utilizat pentru anestezie, sedare sau scăderea anxietății
- Simvastatină – utilizată pentru tratarea colesterolului ridicat
- Sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de organe

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

AYVAKYT împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să consumați grepfrut în timpul tratamentului cu AYVAKYT.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dvs. sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Evitați să rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, deoarece acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării AYVAKYT în timpul sarcinii.

Medicul dumneavoastră poate verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după încheierea tratamentului. Bărbații cu partenere care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive eficiente care pot fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă AYVAKYT trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a hrăni copilul în acest timp.

Fertilitatea

AYVAKYT poate provoca probleme de fertilitate la bărbați și femei. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă preocupă acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AYVAKYT poate cauza simptome care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție (vezi pct. 4). Prin urmare, AYVAKYT poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aveți grijă deosebită atunci când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje dacă manifestați aceste reacții adverse.

AYVAKYT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AYVAKYT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce concentrație de AYVAKYT să utilizați

Doza recomandată de AYVAKYT va depinde de boala dumneavoastră – vezi mai jos. AYVAKYT este disponibil sub formă de comprimate de diferite concentrații. Concentrațiile sunt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la concentrația și numărul de comprimate pe care trebuie să îl luați.

Tratamentul AdvSM

Doza recomandată este de 200 mg pe cale orală o dată pe zi.

Dacă aveți probleme ale ficatului, medicul dumneavoastră vă poate iniția tratamentul cu o doză mai mică de AYVAKYT.

Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau îl poate opri definitiv. Nu vă modificați doza și nu încetați să luați AYVAKYT, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Înghițiți comprimatul(ele) de AYVAKYT cu un pahar cu apă, pe stomacul gol. Nu mâncați timp de cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 1 oră după ce ați luat AYVAKYT.

Dacă aveți vărsături după ce luați o doză de AYVAKYT, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora programată.

Dacă luați mai mult AYVAKYT decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați AYVAKYT

Dacă omiteți o doză de AYVAKYT, luați-o imediat ce vă amintiți, cu excepția cazului în care următoarea doză programată trebuie luată într-un interval de 8 ore. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați două doze în decurs de 8 ore pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre următoarele (vezi și pct. 2.):

- dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)

Alte reacții adverse pot include

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- modificarea gustului
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- diaree
- greață, icnete și vărsături
- schimbare a culorii părului
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, faței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociat cu apariția de vânătăi sau sângerare cu ușurință
- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- amețală
- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și al picioarelor
- sângerare la nivelul creierului
- producere crescută de lacrimi
- sângerare nazală
- senzație de lipsă de aer
- arsuri în capul pieptului
- nivel crescut de lichide în abdomen
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- constipație, flatulență (gaz)
- durere abdominală (de burtă)
- sângerare gastro-intestinală
- erupție trecătoare pe piele
- cădere părului
- durere
- creștere în greutate
- modificări ale activității electrice a inimii

- apariție de vânatăi
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un o concentrație mare de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- lichid în jurul inimii
- piele roșie sau cu mâncărime
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AYVAKYT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AYVAKYT

- Substanța activă este avapritinib. Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 50 mg.
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „AYVAKYT conține sodiu”):
 - Nucleul comprimatului conține: celuloză microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului conține: talc, macrogol 3350, alcool polivinilic și dioxid de titan (E171).

Cum arată AYVAKYT și conținutul ambalajului

AYVAKYT 50 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 6 mm, având textul „BLU” gravat pe o față și „50” pe cealaltă față.

AYVAKYT este furnizat într-un flacon conținând 30 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

Păstrați recipientul cu desicant în flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.
Gustatav Mahlerplein 2
1082 MA Amsterdam
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate avapritinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT
3. Cum să luați AYVAKYT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AYVAKYT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează

Ce este AYVAKYT

AYVAKYT este un medicament care conține substanța activă avapritinib.

Pentru ce se utilizează AYVAKYT

AYVAKYT este utilizat la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer de tract digestiv numit tumoare stromală gastro-intestinală (GIST), atunci când nu poate fi tratat prin intervenție chirurgicală (nerezecabil) sau s-a răspândit în alte părți ale corpului (metastazat) și care are o mutație specifică (D842V) la nivelul genei pentru protein-kinaza receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).
- mastocitoza sistemică agresivă (ASM), mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemia cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică. Acestea sunt tulburări în care organismul produce prea multe celule mastocitare, un tip de globule albe din sânge. Simptomele sunt provocate atunci când în diferite organe ale corpului dumneavoastră, cum sunt ficatul, măduva osoasă sau splina pătrund prea multe celule mastocitare. Aceste celule mastocitare elimină și substanțe cum este histamina, care provoacă diferite simptome generale pe care este posibil să le manifestați, precum și afectarea organelor implicate. ASM, SM-AHN și MCL sunt denumite colectiv mastocitoză sistemică avansată (AdvSM).

Cum acționează AYVAKYT

AYVAKYT oprește activitatea unui grup de proteine din organism numite kinaze. Celulele mastocitare ale pacienților cu AdvSM sau celulele care alcătuiesc cancerul prezintă de regulă modificări (mutații) la nivelul genelor implicate în producerea de kinaze specifice asociate cu creșterea și răspândirea acestor celule.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează AYVAKYT sau de ce v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT

Nu luați AYVAKYT:

- dacă sunteți alergic la avapritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AYVAKYT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut un anevrism vascular** (bombarea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau **sângerare la nivelul creierului** în ultimul an.
- **dacă aveți un număr scăzut de trombocite.**
- **dacă luați un medicament care subțiază sângele pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, cum ar fi warfarina sau fenprocumona.**

Aveți grijă deosebită cu acest medicament:

- Pot apărea simptome cum sunt **dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)**. Dacă apar oricare dintre acestea, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți temporar tratamentul. Pentru pacienții cu AdvSM, medicul dumneavoastră vă va evalua numărul de trombocite înainte de a începe tratamentul și îl va monitoriza, după caz, în timpul tratamentului cu avapritinib.
- Tratamentul cu acest medicament poate duce la un **risc crescut de sângerare**. Avapritinibul poate cauza sângerare la nivelul sistemului digestiv, de exemplu la nivelul stomacului, rectului sau intestinului. La pacienții cu GIST, avapritinibul poate provoca, de asemenea, sângerare la nivelul ficatului, precum și sângerare la nivelul tumorii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți probleme de sângerare. Înainte de a începe să luați avapritinib, medicul dumneavoastră poate decide să facă analize de sânge. Solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați următoarele simptome: eliminare de sânge în scaune sau eliminare de scaune de culoare neagră, dureri de stomac, tuse/vărsături cu sânge.
- De asemenea, pot apărea **pierderea memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)**. Avapritinibul poate schimba uneori modul în care gândiți și vă amintiți informațiile. Contactați-vă medicul în cazul în care prezentați aceste simptome sau dacă un membru al familiei, o persoană care vă îngrijește sau o persoană care vă cunoaște observă că deveniți uituc sau confuz.
- În timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră **dacă aveți o creștere foarte rapidă în greutate, apare umflarea feței sau membrelor, aveți dificultăți de respirație sau aveți senzația de lipsă de aer**. Acest medicament poate cauza retenția apei în organism (retenția severă a lichidelor).
- Avapritinibul poate cauza **anomalii ale ritmului bătăilor inimii**. Medicul dumneavoastră poate efectua teste pentru a evalua aceste probleme în timpul tratamentului cu avapritinib. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți amețit, aveți senzație de leșin sau aveți bătăi anormale ale inimii în timp ce luați acest medicament.
- Puteți avea **probleme stomacale și intestinale severe (diaree, greață și vărsături)**. Solicitați asistență medicală imediat dacă prezentați aceste simptome.
- Puteți deveni **mai sensibil la soare** în timp ce luați acest medicament. Este important să acoperiți zonele expuse la soare și să utilizați protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

În timp ce luați avapritinib, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți analize de sânge regulate. De asemenea, veți fi cântărit în mod regulat.

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.

Copii și adolescenți

AYVAKYT nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

AYVAKYT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. AYVAKYT poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar anumite medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte să luați AYVAKYT, dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamente pot crește efectele avapritinibului și pot crește reacțiile adverse la acesta:

- Boceprevir – utilizat pentru tratarea hepatitei C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Claritromicină, eritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice grave
- Conivaptan – utilizat pentru tratarea nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)

Următoarele medicamente pot reduce efectele avapritinibului:

- Rifampicină – utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții bacteriene
- Carbamazepină, fenitoină, fosfenitoină, primidonă, fenobarbital – utilizate pentru tratarea epilepsiei
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un remediu din plante utilizat pentru depresie
- Bosentan – utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate
- Efavirenz și etravirină – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Modafinil – utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn
- Dabrafenib – utilizat pentru tratarea anumitor cancere
- Nafcilină – utilizată pentru tratarea anumitor infecții bacteriene
- Dexametazonă – utilizată pentru reducerea inflamației

Acest medicament poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente sau poate crește reacțiile adverse ale acestora:

- Alfentanil – utilizat pentru a controla durerea în timpul operațiilor și procedurilor medicale
- Atazanavir – utilizat pentru tratarea infecției HIV/SIDA
- Midazolam – utilizat pentru anestezie, sedare sau scăderea anxietății
- Simvastatină – utilizată pentru tratarea colesterolului ridicat
- Sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de organe

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

AYVAKYT împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să consumați grepfrut în timpul tratamentului cu AYVAKYT.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dvs. sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Evitați să rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, deoarece acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării AYVAKYT în timpul sarcinii.

Medicul dumneavoastră poate verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după încheierea tratamentului. Bărbații cu partener care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive eficace care pot fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă AYVAKYT trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a hrăni copilul în acest timp.

Fertilitatea

AYVAKYT poate provoca probleme de fertilitate la bărbați și femei. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă preocupă acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AYVAKYT poate cauza simptome care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție (vezi pct. 4). Prin urmare, AYVAKYT poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aveți grijă deosebită atunci când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje dacă manifestați aceste reacții adverse.

AYVAKYT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AYVAKYT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce concentrație de AYVAKYT să utilizați

Doza recomandată de AYVAKYT va depinde de boala dumneavoastră – vezi mai jos. AYVAKYT este disponibil sub formă de comprimate de diferite concentrații. Concentrațiile sunt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la concentrația și numărul de comprimate pe care trebuie să îl luați.

Tratamentul GIST

Doza recomandată este de 300 mg pe cale orală o dată pe zi.

Tratamentul AdvSM

Doza recomandată este de 200 mg pe cale orală o dată pe zi.

Dacă aveți probleme ale ficatului, medicul dumneavoastră vă poate iniția tratamentul cu o doză mai mică de AYVAKYT.

Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau îl poate opri definitiv. Nu vă modificați doza și nu încetați să luați AYVAKYT, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Înghițiți comprimatul(ele) de AYVAKYT cu un pahar cu apă, pe stomacul gol. Nu mâncați timp de cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 1 oră după ce ați luat AYVAKYT.

Dacă aveți vărsături după ce luați o doză de AYVAKYT, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora programată.

Dacă luați mai mult AYVAKYT decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați AYVAKYT

Dacă omiteți o doză de AYVAKYT, luați-o imediat ce vă amintiți, cu excepția cazului în care următoarea doză programată trebuie luată într-un interval de 8 ore. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați două doze în decurs de 8 ore pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre următoarele (vezi și pct. 2.):

- dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)

Alte reacții adverse la pacienții cu GIST pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea poftei de mâncare
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- amețeală
- modificarea gustului
- producere crescută de lacrimi
- durere abdominală (de burtă)
- greață, icnete și vărsături
- diaree
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- arsuri în capul pieptului
- schimbare a culorii părului
- erupție trecătoare pe piele
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, faței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un o concentrație mare de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- ochi roșii sau durere la nivelul ochilor, vedere încețoșată
- deshidratare
- scăderea nivelului albuminei din sânge
- depresie
- anxietate
- probleme de adormire (insomnie)
- sângerare la nivelul creierului

- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicăături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și picioarelor
- senzație de slăbiciune sau somnolență neobișnuită
- tulburare de vorbire sau voce răgușită
- tulburare motorie
- durere de cap
- tremor
- hemoragie oculară
- sensibilitate crescută la lumină
- tensiune arterială crescută
- senzație de lipsă de aer
- nas înfundat
- tuse, incluzând tusea cu producție de mucus
- sângerare gastrointestinală
- nivel crescut de lichide în abdomen
- constipație, flatulență (gaz)
- dificultăți de înghițire
- durere la nivelul gurii, buzelor sau limbii, candidoză
- creștere a producției de salivă
- piele roșie sau cu mâncărime
- modificări de culoare ale pielii
- cădere părului
- durere
- spasme musculare
- sânge în urină
- febră sau senzație de disconfort general
- modificări ale activității electrice a inimii
- creștere sau scădere în greutate
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociat cu apariția de vânătăi sau sângerare cu ușurință
- analize de sânge care arată cantități modificate de minerale în sânge
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale
- analize de sânge care indică o degradare musculară crescută

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- hemoragie la nivelul tumorii
- lichid în jurul inimii
- hemoragie la nivelul ficatului

Alte reacții adverse la pacienții cu AdvSM pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- modificarea gustului
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- diaree
- greață, icnete și vărsături
- schimbare a culorii părului
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, feței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociat cu apariția de vânătăi sau sângerare cu ușurință
- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- amețeală

- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și al picioarelor
- sângerare la nivelul creierului
- creștere a producției de lacrimi
- sângerare nazală
- senzație de lipsă de aer
- arsuri în capul pieptului
- nivel crescut de lichide în abdomen
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- constipație, flatulență (gaz)
- durere abdominală (de burtă)
- sângerare gastro-intestinală
- erupție trecătoare pe piele
- cădere părului
- durere
- creștere în greutate
- modificări ale activității electrice a inimii
- apariție de vânătăi
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un nivel ridicat de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- lichid în jurul inimii
- piele roșie sau cu mâncărime
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AYVAKYT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AYVAKYT

- Substanța activă este avapritinib. Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 100 mg.
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „AYVAKYT conține sodiu”):
 - Nucleul comprimatului conține: celuloză microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului conține: talc, macrogol 3350, alcool polivinilic și dioxid de titan (E171).
 - Cerneala de imprimare conține: glazură Shellac 45% (20% esterificată în etanol, Albastru Brilliant FCF (E133), dioxid de titan (E171), oxid negru de fier (E172) și propilenglicol.

Cum arată AYVAKYT și conținutul ambalajului

AYVAKYT 100 mg comprimate filmate sunt comprimate rotunde, de culoare albă, cu diametrul de 9 mm, având textul „BLU” imprimat cu cerneală albastră pe o față și „100” pe cealaltă față.

AYVAKYT este furnizat într-un flacon conținând 30 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

Păstrați recipientul cu desicant în flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustatav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate avapritinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT
3. Cum să luați AYVAKYT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AYVAKYT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează

Ce este AYVAKYT

AYVAKYT este un medicament care conține substanța activă avapritinib.

Pentru ce se utilizează AYVAKYT

AYVAKYT este utilizat la adulți pentru a trata:

- un tip de cancer de tract digestiv numit tumoare stromală gastro-intestinală (GIST), atunci când nu poate fi tratat prin intervenție chirurgicală (nerezecabil) sau s-a răspândit în alte părți ale corpului (metastazat) și care are o mutație specifică (D842V) la nivelul genei pentru protein-kinaza receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).
- mastocitoza sistemică agresivă (ASM), mastocitoza sistemică cu neoplasm hematologic asociat (SM-AHN) sau leucemia cu celule mastocitare (MCL), după cel puțin o terapie sistemică. Acestea sunt tulburări în care organismul produce prea multe celule mastocitare, un tip de globule albe din sânge. Simptomele sunt provocate atunci când în diferite organe ale corpului dumneavoastră, cum sunt ficatul, măduva osoasă sau splina pătrund prea multe celule mastocitare. Aceste celule mastocitare elimină și substanțe cum este histamina, care provoacă diferite simptome generale pe care este posibil să le manifestați, precum și afectarea organelor implicate.
ASM, SM-AHN și MCL sunt denumite colectiv mastocitoză sistemică avansată (AdvSM).

Cum acționează AYVAKYT

AYVAKYT oprește activitatea unui grup de proteine din organism numite kinaze. Celulele mastocitare ale pacienților cu AdvSM sau celulele care alcătuiesc cancerul prezintă de regulă modificări (mutații) la nivelul genelor implicate în producerea de kinaze specifice asociate cu creșterea și răspândirea celulelor acestor celule.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează AYVAKYT sau de ce v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT

Nu luați AYVAKYT:

- dacă sunteți alergic la avapritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AYVAKYT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut un anevrism vascular** (bombarea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau **sângerare la nivelul creierului** în ultimul an.
- **dacă aveți un număr scăzut de trombocite.**
- **dacă luați un medicament care subțiază sângele pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, cum ar fi warfarina sau fenprocumona.**

Aveți grijă deosebită cu acest medicament:

- Pot apărea simptome cum sunt **dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)**. Dacă apar oricare dintre acestea, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți temporar tratamentul. Pentru pacienții cu AdvSM, medicul dumneavoastră vă va evalua numărul de trombocite înainte de a începe tratamentul și îl va monitoriza, după caz, în timpul tratamentului cu avapritinib.
- Tratamentul cu acest medicament poate duce la un **risc crescut de sângerare**. Avapritinibul poate cauza sângerare la nivelul sistemului digestiv, de exemplu la nivelul stomacului, rectului sau intestinului. La pacienții cu GIST, avapritinibul poate provoca, de asemenea, sângerare la nivelul ficatului, precum și sângerare la nivelul tumorii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți probleme de sângerare. Înainte de a începe să luați avapritinib, medicul dumneavoastră poate decide să facă analize de sânge. Solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați următoarele simptome: eliminare de sânge în scaune sau eliminare de scaune de culoare neagră, dureri de stomac, tuse/vărsături cu sânge.
- De asemenea, pot apărea **pierderea memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)**. Avapritinibul poate schimba uneori modul în care gândiți și vă amintiți informațiile. Contactați-vă medicul în cazul în care prezentați aceste simptome sau dacă un membru al familiei, o persoană care vă îngrijește sau o persoană care vă cunoaște observă că deveniți uituc sau confuz.
- În timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră **dacă aveți o creștere foarte rapidă în greutate, apare umflarea feței sau membrelor, aveți dificultăți de respirație sau aveți senzația de lipsă de aer**. Acest medicament poate cauza retenția apei în organism (retenția severă a lichidelor).
- Avapritinibul poate cauza **anomalii ale ritmului bătăilor inimii**. Medicul dumneavoastră poate efectua teste pentru a evalua aceste probleme în timpul tratamentului cu avapritinib. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți amețit, aveți senzație de leșin sau aveți bătăi anormale ale inimii în timp ce luați acest medicament.
- Puteți avea **probleme stomacale și intestinale severe (diaree, greață și vărsături)**. Solicitați asistență medicală imediat dacă prezentați aceste simptome.
- Puteți deveni **mai sensibil la soare** în timp ce luați acest medicament. Este important să acoperiți zonele expuse la soare și să utilizați protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

În timp ce luați avapritinib, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți analize de sânge regulate. De asemenea, veți fi cântărit în mod regulat.

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.

Copii și adolescenți

AYVAKYT nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

AYVAKYT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. AYVAKYT poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar anumite medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte să luați AYVAKYT, dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamente pot crește efectele avapritinibului și pot crește reacțiile adverse la acesta:

- Boceprevir – utilizat pentru tratarea hepatitei C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Claritromicină, eritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice grave
- Conivaptan – utilizat pentru tratarea nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)

Următoarele medicamente pot reduce efectele avapritinibului:

- Rifampicină – utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții bacteriene
- Carbamazepină, fenitoină, fosfenitoină, primidonă, fenobarbital – utilizate pentru tratarea epilepsiei
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un remediu din plante utilizat pentru depresie
- Bosentan – utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate
- Efavirenz și etravirină – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Modafinil – utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn
- Dabrafenib – utilizat pentru tratarea anumitor cancere
- Nafcilină – utilizată pentru tratarea anumitor infecții bacteriene
- Dexametazonă – utilizată pentru reducerea inflamației

Acest medicament poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente sau poate crește reacțiile adverse ale acestora:

- Alfentanil – utilizat pentru a controla durerea în timpul operațiilor și procedurilor medicale
- Atazanavir – utilizat pentru tratarea infecției HIV/SIDA
- Midazolam – utilizat pentru anestezie, sedare sau scăderea anxietății
- Simvastatină – utilizată pentru tratarea colesterolului ridicat
- Sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de organe

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

AYVAKYT împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să consumați grepfrut în timpul tratamentului cu AYVAKYT.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dvs. sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Evitați să rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, deoarece acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării AYVAKYT în timpul sarcinii.

Medicul dumneavoastră poate verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după încheierea tratamentului. Bărbații cu partenere care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive eficiente care pot fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă AYVAKYT trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a hrăni copilul în acest timp.

Fertilitatea

AYVAKYT poate provoca probleme de fertilitate la bărbați și femei. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă preocupă acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AYVAKYT poate cauza simptome care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție (vezi pct. 4). Prin urmare, AYVAKYT poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aveți grijă deosebită atunci când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje dacă manifestați aceste reacții adverse.

AYVAKYT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AYVAKYT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce concentrație de AYVAKYT să utilizați

Doza recomandată de AYVAKYT va depinde de boala dumneavoastră – vezi mai jos.

AYVAKYT este disponibil sub formă de comprimate de diferite concentrații. Concentrațiile sunt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la concentrația și numărul de comprimate pe care trebuie să îl luați.

Tratamentul GIST

Doza recomandată este de 300 mg pe cale orală o dată pe zi.

Tratamentul AdvSM

Doza recomandată este de 200 mg pe cale orală o dată pe zi.

Dacă aveți probleme ale ficatului, medicul dumneavoastră vă poate iniția tratamentul cu o doză mai mică de AYVAKYT.

Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau îl poate opri definitiv. Nu vă modificați doza și nu încetați să luați AYVAKYT, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Înghițiți comprimatul(ele) de AYVAKYT cu un pahar cu apă, pe stomacul gol. Nu mâncați timp de cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 1 oră după ce ați luat AYVAKYT.

Dacă aveți vărsături după ce luați o doză de AYVAKYT, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora programată.

Dacă luați mai mult AYVAKYT decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați AYVAKYT

Dacă omiteți o doză de AYVAKYT, luați-o imediat ce vă amintiți, cu excepția cazului în care următoarea doză programată trebuie luată într-un interval de 8 ore. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați două doze în decurs de 8 ore pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre următoarele (vezi și pct. 2.):

- dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)

Alte reacții adverse la pacienții cu GIST pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea poftei de mâncare
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- amețeală
- modificarea gustului
- producere crescută de lacrimi
- durere abdominală (de burtă)
- greață, icnete și vărsături
- diaree
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- arsuri în capul pieptului
- schimbare a culorii părului
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, faței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un nivel o concentrație mare de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- ochi roșii sau durere la nivelul ochilor, vedere încețoșată
- deshidratare

- scăderea nivelului albuminei din sânge
- depresie
- anxietate
- probleme de adormire (insomnie)
- sângerare la nivelul creierului
- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și picioarelor
- senzație de slăbiciune sau somnolență neobișnuită
- tulburare de vorbire sau voce răgușită
- tulburare motorie
- durere de cap
- tremor
- hemoragie oculară
- sensibilitate crescută la lumină
- tensiune arterială crescută
- senzație de lipsă de aer
- nas înfundat
- tuse, incluzând tusea cu producție de mucus
- sângerare gastrointestinală
- nivel crescut de lichide în abdomen
- constipație, flatulență (gaz)
- dificultăți de înghițire
- durere la nivelul gurii, buzelor sau limbii, candidoză
- creștere a producției de salivă
- piele roșie sau cu mâncărime
- modificări de culoare ale pielii
- cădere părului
- durere
- spasme musculare
- sânge în urină
- febră sau senzație de disconfort general
- modificări ale activității electrice a inimii
- creștere sau scădere în greutate
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociate cu învinețirea sau sângerarea facilă
- analize de sânge care arată cantități modificate de minerale în sânge
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale
- analize de sânge care indică o degradare musculară crescută

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- hemoragie la nivelul tumorii
- lichid în jurul inimii
- hemoragie la nivelul ficatului

Alte reacții adverse la pacienții cu AdvSM pot include:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- modificarea gustului
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- diaree
- greață, icnete și vărsături
- schimbare a culorii părului
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, feței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociat cu apariția de vânătăi sau sângerare cu ușurință

- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- durere de cap
- amețeală
- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și al picioarelor
- sângerare la nivelul creierului
- producere crescută de lacrimi
- sângerare nazală
- senzație de lipsă de aer
- arsuri în capul pieptului
- nivel crescut de lichide în abdomen
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- constipație, flatulență (gaz)
- durere abdominală (de burtă)
- sângerare gastro-intestinală
- erupție trecătoare pe piele
- cădere părului
- durere
- creștere în greutate
- modificări ale activității electrice a inimii
- apariție de vânătăi
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un nivel ridicat de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- lichid în jurul inimii
- piele roșie sau cu mâncărime
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AYVAKYT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AYVAKYT

- Substanța activă este avapritinib. Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 200 mg.
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „AYVAKYT conține sodiu”):
 - Nucleul comprimatului conține: celuloză microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului conține: talc, macrogol 3350, alcool polivinilic și dioxid de titan (E171).
 - Cerneala de imprimare conține: glazură Shellac 45% (esterificată 20%) în etanol, Albastru Brilliant FCF (E133), dioxid de titan (E171), oxid negru de fier (E172) și propilenglicol.

Cum arată AYVAKYT și conținutul ambalajului

AYVAKYT 200 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare albă, cu lungimea de 16 mm și lățimea de 8 mm, având textul „BLU” imprimat cu cerneală albastră pe o față și „200” pe cealaltă față.

AYVAKYT este furnizat într-un flacon conținând 30 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

Păstrați recipientul cu desicant în flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustatav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate avapritinib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT
3. Cum să luați AYVAKYT
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AYVAKYT
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este AYVAKYT și pentru ce se utilizează

Ce este AYVAKYT

AYVAKYT este un medicament care conține substanța activă avapritinib.

Pentru ce se utilizează AYVAKYT

AYVAKYT este utilizat la adulți pentru a trata un tip de cancer de tract digestiv numit tumoare stromală gastro-intestinală (GIST), atunci când nu poate fi tratat prin intervenție chirurgicală (nerezecabil) sau s-a răspândit în alte părți ale corpului (metastazat) și care are o mutație specifică (D842V) la nivelul genei pentru protein-kinaza receptorului alfa al factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFRA).

Cum acționează AYVAKYT

AYVAKYT oprește activitatea unui grup de proteine din organism numite kinaze. Celulele care alcătuiesc cancerul prezintă de regulă modificări (mutații) la nivelul genelor implicate în producerea de kinaze specifice asociate cu creșterea și răspândirea acestor celule.

Dacă aveți întrebări despre cum funcționează AYVAKYT sau de ce v-a fost prescris acest medicament, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați AYVAKYT

Nu luați AYVAKYT:

- dacă sunteți alergic la avapritinib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați AYVAKYT, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- **dacă ați avut un anevrism vascular** (bombarea și slăbirea peretelui unui vas de sânge) sau **sângerare la nivelul creierului** în ultimul an.
- **dacă luați un medicament care subțiază sângele pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, cum ar fi warfarina sau fenprocumona.**

Aveți grijă deosebită cu acest medicament:

- Pot apărea simptome cum sunt **dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)**. Dacă apar oricare dintre acestea, contactați-l imediat pe medicul dumneavoastră și opriți temporar tratamentul.
- Tratamentul cu acest medicament poate duce la un **risc crescut de sângerare**. Avapritinibul poate cauza sângerare la nivelul sistemului digestiv, de exemplu la nivelul stomacului, rectului sau intestinului. La pacienții cu GIST, avapritinibul poate provoca, de asemenea, sângerare la nivelul ficatului, precum și sângerare la nivelul tumorii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut sau aveți probleme de sângerare. Înainte de a începe să luați avapritinib, medicul dumneavoastră poate decide să facă analize de sânge. Solicitați imediat asistență medicală dacă manifestați următoarele simptome: eliminare de sânge în scaune sau eliminare de scaune de culoare neagră, dureri de stomac, tuse/vărsături cu sânge.
- De asemenea, pot apărea **pierderea memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)**. Avapritinibul poate schimba uneori modul în care gândiți și vă amintiți informațiile. Contactați-vă medicul în cazul în care prezentați aceste simptome sau dacă un membru al familiei, o persoană care vă îngrijește sau o persoană care vă cunoaște observă că deveniți uituc sau confuz.
- În timpul tratamentului cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră **dacă aveți o creștere foarte rapidă în greutate, apare umflarea feței sau membrelor, aveți dificultăți de respirație sau aveți senzația de lipsă de aer**. Acest medicament poate cauza retenția apei în organism (retenția severă a lichidelor).
- Avapritinibul poate cauza **anomalii ale ritmului bătăilor inimii**. Medicul dumneavoastră poate efectua teste pentru a evalua aceste probleme în timpul tratamentului cu avapritinib. Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă simțiți amețit, aveți senzație de leșin sau aveți bătăi anormale ale inimii în timp ce luați acest medicament.
- Puteți avea **probleme stomacale și intestinale severe (diaree, greață și vărsături)**. Solicitați asistență medicală imediat dacă prezentați aceste simptome.
- Puteți deveni **mai sensibil la soare** în timp ce luați acest medicament. Este important să acoperiți zonele expuse la soare și să utilizați protecție solară cu factor de protecție solară (SPF) ridicat.

În timp ce luați avapritinib, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți analize de sânge regulate. De asemenea, veți fi cântărit în mod regulat.

Pentru mai multe informații, vezi pct. 4.

Copii și adolescenți

AYVAKYT nu a fost studiat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu administrați acest medicament copiilor sau adolescenților cu vârsta sub 18 ani.

AYVAKYT împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. AYVAKYT poate afecta modul în care acționează alte medicamente, iar anumite medicamente pot afecta modul în care acționează acest medicament.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului, înainte să luați AYVAKYT, dacă luați vreunul dintre următoarele medicamente:

Următoarele medicamente pot crește efectele avapritinibului și pot crește reacțiile adverse la acesta:

- Boceprevir – utilizat pentru tratarea hepatitei C
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Claritromicină, eritromicină, telitromicină – utilizate pentru tratarea infecțiilor bacteriene
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – utilizate pentru tratarea infecțiilor fungice grave
- Conivaptan – utilizat pentru tratarea nivelurilor scăzute de sodiu în sânge (hiponatremie)

Următoarele medicamente pot reduce efectele avapritinibului:

- Rifampicină – utilizată pentru tratarea tuberculozei (TBC) și a altor infecții bacteriene
- Carbamazepină, fenitoină, fosphenitoină, primidonă, fenobarbital – utilizate pentru tratarea epilepsiei
- Sunătoare (*Hypericum perforatum*) – un remediu din plante utilizat pentru depresie
- Bosentan – utilizat pentru tratarea tensiunii arteriale ridicate
- Efavirenz și etravirină – utilizate pentru tratarea infecțiilor HIV/SIDA
- Modafinil – utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn
- Dabrafenib – utilizat pentru tratarea anumitor cancere
- Nafcilină – utilizată pentru tratarea anumitor infecții bacteriene
- Dexametazonă – utilizată pentru reducerea inflamației

Acest medicament poate afecta cât de bine acționează următoarele medicamente sau poate crește reacțiile adverse ale acestora:

- Alfentanil – utilizat pentru a controla durerea în timpul operațiilor și procedurilor medicale
- Atazanavir – utilizat pentru tratarea infecției HIV/SIDA
- Midazolam – utilizat pentru anestezie, sedare sau scăderea anxietății
- Simvastatină – utilizată pentru tratarea colesterolului ridicat
- Sirolimus, tacrolimus – utilizate pentru a preveni respingerea transplantului de organe

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

AYVAKYT împreună cu alimente și băuturi

Nu trebuie să beți suc de grepfrut sau să consumați grepfrut în timpul tratamentului cu AYVAKYT.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dvs. sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Acest medicament nu este recomandat pentru utilizare în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar. Evitați să rămâneți gravidă în timp ce sunteți tratată cu acest medicament, deoarece acesta poate avea efecte dăunătoare asupra copilului nenăscut. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre riscurile potențiale ale administrării AYVAKYT în timpul sarcinii.

Medicul dumneavoastră poate verifica dacă sunteți gravidă înainte de a începe tratamentul cu acest medicament.

Femeile care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 6 săptămâni după încheierea tratamentului. Bărbații cu parteneri care pot rămâne gravide trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 săptămâni după încheierea tratamentului. Discutați cu medicul dumneavoastră despre metodele contraceptive eficiente care pot fi potrivite pentru dumneavoastră.

Alăptarea

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Nu se cunoaște dacă AYVAKYT trece în laptele matern. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu acest medicament și timp de cel puțin 2 săptămâni după ultima doză. Discutați cu medicul dumneavoastră despre cea mai bună modalitate de a hrăni copilul în acest timp.

Fertilitatea

AYVAKYT poate provoca probleme de fertilitate la bărbați și femei. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vă preocupă acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AYVAKYT poate cauza simptome care vă afectează capacitatea de concentrare și reacție (vezi pct. 4). Prin urmare, AYVAKYT poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Aveți grijă deosebită atunci când conduceți un vehicul sau folosiți utilaje dacă manifestați aceste reacții adverse.

AYVAKYT conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați AYVAKYT

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce concentrație de AYVAKYT să utilizați

Doza recomandată de AYVAKYT va depinde de boala dumneavoastră – vezi mai jos. AYVAKYT este disponibil sub formă de comprimate de diferite concentrații. Concentrațiile sunt 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg și 300 mg. Medicul dumneavoastră vă va sfătui cu privire la concentrația și numărul de comprimate pe care trebuie să îl luați.

Tratamentul GIST

Doza recomandată este de 300 mg pe cale orală o dată pe zi.

Dacă aveți probleme ale ficatului, medicul dumneavoastră vă poate iniția tratamentul cu o doză mai mică de AYVAKYT.

Dacă aveți reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, vă poate întrerupe temporar tratamentul sau îl poate opri definitiv. Nu vă modificați doza și nu încetați să luați AYVAKYT, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Înghițiți comprimatul(ele) de AYVAKYT cu un pahar cu apă, pe stomacul gol. Nu mâncați timp de cel puțin 2 ore înainte și cel puțin 1 oră după ce ați luat AYVAKYT.

Dacă aveți vărsături după ce luați o doză de AYVAKYT, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea dumneavoastră doză la ora programată.

Dacă luați mai mult AYVAKYT decât trebuie

Dacă ați luat prea multe comprimate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră. Este posibil să aveți nevoie de asistență medicală.

Dacă uitați să luați AYVAKYT

Dacă omiteți o doză de AYVAKYT, luați-o imediat ce vă amintiți, cu excepția cazului în care următoarea doză programată trebuie luată într-un interval de 8 ore. Luați următoarea doză la ora obișnuită.

Nu luați două doze în decurs de 8 ore pentru a compensa doza uitată.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cele mai grave reacții adverse

Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vreuna dintre următoarele (vezi și pct. 2.):

- dureri de cap severe, probleme de vedere, somnolență severă sau slăbiciune severă pe o parte a corpului (semne de sângerare la nivelul creierului)
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (semne de efect cognitiv)

Alte reacții adverse pot include

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- scăderea poftei de mâncare
- pierdere a memoriei, modificări ale memoriei sau confuzie (efecte cognitive)
- amețeală
- modificarea gustului
- producere crescută de lacrimi
- durere abdominală (de burtă)
- greață, icnete și vărsături
- diaree
- uscăciune a ochilor, buzelor, gurii și pielii
- arsuri în capul pieptului
- schimbare a culorii părului
- umflare (de exemplu a picioarelor, gleznelor, faței, ochilor, articulațiilor)
- oboseală
- analize de sânge care indică scăderea numărului de globule roșii (anemie) și globule albe din sânge
- analize de sânge care indică un stres crescut asupra ficatului și un o concentrație mare de bilirubină, o substanță produsă de ficat

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- ochi roșii sau durere la nivelul ochilor, vedere încețoșată
- deshidratare
- scăderea nivelului albuminei din sânge
- depresie
- anxietate
- probleme de adormire (insomnie)
- sângerare la nivelul creierului
- senzație scăzută de sensibilitate, amorțeală, furnicături sau sensibilitate crescută la durere la nivelul brațelor și picioarelor
- senzație de slăbiciune sau somnolență neobișnuită
- tulburare de vorbire sau voce răgușită
- tulburare motorie
- durere de cap
- tremor
- = hemoragie oculară
- sensibilitate crescută la lumină
- tensiune arterială crescută
- senzație de lipsă de aer
- nas înfundat
- tuse, incluzând tusea cu producție de mucus
- sângerare gastrointestinală

- nivel crescut de lichide în abdomen
- constipație, flatulență (gaz)
- dificultăți de înghițire
- durere la nivelul gurii, buzelor sau limbii, candidoză
- creștere a producției de salivă
- piele roșie sau cu mâncărime
- modificări de culoare ale pielii
- cădere părului
- durere
- spasme musculare
- sânge în urină
- febră sau senzație de disconfort general
- modificări ale activității electrice a inimii
- creștere sau scădere în greutate
- analize de sânge care arată un număr scăzut de trombocite, adesea asociat cu apariția de vânătăi sau sângerare cu ușurință
- analize de sânge care arată cantități modificate de minerale în sânge
- analize de sânge care indică scăderea funcției renale
- analize de sânge care indică o degradare musculară crescută

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- hemoragie la nivelul tumorii
- lichid în jurul inimii
- hemoragie la nivelul ficatului

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează AYVAKYT

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că flaconul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține AYVAKYT

- Substanța activă este avapritinib. Fiecare comprimat filmat conține avapritinib 300 mg.
- Celelalte componente sunt (vezi pct. 2 „AYVAKYT conține sodiu”):
 - Nucleul comprimatului conține: celuloză microcristalină, copovidonă, croscarmeloză sodică și stearat de magneziu.
 - Filmul comprimatului conține: talc, macrogol 3350, alcool polivinilic și dioxid de titan (E171).
 - Cerneala de imprimare conține: glazură Shellac 45% (esterificată 20%) în etanol, Albastru Brilliant FCF (E133), dioxid de titan (E171), oxid negru de fier (E172) și propilenglicol.

Cum arată AYVAKYT și conținutul ambalajului

AYVAKYT 300 mg comprimate filmate sunt comprimate ovale, de culoare albă, cu lungimea de 18 mm și lățimea de 9 mm, având textul „BLU” imprimat cu cerneală albastră pe o față și „300” pe cealaltă față.

AYVAKYT este furnizat într-un flacon conținând 30 de comprimate filmate. Fiecare cutie conține un flacon.

Păstrați recipientul cu desicant în flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Ελλάδα, Κύπρος

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.