

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphat további tájékoztatást.

## **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 25 mg filmdoboz  
AYVAKYT 50 mg filmdoboz  
AYVAKYT 100 mg filmdoboz  
AYVAKYT 200 mg filmdoboz  
AYVAKYT 300 mg filmdoboz

## **2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

### AYVAKYT 25 mg filmdoboz

25 mg avapritinibet tartalmaz filmdobozként.

### AYVAKYT 50 mg filmdoboz

50 mg avapritinibet tartalmaz filmdobozként.

### AYVAKYT 100 mg filmdoboz

100 mg avapritinibet tartalmaz filmdobozként.

### AYVAKYT 200 mg filmdoboz

200 mg avapritinibet tartalmaz filmdobozként.

### AYVAKYT 300 mg filmdoboz

300 mg avapritinibet tartalmaz filmdobozként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1. pontban.

## **3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmdoboz.

### AYVAKYT 25 mg filmdoboz

Kerek, fehér filmdoboz, 5 mm átmérőjű, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „25” mélynyomású felirattal.

### AYVAKYT 50 mg filmdoboz

Kerek, fehér filmdoboz, 6 mm átmérőjű, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán az „50” mélynyomású felirattal.

### AYVAKYT 100 mg filmtabletta

Kerek, fehér filmtabletta, 9 mm átmérőjű, egyik oldalán a „BLU”, a másik oldalán a „100” kék színű, nyomtatott felirattal.

### AYVAKYT 200 mg filmtabletta

Ovális, fehér filmtabletta, 16 mm hosszú és 8 mm széles, az egyik oldalán a „BLU”, a másik oldalán a „200” kék színű, nyomtatott felirattal.

### AYVAKYT 300 mg filmtabletta

Ovális, fehér filmtabletta, 18 mm hosszú és 9 mm széles, az egyik oldalán a „BLU”, a másik oldalán a „300” kék színű, nyomtatott felirattal.

## **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

### **4.1 Terápiás javallatok**

#### Irreszekábilis vagy metasztatikus gastrointestinalis stroma-tumor (GIST)

Az AYVAKYT olyan irreszekábilis vagy metasztatikus gastrointestinalis stroma-tumorok (GIST) kezelésére javallott felnőtt betegek esetén monoterápiában, amelyek vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor-alfa (*platelet-derived growth factor* – PDGFRA) D842V mutációt hordoznak.

#### Előrehaladott szisztémás mastocytosis (advanced systemic mastocytosis, AdvSM)

Az AYVAKYT felnőtt betegek részére monoterápiaként javallott a következő betegségek kezelésére: agresszív, szisztémás mastocytosis (ASM), szisztémás mastocytosis, amelyhez hematológiai neoplasia társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL), legalább egy szisztémás terápia utáni alkalmazásra.

#### Indolens szisztémás mastocytosis (ISM)

Az AYVAKYT olyan, közepesen súlyos és súlyos tünetekkel járó indolens szisztémás mastocytosisban (ISM) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt, akik tüneti kezeléssel nem megfelelően kontrolláltak (lásd 5.1 pont).

### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A terápiát olyan egészségügyi szakembernek kell elkezdenie, aki jártas az avapritinib javallatai között szereplő betegségek diagnózisa és kezelése terén (lásd 4.1 pont).

#### Adagolás

##### Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

GIST esetén az avapritinib ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 300 mg szájon át, éhgyomorra (lásd: Az alkalmazás módja). A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni.

A PDGFRA D842V mutációt hordozó, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST kezelésére a beteget validált vizsgálati módszer alapján kell kiválasztani.

Kerülni kell az avapritinib és az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha egy közepes erősségű CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az avapritinib kezdő dózist napi egyszeri 300 mg-ról napi egyszeri 100 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis*

AdvSM esetén az avapritinib ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 200 mg szájon át, éhgyomorra (lásd: Az alkalmazás módja). Ez a napi egyszeri 200 mg-os dózis egyben a maximális ajánlott dózis, amit nem szabad túllépni AdvSM-ben szenvedő betegeknél. A kezelést a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitás megjelenéséig kell folytatni.

Az avapritinib-kezelés nem javallott azoknak a betegeknek, akiknek trombocitaszáma  $<50 \times 10^9/l$  (lásd 2. táblázat és 4.4 pont).

Kerülni kell az avapritinib és az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását. Ha egy közepes erősségű CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az avapritinib kezdő dózisént napi egyszeri 200 mg-ról napi egyszeri 50 mg-ra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

### *Indolens szisztémás mastocytosis*

ISM esetén az avapritinib ajánlott dózisa naponta egyszer 25 mg szájon át, éhgyomorra (lásd: Az alkalmazás módja). Ez a napi egyszeri 25 mg-os dózis egyben a maximális ajánlott dózis, amit tilos túllépni ISM-ben szenvedő betegeknél. Az ISM kezelését a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig kell folytatni.

Kerülni kell az avapritinib és az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlók egyidejű alkalmazását (lásd 4.5. pont).

### A dózis módosítása mellékhatások esetén

A javallattól függetlenül, a mellékhatások megfelelő kezeléséhez, súlyosságuk és klinikai megjelenésük alapján fontolóra lehet venni a kezelés dóziscsökkentéssel történő vagy anélküli megszakítását.

A dózist a biztonságosság és a tolerálhatóság alapján, az ajánlásnak megfelelően kell beállítani.

GIST-ben, AdvSM-ben vagy ISM-ben szenvedő betegeknél mellékhatás esetén dóziscsökkentés és dózismódosítás ajánlott, amit az 1. és a 2. táblázat tartalmaz.

### **1. táblázat Az AYWAKYT javasolt dóziscsökkentése mellékhatás esetén**

Dóziscsökkentés	GIST (300 mg kezdő dózis)	AdvSM (200 mg kezdő dózis)	ISM (25 mg kezdő dózis)*
Első	naponta egyszer 200 mg	naponta egyszer 100 mg	másnaponta egyszer 25 mg
Második	naponta egyszer 100 mg	naponta egyszer 50 mg	-
Harmadik	-	naponta egyszer 25 mg	-

\* Azoknak az ISM-ben szenvedő betegeknek, akiknél a dózist másnaponta egyszer alkalmazott 25 mg alá kell csökkenteni, abba kell hagyniuk a kezelést.

### **2. táblázat Az AYWAKYT javasolt dózismódosításai mellékhatás esetén**

Mellékhatás	Súlyossági fok*	Dózismódosítás
<b>GIST, AdvSM vagy ISM esetén</b>		
<b>Intracranialis vérzés</b> (Lásd 4.4 pont)	Minden fokozat	Véglegesen hagyja abba az AYWAKYT szedését.
<b>Kognitív hatások**</b> (lásd 4.4 pont)	1. fokozat	Folytassa ugyanazzal a dózissal, csökkentse a dózist vagy függessze fel a kezelést a kiindulási állapot eléréséig vagy

Mellékhatás	Súlyossági fok*	Dózismódosítás
		a mellékhatás megszűnéséig. Kezdje újra ugyanazzal vagy csökkentett dózissal.
	2. vagy 3. fokozat	Függesse fel a kezelést a kiindulási állapot vagy az 1. fokozat eléréséig, vagy a mellékhatás megszűnéséig. Kezdje újra ugyanazzal vagy csökkentett dózissal.
	4. fokozat	Véglegesen állítsa le az AYVAKYT adagolását.
<b>Egyéb mellékhatások</b> (Lásd még 4.4 és 4.8 pont)	3. vagy 4. fokozat	A terápiát legalább a 2. fokozat eléréséig fel kell függeszteni. Folytassa ugyanazzal a dózissal vagy csökkentett dózissal, ha indokolt.
<b>AdvSM esetén</b>		
<b>Thrombocytopenia</b> (Lásd 4.4 pont)	Kevesebb mint $50 \times 10^9/l$	Függesse fel az adagolást, míg a trombocitaszám el nem éri a $\geq 50 \times 10^9/l$ értéket, majd csökkentett dózissal folytassa a kezelést (lásd 1. táblázat). Ha a trombocitaszám nem ér el $50 \times 10^9/l$ -nél magasabb értéket, vegyen fontolóra trombocitapótlást.

\* A mellékhatások súlyossági foka a Nemzeti Onkológiai Intézet (National Cancer Institute, NCI) által a mellékhatásokra vonatkozó közös terminológiai kritériumok (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 4.03. és 5.0. verziója szerint lettek osztályozva

\*\* 2. fokozatú vagy annál magasabb fokozatú mellékhatások, amelyek hatással vannak a mindennapi életvitelre (Activities of Daily Living, ADL)

### Kihagyott dózisosok

Ha a beteg kihagyott egy dózist az avapritinibből, akkor pótolnia kell a kihagyott dózist, kivéve, ha a következő dózis bevétele 8 órán belül esedékes (lásd: Az alkalmazás módja). Ha a dózis bevétele a következő esedékes dózis előtti legalább 8 óráig nem történt meg, akkor azt ki kell hagyni, és a betegnek a következő esedékes dózissal kell folytatnia a kezelést.

Az avapritinib bevétele utáni hányás esetén a beteg ne vegyen be új dózist, hanem a soron következő dózis bevitelével folytassa a kezelést.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

65 éves vagy annál idősebb betegek esetén nem javasolt a dózis módosítása (lásd 5.2 pont). A 75 éves vagy annál idősebb, ISM-ben szenvedő betegeknél korlátozott klinikai adatok állnak rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

#### *Májkárosodás*

Enyhe májkárosodásban (az összbilirubinszint a normálérték felső határán [*upper limit of normal*, ULN] belül van, és a glutamát-oxálacetát-transzaminázszint (GOT [aszpartát-aminotranszferáz – ASAT]) >ULN, vagy az összbilirubinszint több, mint az ULN 1–1,5-szerese bármilyen GOT-érték mellett) és közepesen súlyos májkárosodásban (az összbilirubinszint több, mint az ULN 1,5–3,0-szorosa bármilyen GOT-érték mellett) szenvedő betegek esetén nem javasolt a dózis módosítása. Súlyos (Child–Pugh C osztályú) májkárosodásban szenvedő betegeknél ajánlott az avapritinib kezdő

dózisának módosítása. GIST-ben szenvedő betegeknél az avapritinib kezdő dózisát 300 mg-ról napi egyszer per os 200 mg-ra, AdvSM-ben szenvedő betegeknél 200 mg-ról napi egyszer per os 100 mg-ra, ISM-ben szenvedő betegeknél pedig napi egyszer per os 25 mg-ról másnaponta egyszer per os 25 mg-ra kell csökkenteni (lásd 5.2 pont).

#### *Vesekárosodás*

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nem javasolt a dózis módosítása (kreatinin-clearance [CLcr] 30–89 ml/perc a Cockcroft–Gault-egyenlet alapján). Az avapritinibet nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (CLcr 15–29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (CLcr <15 ml/perc) szenvedő betegek esetén, ezért súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetén alkalmazása nem javasolható (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az AYWAKYT biztonságosságát és hatásosságát 0–18 éves gyermekek és serdülők esetében nem állapították meg. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Az AYWAKYT-et orálisan kell alkalmazni.

A tablettákat éhgyomorra, étkezés előtt legalább 1 órával, vagy azt követően legalább 2 órával kell bevenni (lásd 5.2 pont).

A betegnek a tablettákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelnie.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1. pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Vérzés

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél az avapritinib-kezelés összefügg a vérzéses mellékhatások megnövekedett gyakoriságával, ideértve a komoly és súlyos mellékhatásokat is, mint a gastrointestinalis vagy intracranialis vérzés. Az avapritinib-kezelés során irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben a leggyakrabban jelentett vérzéses mellékhatás a gastrointestinalis vérzés volt, ugyanakkor a GIST-ben szenvedő betegeknél előfordultak máj- és tumorvérzések is (lásd 4.8 pont).

GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknél, különösen vérzésre hajlamosító állapotok esetén, valamint antikoaguláns-kezelés (pl. warfarin és fenpropukonon) vagy olyan egyéb, egyidejűleg szedett gyógyszerek esetén, amelyek növelik a vérzés kockázatát, a vérzéses mellékhatások rutin surveillance-e során végezni kell fizikális vizsgálatot és teljesvérkép-vizsgálatot, beleértve a trombocitaszámot is, a véralvadási paraméterek monitorozásával együtt.

#### Intracranialis vérzések

Az avapritinib-kezelésben részesülő, GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknél intracranialis vérzések fordultak elő mellékhatásként.

A bármilyen dózisú avapritinib-kezelés megkezdése előtt az intracranialis vérzés kockázatát gondosan mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél potenciálisan emelkedett a kockázat, többek között olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében érrendszeri aneurizma, intracranialis vérzés vagy cerebrovascularis esemény szerepel az elmúlt egy éven belül, illetve azoknál, akik egyidejű antikoaguláns kezelésben részesülnek vagy thrombocytopeniában szenvednek.

Azoknak a betegeknek, akiknél az avapritinib-kezelés során klinikailag jelentős neurológiai jelek és tünetek tapasztalhatók (pl. súlyos fejfájás, látási problémák, aluszékonyság és/vagy fokális gyengeség), meg kell szakítaniuk az avapritinib szedését és azonnal értesíteniük kell az őket kezelő egészségügyi szakembert. Az orvos a tünetek súlyosságát és klinikai megjelenését figyelembe véve dönthet agyi képalkotó vizsgálat, úgymint mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) vagy komputertomográfia (CT) elrendeléséről.

A bármelyik indikációban alkalmazott avapritinib-kezelés során megfigyelt intracranialis vérzés esetén az avapritinib alkalmazását véglegesen meg kell szüntetni, a súlyossági fokozattól függetlenül (lásd 4.2 pont).

#### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST*

Súlyos mellékhatásként jelentkező intracranialis vérzésről számoltak be avapritinib-kezelésben részesülő, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel kapcsolatban (lásd 4.8 pont). A pontos mechanizmus nem ismert.

Az avapritinib agyi áttétes betegek körében történő alkalmazásával kapcsolatban nincs klinikai vizsgálati tapasztalat.

#### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis (AdvSM)*

Súlyos mellékhatásként jelentkező intracranialis vérzésről számoltak be avapritinib-kezelésben részesülő, AdvSM-ben szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). A pontos mechanizmus nem ismert. Az intracranialis vérzés előfordulási gyakorisága magasabb volt  $<50 \times 10^9/l$  trombocitaszám esetén, illetve a  $\geq 300$  mg kezdő dózissal kezelt betegnél.

A fentiek fényében szükség van a trombocitaszám meghatározására a kezelés megkezdése előtt. Az avapritinib nem javasolt azoknál a betegeknél, akiknek trombocitaszáma  $<50 \times 10^9/l$ . A kezelés során 2 hetente kell meghatározni a trombocitaszámot az első 8 héten, a kiindulási trombocitaszámától függetlenül. Az első 8 hét elteltével 2 hetente kell ellenőrizni a trombocitaszámot (vagy gyakrabban, ha az klinikailag indokolt), ha az érték kisebb mint  $75 \times 10^9/l$ , illetve 4 hetente, ha az érték 75 és  $100 \times 10^9/l$  között van, és  $100 \times 10^9/l$  feletti értékek mellett akkor, ha az klinikailag indokolt.

Az  $50 \times 10^9/l$  alatti trombocitaszámot az avapritinib-kezelés időszakos megszakítását teszi szükségessé. Szükség lehet trombocitapótlásra, illetve követni kell a 2. táblázatban javasolt dózismódosításokat (lásd 4.2 pont). Klinikai vizsgálatokban a thrombocytopenia általában visszafordítható volt az avapritinib dózisének csökkentésével vagy a kezelés megszakításával. AdvSM-ben szenvedő betegek esetén a maximális dózis nem haladja meg a napi 200 mg-os egyszeri dózist.

#### Kognitív hatások

Az avapritinib-kezelésben részesülő betegeknél kognitív hatások jelentkezhetnek, úgymint memóriakárosodás, kognitív rendellenességek, zavart állapot és encephalopathia (lásd 4.8 pont). A kognitív hatások mechanizmusa nem ismert.

A kognitív események jelei és tünetei, mint például új vagy fokozott feledékenység, zavartság és/vagy kognitív működési nehézségek szempontjából ajánlott a GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegek klinikai megfigyelése. A GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknek azonnal értesíteniük kell az őket kezelő egészségügyi szakembert, ha új vagy súlyosbodó kognitív tüneteket tapasztalnak.

Az avapritinib-kezeléssel kapcsolatban megfigyelt kognitív hatásokat mutató GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegek esetén a 2. táblázatban javasolt dózismódosítást kell követni (lásd 4.2 pont). A GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatokban a dóziscsökkentés vagy a kezelés megszakítása javította a  $\geq 2$ . fokozatú kognitív hatásokat azokhoz az esetekhez képest, amikor ilyen intézkedések nem történtek.

Az ISM-ben szenvedő betegeknek a kognitív hatások a betegség egyik tünetét képviselhetik. Az ISM-ben szenvedő betegeknek értesíteniük kell az őket ellátó egészségügyi szakembert, ha új vagy rosszabbodó kognitív tüneteket tapasztalnak.

### Folyadék-visszatartás

Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő, avapritinibet szedő betegek esetén folyadék-visszatartásról számoltak be, ideértve a lokalizált ödéma súlyos eseteit (arc-, periorbitális, perifériás ödéma és/vagy pleurális folyadékgyülem) és a generalizált ödémákat, a „gyakori” előfordulási kategóriának megfelelő vagy annál nagyobb gyakorisággal. Egyéb lokalizált ödémákról (laryngeális ödéma és/vagy pericardialis folyadékgyülem) „nem gyakori” előfordulással számoltak be (lásd 4.8 pont).

AdvSM-ben szenvedő betegeknek lokalizált (arc-, periorbitális, perifériás, illetve tüdőödéma, pericardialis és/vagy pleurális folyadékgyülem) vagy generalizált ödémát vagy ascitest figyeltek meg, melynek gyakorisági besorolása legalább „gyakori” volt (lásd 4.8 pont). Egyéb lokalizált ödémát (gégeödéma) is észleltek „nem gyakori” előfordulással.

Ezért a GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeket ezen mellékhatások szempontjából javasolt vizsgálni, ideértve a testtömegük és a légzési tünetek rendszeres mérését, illetve értékelését. A váratlan, gyors testtömeg-gyarapodást vagy a folyadék-visszatartásra utaló légzési tüneteket alaposan ki kell vizsgálni, és megfelelő szupportív kezelést és terápiás intézkedéseket, például diuretikum alkalmazását kell bevezetni. A GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknek ascites megjelenése esetén javasolt az ascites etiológiájának vizsgálata.

ISM-ben szenvedő betegeknek lokalizált (perifériás, arc-) ödémát jelentettek, melynek gyakorisági besorolása legalább „gyakori” volt (lásd 4.8 pont).

### A QT-intervallum megnyúlása

A QT-intervallum megnyúlását figyelték meg klinikai vizsgálatokban avapritinibet szedő, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegek esetén (lásd 4.8 és 5.1 pont). A QT-intervallum megnyúlása ventricularis arrythmiák kialakulásának fokozott kockázatához vezethet, beleértve a *torsade de pointes*-ot.

Az avapritinibet óvatosan kell alkalmazni azoknál a GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknek, akikről tudott, hogy QT-intervallum-megnyúlásuk van, vagy akiknél fennáll a QT-intervallum megnyúlásának kockázata (pl. bizonyos gyógyszerek egyidejű alkalmazása, már meglévő szívbetegség és/vagy elektrolitzavarok miatt). Kerülendő az erős, illetve közepes erősségű CYP3A4-inhibitorokkal való egyidejű alkalmazása a nemkívánatos hatások, úgymint a QT-intervallum megnyúlása és a kapcsolódó arrythmiák megnövekedett kockázata miatt (lásd 4.5 pont). Ha a közepesen erős CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazása nem kerülhető el, akkor a dózismódosítással kapcsolatos utasításokért lásd a 4.2 pontot.

Ha a GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegek az avapritinibet olyan gyógyszerekkel szedik egyidejűleg, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot, a QT-intervallumot rendszeres időközönként értékelni kell elektrokardiográfia (EKG) segítségével.

ISM-ben szenvedő betegeknek a QT-intervallum EKG-val történő értékelése megfontolandó, különösen, amikor a betegnél egyidejűleg olyan tényezők állnak fenn, amelyek meghosszabbíthatják a QT-intervallumot (pl. életkor, már meglévő szívritmuszavarok stb.).

### Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

A hasmenés, az émelygés és a hányás voltak a leggyakrabban előforduló gastrointestinalis mellékhatások irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegek esetén (lásd 4.8 pont). A GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknek hasmenés, hányinger és hányás



esetén szükséges kizárni az ezen tünetek betegségéből való eredetét. A kezelést igénylő gastrointestinalis mellékhatások szupportív kezelése tartalmazhat olyan gyógyszereket, amelyek hányáscsillapító, hasmenés elleni vagy savlekötő tulajdonságokkal rendelkeznek.

A gastrointestinalis mellékhatásokat tapasztaló, GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegek hidráltsági állapotát szigorúan monitorozni kell, és a szokásos klinikai gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

#### Laboratóriumi vizsgálatok

Az avapritinib-kezelés irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél anaemia, neutropenia és/vagy thrombocytopenia kialakulásával jár. Az avapritinib-kezelés során rendszeresen kell teljes vérképvizsgálatot végezni a GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknél. Lásd még az intracranialis vérzésre vonatkozó fenti útmutatást ebben a részben, valamint a 4.8 pontban.

Az avapritinib-kezelés irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél a bilirubin és a máj transzaminázok szintjének emelkedésével jár (lásd 4.8 pont). Az avapritinib-kezelésben részesülő, GIST-ben vagy AdvSM-ben szenvedő betegeknél a májfunkciót (transzaminázok és bilirubin) rendszeresen ellenőrizni kell.

#### CYP3A4-gátlók és -induktorok

Kerülendő az erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlókkal való egyidejű alkalmazás, mivel ez növelheti az avapritinib plazmakoncentrációját (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Kerülni kell az erős vagy közepes erősségű CYP3A-induktorokkal való egyidejű alkalmazást, mivel ez csökkentheti az avapritinib plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont).

#### Fotoszenzitivitási reakció

Tilos vagy minimalizálandó a közvetlen napfényen való tartózkodás az avapritinibhez kapcsolódó fototoxicitási kockázat miatt. A betegeket tájékoztatni kell, hogy megfelelően védekezzenek a napsugárzás ellen, pl. viseljenek védőruházatot és használjanak magas (SPF) faktorszámú fényvédő krémet.

#### Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

#### Hatóanyagok, amelyek hatással lehetnek az avapritinibre

##### *Erős és közepes erősségű CYP3A-gátlók*

Az avapritinib és egy erős CYP3A-gátló egyidejű alkalmazása növelte az avapritinib plazmakoncentrációját, és fokozhatja a mellékhatások kialakulását. Az itrakonazol (napi kétszer 200 mg az 1. napon, majd napi egyszer 200 mg 13 napon keresztül) egyidejű alkalmazása a 4. napon az avapritinib egyetlen, 200 mg-os dóziséval, egészséges alanyokban 1,4-szeresére emelte az avapritinib  $C_{max}$  értékét, és 4,2-szeresére az  $AUC_{0-inf}$  értékét az önmagában alkalmazott 200 mg-os avapritinib-dózishoz viszonyítva.

Tilos az avapritinib egyidejű alkalmazását erős, illetve közepes erősségű CYP3A-gátlókkal (például gombaellenes szerekkel, ideértve a ketokonazolt, itrakonazolt, pozakonazolt, vorikonazolt; bizonyos makrolidokkal, például eritromicinnel, klaritromicinnel és telitromicinnel; a humán immundeficiencia vírusfertőzések/szerzett immundeficiencia szindrómák (HIV/AIDS) kezelésére szolgáló

hatóanyagokkal, mint a kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir és a szakinavir, valamint a hyponatraemia esetén alkalmazandó konivaptánnal és a hepatitis kezelésére szolgáló boceprevirrel), beleértve a grépfrútot és a grépfrútlevet is. A közepes erősségű CYP3A-gátlóval (pl. eritromicin vagy grépfrút/grépfrútlé) történő egyidejű alkalmazás kerülendő. Ha a közepes erősségű CYP3A-gátlóval történő egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, az avapritinib kezdő *per os* dózisát napi egyszeri 300 mg-ról napi egyszeri 100 mg-ra kell csökkenteni GIST-ben szenvedő betegek esetén, és napi egyszeri 200 mg-ról napi egyszeri 50 mg-ra kell csökkenteni AdvSM-ben szenvedő betegek esetén. ISM-ben szenvedő betegeknél kerülendő az avapritinib erős, illetve közepes erősségű CYP3A4-inhibitorokkal való egyidejű alkalmazása (lásd 4.2 és 4.4 pont).

#### *Erős és közepes erősségű CYP3A-induktorok*

Az avapritinib és egy erős CYP3A-induktor egyidejű alkalmazása csökkentette az avapritinib plazmakoncentrációját és ezáltal csökkentheti az avapritinib hatásosságát. Egészséges alanyoknál a rifampicin (napi egyszer 600 mg 18 napig) és egy egyszeri 400 mg-os avapritinib dózis egyidejű alkalmazása a 9. napon, 74%-kal csökkentette az avapritinib  $C_{max}$ -értékét és 92%-kal az  $AUC_{0-inf}$ -értékét az önmagában alkalmazott 400 mg-os avapritinib dózishoz viszonyítva.

Kerülni kell az avapritinib erős és közepes erősségű CYP3A-induktorokkal (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon, bozentán, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcillin vagy *Hypericum perforatum*, más néven közönséges orbáncfű) való egyidejű alkalmazását.

#### Az avapritinib hatása más hatóanyagokra

*In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az avapritinib a CYP3A közvetlen gátlószere és a CYP3A-gátló hatása időfüggő. Ezért az avapritinib fokozhatja azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyek a CYP3A szubsztrátjai.

*In vitro* vizsgálatok azt mutatták, hogy az avapritinib a CYP3A induktora. Ezért az avapritinib csökkentheti azon egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek plazmakoncentrációját, amelyek a CYP3A szubsztrátjai.

Fokozott figyelemmel kell eljárni az avapritinib szűk terápiás indexű CYP3A-szubsztrátokkal való egyidejű alkalmazásakor, mivel ezek plazmakoncentrációja megváltozhat.

Az avapritinib a P-gp, a BCRP, a MATE1, a MATE2-K és a BSEP inhibitora *in vitro*. Ezért az avapritinib megváltoztathatja ezen transzporterek szubsztrátjainak koncentrációját egyidejű alkalmazás esetén.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes korban lévő nők és férfiak/fogamzásgátlás

A fogamzóképes korban lévő nőket tájékoztatni kell arról, hogy az avapritinib magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont).

A fogamzóképes nők terhességi állapotát az AYVAKYT-kezelés megkezdése előtt ellenőrizni kell.

A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés során, valamint az AYVAKYT utolsó dózisát követően 6 hétig. Fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak hatékony fogamzásgátlási módszert kell alkalmazniuk a kezelés ideje alatt és az utolsó AYVAKYT-dózis bevitelétől számított 2 hétig.

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy ha az AYVAKYT szedése során teherbe esnek, vagy felmerül a terhesség gyanúja, azonnal vegyék fel a kapcsolatot az őket kezelő egészségügyi szakemberrel.

## Terhesség

Az avapritinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az AYVAKYT alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Ha az AYVAKYT-et terhesség alatt alkalmazzák, vagy ha a beteg teherbe esik az AYVAKYT szedése során, a beteget figyelmeztetni kell a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatokra.

## Szoptatás

Nem ismert, hogy az avapritinib/metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az újszülöttek/csecsemők tekintetében a kockázatot nem lehet kizárni.

Az AYVAKYT-kezelés során és az utolsó dózist követő 2 hétre abba kell hagyni a szoptatást.

## Termékenység

Az AYVAKYT humán termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok. Az állatokon végzett nem klinikai megfigyelések alapján azonban az avapritinib-kezelés károsíthatja a hím és nőtény állatok termékenységét (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AYVAKYT olyan mellékhatásokat, pl. kognitív hatásokat okozhat, amelyek befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A betegeket tájékoztatni kell azokról az esetleges gyógyszer mellékhatásokról, amelyek befolyásolhatják a koncentrációs és reakcióképességüket. Azoknak a betegeknek, akik ezeket a mellékhatásokat tapasztalják, különösen elővigyázatosnak kell lenniük, ha autót vezetnek vagy gépeket kezelnek.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági adatbázis összesen 585 (összes dózis) GIST-tel élő beteget foglal magába, amelyből 550 beteg kapott 300 mg vagy 400 mg kezdő dózisban avapritinibet; 193 (összes dózis) AdvSM-ben szenvedő beteget, akik közül 126 beteg kapott 200 mg kezdő dózisban avapritinibet, valamint 246 ISM-ben szenvedő beteget (25 mg és 100 mg közötti dózisok), akik közül 141 beteg kapott avapritinibet az ajánlott 25 mg-os dózisban a PIONEER vizsgálat 2. (pivotális) részében (lásd 5.1 pont).

### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST*

A 300 mg vagy 400 mg kezdő dózisú avapritinib-kezelés során a leggyakrabban jelentett, bármely fokozatú mellékhatások a következők voltak: hányinger (45%), fáradtság (40%), anaemia (39%), periorbitális ödéma (33%), arcödéma (27%), hyperbilirubinaemia (28%), hasmenés (26%), hányás (24%), perifériás ödéma (23%), fokozott könnyelválasztás (22%), étvágycsökkenés (21%) és memóriakárosodás (20%).

Súlyos mellékhatások az avapritinibet kapó betegek 23%-ánál fordultak elő. Az avapritinib-kezelés során a leggyakoribb súlyos mellékhatás az anaemia (6%) és a pleurális folyadékgyülem (1%) volt.

A kezelés végleges leállításához vezető leggyakoribb mellékhatás a fáradtság, az encephalopathia és az intracranialis vérzés (mind <1%) volt. A dóziscsökkentéshez vezető mellékhatások között szerepel az anaemia, a fáradtság, a neutrofilszám csökkenése, a vér bilirubinszintjének emelkedése, a memóriakárosodás, a kognitív zavarok, a periorbitális ödéma, az émelygés és az arcödéma.

#### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis (AdvSM)*

A 200 mg kezdő dózisu avapritinib-kezelés során a leggyakoribb, bármely fokozatú mellékhatások a következők voltak: periorbitális ödéma (38%), thrombocytopenia (37%), perifériás ödéma (33%) és anaemia (22%).

Súlyos mellékhatások az avapritinibet kapó betegek 12%-ánál fordultak elő. Az avapritinib-kezelés során a leggyakoribb súlyos mellékhatások a subduralis haematoma (2%), az anaemia (2%) és a vérzés (2%) voltak.

A 200 mg gyógyszerrel kezelt, AdvSM-ben szenvedő betegek 7,1%-ánál olyan mellékhatások fordultak elő, amelyek miatt a kezelést véglegesen abba kellett hagyni. Két betegnél (1,6%) subduralis haematoma lépett fel. Kognitív zavar, depresszió, hasmenés, figyelemzavar, csökkent hemoglobinszint, hajszínváltozás, libidócsökkenés, hányinger, neutropenia, korai menopauza és thrombocytopenia egy-egy betegnél fordult elő (0,8% egyenként). A dózis csökkentéséhez vezető mellékhatások a következők voltak: thrombocytopenia, neutropenia, periorbitális ödéma, kognitív zavar, perifériás ödéma, csökkent trombocitaszám, csökkent neutrofilszám, anaemia, asthenia, fáradtság, ízületi fájdalom, emelkedett alkalikusfoszfátáz-vérszint, emelkedett bilirubinszint és csökkent fehérvérsejtszám.

#### *Indolens szisztémás mastocytosis*

A PIONEER vizsgálat 2. részében az ajánlott 25 mg dózisu avapritinib-kezelés során a leggyakrabban jelentett mellékhatás a perifériás ödéma volt (12%). Összességében a jelentett ödémás mellékhatások többsége 1. fokozatú volt (94% a perifériás ödéma, 90% az arcödéma esetében); egyik sem volt  $\geq 3$ . fokozatú, és nem vezetett a kezelés megszakításához.

A PIONEER vizsgálat 2. részében az avapritinibet az ajánlott 25 mg-os dózisban kapó 141 betegnél nem fordult elő súlyos vagy halálos kimenetelű mellékhatás. Mellékhatások miatt az avapritinibet kapó betegek <1%-ánál kellett megszakítani a kezelést.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A klinikai vizsgálatok során a GIST-ben szenvedő betegek legalább 1%-ánál tapasztalt mellékhatások alább kerültek felsorolásra a MedDRA szervrendszer és gyakoriság szerint (3. táblázat), kivéve azokat a mellékhatásokat, amelyeket a 4.4 pontban gyakoriságtól függetlenül soroltunk fel. Az AdvSM-ben szenvedőknél a klinikai vizsgálatokban a betegek  $\geq 3\%$ -ánál tapasztalt mellékhatásokat szintén tartalmazza a 4. táblázat. Az ISM-ben szenvedő betegek esetében a PIONEER vizsgálat 2. részében a betegek  $\geq 5\%$ -ánál jelentett mellékhatásokat az 5. táblázat tartalmazza.

A gyakoriságok meghatározás szerint az alábbiak: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100$  és  $< 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000$  és  $< 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000$  és  $< 1/1000$ ) és nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

#### Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST

**3. táblázat** Az avapritinibbel kezelt, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások

Szervrendszer/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	$\geq 3$ . fokozat %
<b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b>			

Szervrendszer/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	≥3. fokozat %
Gyakori	Kötőhártya-gyulladás	2,0	-
<b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b>			
Nem gyakori	Tumorvérzés	0,2	0,2
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Anaemia	39,6	20,4
	A fehérvérsejtszám csökkenése	14,0	3,1
	A neutrofilszám csökkenése	15,8	8,9
Gyakori	Thrombocytopenia	8,4	0,9
	A limfocitaszám csökkenése	4,7	2,2
<b>Anyagsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy	21,1	0,5
Gyakori	Hypophosphataemia	8,9	2,5
	Hypokalaemia	6,0	0,9
	Hypomagnesaemia	3,8	0,4
	Hyponatraemia	1,3	0,7
	Kiszáradás	1,8	0,5
	Hypoalbuminaemia	2,4	-
	Hypocalcaemia	2,2	0,4
<b>Pszichiátriai kórképek</b>			
Gyakori	Zavart állapot	4,7	0,5
	Depresszió	4,2	0,4
	Szorongás	1,8	-
	Álmatlanság	3,8	-
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Memóriakárosodás	22,7	0,9
	Kognitív zavar	11,8	0,9
	Szédülés	10,5	0,2
	Ízérzésre gyakorolt hatás	12,7	-
Gyakori	Intracranialis vérzés <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Mentális károsodás <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Perifériás neuropathia	8,5	0,4
	Aluszékonyság	1,8	-
	Beszédzavar	1,8	-
	Hypokinesia	1,3	0,2
	Fejfájás	8,0	0,2
	Egyensúlyzavar	1,6	-
	Beszédzavar	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Nem gyakori	Encephalopathia	0,9	0,5
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Fokozott könnyelválasztás	22,2	-
Gyakori	Szembevérzés <sup>3</sup>	1,1	-
	Homályos látás	2,9	-
	Kötőhártya-bevérzés	2,4	-
	Fénykerülés	1,6	-
<b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>			
Gyakori	Vertigo	2,4	-
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>			
Nem gyakori	Pericardialis folyadékgyülem	0,9	0,2
<b>Érbetegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Magas vérnyomás	3,3	1,1
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>			

Szervrend- szer/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	≥3. fokozat %
Gyakori	Pleuralis folyadékgyülem	6,0	0,9
	Nehézlégzés	6,0	0,7
	Orrdugulás	1,5	-
	Köhögés	2,2	-
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Hasi fájdalom	10,9	1,1
	Hányás	24,2	0,7
	Hasmenés	26,4	2,7
	Hányinger	45,1	1,5
	Szárazság	10,9	0,2
	Gastrooesophagealis reflux betegség	12,9	0,5
Gyakori	Gastrointestinalis vérzés <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Székrekedés	5,8	-
	Dysphagia	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Flatulentia	1,6	-
	Nyál hypersecretio	1,5	-
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Hyperbilirubinaemia	27,5	5,8
Nem gyakori	Hepatikus vérzés	0,2	0,2
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Nagyon gyakori	A hajszín megváltozása	15,3	0,2
	Bőrkiütés	12,7	1,6
Gyakori	Palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma	1,3	1,6
	Fotoszenzitivitási reakció	1,1	-
	A bőr hypopigmentációja	1,1	-
	Viszketés	2,9	-
	Alopecia	9,6	-
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
Gyakori	Izomfájdalom	2,0	-
	Ízületi fájdalom	1,8	-
	Hátfájás	1,1	-
	Izomgörcsök	1,6	-
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Akut vesesérülés	2,0	0,9
	Emelkedett kreatinin vérszint	4,4	-
	Hematuria	1,1	-
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Nagyon gyakori	Ödéma <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Fáradtság	39,6	5,3
Gyakori	Gyengeség	7,8	1,6
	Láz	1,8	0,2
	Rossz közérzet	2,9	0,2
	Megfázás	2,9	-
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
Nagyon gyakori	Emelkedett transzaminázszint	12,4	0,9
Gyakori	Az elektrokardiogramon a QT-idő megnyúlása	2,0	0,2
	A vér kreatin-foszfokináz- (CK) szintjének emelkedése	3,3	0,4
	Testtömegcsökkenés	7,5	0,2
	Testtömeg-növekedés	4,7	-
	A vér emelkedett laktát-dehidrogenáz-szintje	1,3	-

<sup>1</sup> Intracranialis vérzés (többek között cerebralis vérzés, intracranialis vérzés, subduralis haematoma, cerebralis haematoma)

<sup>2</sup> Mentális károsodás (többek között figyelemzavar, mentális károsodás, a mentális állapot megváltozása, demencia)

<sup>3</sup> Szembevérzés (többek között szemvérzés, retinavérzés, üvegtesti vérzés)

<sup>4</sup> Gastrointestinális vérzés (többek között gyomorvérzés, gastrointestinális vérzés, gastrointestinális traktus felső szakaszának vérzése, rectalis vérzés, melaena)

<sup>5</sup> Ödéma (többek között periorbitális ödéma, perifériás ödéma, arcödéma, szemhéjödéma, folyadékretenció, generalizált ödéma, orbitális ödéma, szemödéma, ödéma, perifériás duzzanat, az arc, a szem duzzanata, kötőhártya-ödéma, gégeödéma, lokális ödéma, ajak duzzanata)

-:  $\geq 3$ . fokozatú mellékhatásokat nem jelentettek

Előrehaladott szisztémás mastocytosis

**4. táblázat A 200 mg kezdő dózisu avapritinibbel kezelt, előrehaladott szisztémás mastocytosisban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások**

Szervrendszeri/gyakorisági kategória	Mellékhatások	Minden fokozat %	$\geq 3$ . fokozat %
<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Thrombocytopenia*	46,8	23,0
	Anaemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Gyakori	Leukopenia*	8,7	2,4
<b>Pszichiátriai kórképek</b>			
Gyakori	Zavart állapot	1,6	-
<b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Ízlelési zavar*	15,9	0,8
	Kognitív zavar	11,9	1,6
Gyakori	Fejfájás	7,9	-
	Memórizavar*	5,6	-
	Szédülés	5,6	-
	Perifériás neuropathia	4,8	-
	Intracranialis vérzés <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>			
Gyakori	Fokozott könnyezés	6,3	-
<b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>			
Nem gyakori	Pericardialis folyadékgyülem	0,8	-
<b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>			
Gyakori	Orrvérzés	5,6	-
	Pleuralis folyadékgyülem	2,4	-
<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>			
Nagyon gyakori	Hasmenés	14,3	1,6
	Hányinger	12,7	-
Gyakori	Hányás*	8,7	0,8
	Gastrooesophagealis reflux betegség*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Gastroparesis*	4,0	-
	Székrekedés	3,2	-
	Hasi fájdalom*	3,2	-
	Gastrointestinalis vérzés <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>			
Gyakori	Hyperbilirubinaemia*	7,9	0,8
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			

Nagyon gyakori	Hajszínváltozás	15,1	-
Gyakori	Bőrkiütés*	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Nem gyakori	Fotoszenzitivitási reakció	0,8	-
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>			
Nem gyakori	Akut vesekárosodás*	0,8	-
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>			
Gyakori	Ízületi fájdalom	4,8	0,8
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Nagyon gyakori	Ödéma <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Fáradtság*	18,3	2,4
Gyakori	Fájdalom	3,2	-
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
Gyakori	Megnövekedett testtömeg	6,3	-
	Emelkedett alkalikus foszfatáz vérszint	4,8	1,6
	Emelkedett transzaminázszint*	4,8	-
	Megnyúlt QT-távolság az elektrokardiogramon a	1,6	0,8
<b>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</b>			
Gyakori	Bevérzés	3,2	-

<sup>1</sup>Perifériás neuropathia (többek között paraesthesia, perifériás neuropathia, hypaesthesia)

<sup>2</sup>Intracranialis vérzés (többek között haemorrhagia, intracranialis, subduralis haematoma)

Gastrointestinalis vérzés (többek között gyomorvérzés, gastrointestinalis vérzés, melaena)

<sup>4</sup>Ödéma (többek között periorbitális ödéma, perifériás ödéma, arcödéma, szemhéjödéma, folyadékretenció, generalizált ödéma, ödéma, perifériás duzzanat, az arc duzzanata, a szem duzzanata, kötőhártya-ödéma, gégeödéma, lokalizált ödéma)

\*Felöleli a hasonló orvosi fogalmakat jelentő, összefoglaló szakszavakat.

-: Nem észleltek mellékhatásokat.

#### Indolens szisztémás mastocytosis

**5. táblázat Indolens szisztémás mastocytosisban szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett mellékhatások**

Szervrendszer/gyakorisági kategória	Mellékhatás	Avapritinib (25 mg naponta egyszer) + a legjobb szupportív kezelés Minden fokozat %	≥3. fokozat %
<b>Pszichiátriai kórképek</b>			
Gyakori	Álmatlanság	5,7	-
<b>Érbetegségek és -tünetek</b>			
Gyakori	Kipirulás	9,2	1,4
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>			
Gyakori	Fotoszenzitivitási reakció	2,8	-
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>			
Nagyon gyakori	Perifériás ödéma <sup>1</sup>	12,1	-
Gyakori	Arcödéma	7,1	-
<b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>			
Gyakori	A vér alkalikus-foszfatáz-szintjének emelkedése	6,4	0,7

<sup>1</sup>Perifériás ödéma (többek között perifériás ödéma és perifériás duzzanat)

-: Nem észleltek mellékhatásokat.



## Kiválasztott mellékhatások leírása

### Intracranialis vérzés

#### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST*

Intracranialis vérzés 585 GIST-es beteg (összes dózis) közül 10-nél (1,7%), illetve azon 550 GIST-es beteg közül 9-nél (1,6%) jelentkezett, akik avapritinibet kaptak 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdő dózissal naponta egyszer (lásd 4.4 pont).

Az intracranialis vérzés (minden fokozat) az avapritinib-kezelés elindítása után 8–84 héttel jelentkezett, a kialakulásig eltelt medián idő 22 hét volt. A javulásig és a megszűnésig eltelt idő medián értéke 25 hét volt a  $\geq 2$ . fokozatú intracranialis vérzés esetén.

#### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis*

Az AdvSM-ben szenvedő, a kezelés indítása előtti trombocitaszám figyelembevétele nélkül naponta egyszer 200 mg kezdő dózisu avapritinibet kapó 126 beteg közül (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül) összesen 4 (3,2%) betegnél lépett fel intracranialis vérzés. A 4 beteg közül 3 (2,4%) esetében értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. Az intracranialis vérzés kockázata fokozott  $50 \times 10^9/l$ -nél kisebb trombocitaszám esetén. AdvSM-ben szenvedő, naponta egyszer 200 mg kezdő dózist kapó, a kezelés indítása előtt  $\geq 50 \times 10^9/l$  trombocitaszámú 121 beteg közül 3-nál (2,5%) lépett fel intracranialis vérzés (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül) (lásd 4.4 pont). A 3 beteg közül 2-nél (1,7%) értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. A javasolt naponta egyszeri 200 mg kezdő dózist kapó 126 beteg közül 5-nél volt a trombocitaszám  $< 50 \times 10^9/l$  a terápia indítása előtt, akik közül egy beteg tapasztalt intracranialis vérzést.

Intracranialis vérzéses események (összes fokozat) az avapritinib-kezelés indítását követő 12,0–15,0 héttel léptek fel, medián érték 12,1 hét.

Az avapritinibbel végzett klinikai vizsgálatokban napi egyszeri  $\geq 300$  mg kezdő dózist kapó betegek között nagyobb gyakorisággal fordult elő intracranialis vérzés, mint a javasolt, napi egyszeri 200 mg kezdő dózist kapó betegeknél. A  $\geq 300$  mg napi egyszeri dózissal kezelt 50 betegből 8 beteg (16,0%) tapasztalt intracranialis vérzési eseményt (az ok-okozati összefüggéstől függetlenül) a kezelés indítása előtti trombocitaszám figyelembevétele nélkül. A 8 beteg közül 6-nál (12,0%) értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. Ebből az 50 betegből 7 betegnél volt a trombocitaszám  $< 50 \times 10^9/l$  a kezelés indítása előtt, közülük 4 betegnél lépett fel intracranialis vérzés, ahol a 4 közül 3 esetben értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként. A kezelés indítása előtt  $\geq 50 \times 10^9/l$  trombocitaszámú 43 beteg közül négyenél lépett fel intracranialis vérzés, ahol a 4 közül 3 esetben értékelték az eseményt avapritinibbel összefüggésben állóként.

Halállal végződő intracranialis vérzés az AdvSM-ben szenvedő betegek kevesebb mint 1%-a esetében következett be (minden dózisonál).

AdvSM-ben szenvedő betegeknél a maximális dózis nem lehet több, mint naponta egyszer 200 mg.

#### *Indolens szisztémás mastocytosis*

A PIONEER vizsgálat 2. részének 24 hetes időtartama alatt 25 mg avapritinibet kapó 141, ISM-ben szenvedő betegnél nem jelentettek intracranialis vérzést.

### Kognitív hatások

Az avapritinibet szedő betegeknél kognitív hatások széles skálája jelentkezhet, amelyek általában visszafordíthatók (beavatkozással). A kognitív hatásokat a dózis megszakításával és/vagy csökkentésével kezelték, és az esetek 2,7%-ában az avapritinib-kezelést véglegesen beszüntették a GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegeknél.

### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST*

Kognitív hatások 585 GIST-os beteg (összes dózis) közül 194-nél (33%), illetve azon 550 GIST-es beteg közül 182-nél (33%) jelentkezett, akik avapritinibet kaptak 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdő dózissal naponta egyszer (lásd 4.4 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél ilyen hatás fordult elő (bármilyen fokozatú), a kialakulásig eltelt medián idő 8 hét volt.

A legtöbb kognitív hatás 1. fokozatú volt,  $\geq 2$ . fokozat az 550 beteg 11%-ánál fordult elő. Azon betegek esetében, akik  $\geq 2$ . fokozatú (a mindennapi életvitelt befolyásoló) kognitív hatást tapasztaltak, a javulásig eltelt medián idő 15 hét volt.

Memóriakárosodás a betegek 20%-ánál fordult elő, ezen események  $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. Kognitív zavar a betegek 12%-ánál fordult elő; ezen események  $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. Zavart állapot a betegek 5%-ánál fordult elő; ezen események  $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. Encephalopathia a betegek  $< 1\%$ -ánál fordult elő; ezen események  $< 1\%$ -a volt 3. fokozatú. A kognitív hatások súlyos mellékhatásait az 585 GIST-os beteg (összes dózis) közül 9-nél (1,5%), illetve azon 550 GIST-es beteg közül 7-nél (1,3%) jelentették, akik AYVAKYT-et kaptak 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdő dózissal naponta egyszer.

Összességében a betegek 1,3%-ának volt szüksége az avapritinib-kezelés végleges abbahagyására kognitív hatás miatt.

A kognitív hatások azon  $\geq 65$  éves betegek 37%-ánál fordultak elő, akik napi egyszeri 300 mg-os vagy 400 mg-os kezdő dózist kaptak.

### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis*

Kognitív hatások 193 AdvSM-es beteg közül (összes dózis) 51 betegnél (26%), illetve az avapritinibet napi egyszeri 200 mg-os kezdő dózisban szedő 126 AdvSM-es beteg közül 23-nál (18%) jelentkeztek (lásd 4.4 pont). Azoknál a 200 mg kezdő dózissal kezelt AdvSM-es betegeknél, akiknél ilyen hatás fordult elő (bármilyen fokozatú), a hatás kialakulásáig eltelt medián idő 12 hét volt (tartomány: 0,1 hét – 108,1 hét).

A legtöbb kognitív hatás 1-es fokozatú volt,  $\geq 2$ -es fokozat a 200 mg kezdő dózissal kezelt 126 beteg 7%-ánál fordult elő. Azon betegek esetében, akik  $\geq 2$ -es fokozatú (a mindennapi életvitelt befolyásoló) kognitív hatást tapasztaltak, a javulásig eltelt medián idő 6 hét volt.

200 mg kezdő dózissal kezelt AdvSM-es betegeknél kognitív zavar a betegek 12%-ánál, memóriakárosodás a betegek 6%-ánál, zavart állapot a betegek 2%-ánál fordult elő. Ezen események közül egyik sem volt 4-es fokozatú.

Súlyos mellékhatásnak minősülő kognitív hatások a 193 AdvSM-es beteg (összes dózis) közül 1-nél ( $< 1\%$ ) fordultak elő, míg a napi egyszeri 200 mg-os kezdő dózissal kezelt AdvSM-es betegeknél egyszer sem fordultak elő.

Összességében az AdvSM-es betegek 1,6%-ánál volt szükség az avapritinib-kezelés végleges abbahagyására kognitív hatás miatt, 8%-nál volt szükség a kezelés átmeneti felfüggesztésére és 9%-uknak volt szüksége a dózis csökkentésére.

Kognitív hatások napi egyszeri 200 mg-os kezdő dózissal kezelt  $\geq 65$  éves betegek 20%-ánál fordultak elő.

### *Indolens szisztémás mastocytosis*

A PIONEER vizsgálat 2. részében az ISM-ben szenvedő, 25 mg avapritinibet kapó betegek 2,8%-ánál jelentkeztek kognitív hatások (lásd 4.4 pont). Minden kognitív hatás 1. vagy 2. fokozatú volt. Összességében a PIONEER vizsgálat 2. részében avapritinibet kapó betegek közül egyik betegnél sem volt szükség a kezelés végleges leállítására a kognitív hatások miatt.

## Anaphylaxiás mellékhatások

### *Indolens szisztémás mastocytosis*

Az anaphylaxia az ISM gyakori klinikai megnyilvánulása. A PIONEER vizsgálat 2. részében a 25 mg avapritinibet kapó betegeknek idővel kevesebb anaphylaxiás epizód fordult elő (5% a ~8 hetes szűrési időszakban, illetve 1% a vizsgálat 2. részében).

### Idősek

#### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST*

A NAVIGATOR és a VOYAGER (N=550) vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a betegek 39%-a volt 65 éves vagy annál idősebb, 9%-uk pedig 75 éves vagy annál idősebb. A fiatalabb (<65) betegekhez képest több ≥65 éves beteg számolt be olyan mellékhatásokról, amelyek dóziscsökkenéshez (55%, illetve 45%) és az alkalmazás abbahagyásához (18%, illetve 4%) vezettek. A jelentett mellékhatások típusai életkortól függetlenül hasonlóak voltak. Az idősebb betegek több 3. vagy annál magasabb fokozatú mellékhatást jelentettek (63%), mint a fiatalabb betegek (50%).

#### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis*

Az EXPLORER és a PATHFINDER vizsgálatokban (N=126) (lásd 5.1 pont) 200 mg-os kezdő dózissal kezelt betegek 63%-a volt 65 éves vagy annál idősebb, és 21%-uk volt 75 éves vagy annál idősebb. A fiatalabb (<65 éves) betegekhez képest több ≥65 éves beteg számolt be olyan mellékhatásokról, amelyek dóziscsökkenést tettek szükségessé (62%, illetve 73%). Hasonló arányban számoltak be a betegek olyan mellékhatásokról, amelyek a kezelés leállításához vezettek (9%, illetve 6%). A bejelentett mellékhatások típusai életkortól függetlenül hasonlóak voltak. Az idősebb betegek több (63,3%) 3-as vagy ennél magasabb fokozatú mellékhatást jelentettek, mint a fiatalabb betegek (53,2%).

### *Indolens szisztémás mastocytosis*

A PIONEER vizsgálat 2 részében részt vevő betegek közül (N=141) 9 beteg (6%) 65 éves vagy idősebb volt, 1 beteg (<1%) pedig 75 éves vagy idősebb volt. A vizsgálatba nem vontak be 84 éves kor feletti betegeket. Összességében nem figyeltek meg jelentős különbségeket a biztonságosság tekintetében a 65 éves vagy idősebb és a 65 évesnél fiatalabb betegek között.

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

### Tünetek

Az avapritinibbel végzett klinikai vizsgálatok során jelentett túlادagolási esetekkel kapcsolatban korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre. Az avapritinib klinikailag vizsgált maximális dózisa naponta egyszer 600 mg szájon át. Az ennél a dózissal megfigyelt mellékhatások megegyeztek a biztonságossági profillal 300 mg vagy 400 mg napi egyszeri adagolás esetén (lásd 4.8 pont).

### Kezelés

Az avapritinib-túlادagolásnak nincs ismert ellenszere. Túlادagolás gyanúja esetén az avapritinib-kezelést meg kell szakítani, és támogató kezelést kell bevezetni. Nagy megoszlási térfogata és erős fehérjékötődése miatt az avapritinibet valószínűleg nem lehet dialízissel jelentős mértékben eltávolítani.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-gátló, ATC-kód: L01EX18.

#### Hatásmechanizmus

Az avapritinib egy 1. típusú kinázgátló, ami 0,24 nM-os, illetve 0,27 nM-os, 50%-os gátláshoz szükséges koncentrációban (IC<sub>50</sub>) bizonyított *in vitro* biokémiai aktivitása van a PDGFRA D842V, illetve a KIT D816V mutánsokra, amik kapcsolatba hozhatók az imatinibbel, a szunitinibbel és a regorafenibbel szemben kialakuló rezisztenciával, és nagyobb hatékonyságú a klinikai szempontból releváns KIT exon 11-, KIT exon 11/17- és KIT exon 17-mutánsokkal szemben, mint a KIT vad típusú enzim ellen.

Sejtszintű vizsgálatokban megállapították, hogy az avapritinib gátolja a KIT-receptor D816V mutációjának és a PDGFRA-receptor D842V mutációjának autofoszforylálódását, 4 nM, illetve 30 nM IC<sub>50</sub> koncentrációban. Sejtszintű vizsgálatokban megállapították, hogy az avapritinib gátolja a KIT mutáns sejtsorok, köztük egy egér eredetű mastocytosis-sejtsor, továbbá egy emberi hízósejtes leukémia-sejtsor burjánzását. Az avapritinib növekedésgátló hatást mutatott egy KIT exon 17 mutációjú egér eredetű masztocitoma xenograft modellben is.

#### Farmakodinámiás hatások

##### *A QT-intervallum megnyújtásának képessége*

Az avapritinibnek a QT-intervallum megnyújtására való képességét 27 olyan beteg esetén értékelték, akiknek napi egyszeri 300/400 mg-os dózisban (a GIST-betegek számára ajánlott 300 mg-os dózis 1,33-szorosa, az ISM-betegek számára ajánlott 25 mg-os dózis 12–16-szorosa) adtak avapritinibet egy nyílt elrendezésű, egykaros, GIST-ban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban. Az egyensúlyi állapotban megfigyelt 899 ng/ml-es C<sub>max</sub> mértani átlagérték mellett (12,8-szor magasabb, mint a napi egyszeri 25 mg-os avapritinib-dózis mellett az ISM-ben szenvedő betegeknél egyensúlyi állapotban megfigyelt C<sub>max</sub> mértani átlagértéke) a kiindulási QTcF-értékhez viszonyított becslés átlagos változás 6,55 ms volt (90%-os konfidenciaintervallum [CI]: 1,80–11,29). A pulzusra vagy a szív ingerületvezetésére (PR, QRS és RR intervallumok) gyakorolt hatás nem volt megfigyelhető.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Klinikai vizsgálatok irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-es betegek esetén*

Az avapritinib hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, egykaros, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban (BLU-285-1101; NAVIGATOR) értékelték. Azokat a betegeket vonták be a vizsgálatba, akik megerősített GIST diagnózissal rendelkeztek, és a Keleti Klinikai Onkológiai Csoport (*Eastern Clinical Oncology Group*, ECOG) szerinti teljesítménystátuszuk (*performance status*, PS) 0 és 2 közötti volt (a betegek 58%-ának 1-es, 3%-ának 2-es ECOG-státusza volt). A vizsgálatban összesen 217 beteg kapott 300 mg vagy 400 mg kezdő dózist naponta egyszer.

A hatásosságot, az irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő betegekre vonatkozóan módosított, a szolid tumorok válaszártékelési kritériumai (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) 1.1 verziója (mRECIST 1.1 verzió) szerint az általános válaszarány (*overall response rate*, ORR) és a válasz időtartama (*duration of response*, DOR) alapján értékelték, a maszkolt adatokkal dolgozó független központi értékelő bizottság (*Blinded Independent Central Review*, BICR) által értékelve.

Mindemellett összesen 239 beteg kapott avapritinib-kezelést a megfelelő dózisban egy jelenleg is futó, nyílt elrendezésű, randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban (BLU-285-1303; VOYAGER), ahol a progressziómentes túlélés (*progression free survival*, PFS) az elsődleges végpont. Ebben a vizsgálatban további 96 beteg kapott a betegség progressziója után avapritinibet a regorafenib kontrollcsoportból (crossover). A legutóbbi adatszolgáltatás zárónapjáig, 2020. március 9-ig a medián

kezelési időtartam 8,9 hónap volt a PDGFRA D842V mutációval rendelkező, GIST-ban szenvedő betegeknél, ami némi előzetes összehasonlító biztonságossági eredményt szolgáltat.

#### PDGFRA D842V mutáció

Összesen 38, PDGFRA D842V mutációt hordozó, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő beteget vontak be és kezeltek napi egyszeri 300 mg vagy 400 mg avapritinib kezdő dózissal. A NAVIGATOR vizsgálatban a PDGFRA D842V mutációt hordozó, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő betegek 71%-ánál kellett a dózist napi egyszeri 200 mg-ra vagy 100 mg-ra csökkenteni a terápia során. A dózis csökkentéséig eltelt időtartam medián értéke 12 hét volt. A GIST-os betegek beválogatásának feltétele az irreszekábilis vagy metasztatikus daganat, valamint a dokumentált PDGFRA D842V mutáció volt, amit egy helyben elérhető diagnosztikus teszttel határoztak meg. Tizenkét hónap elteltével 27 beteget kezeltek még mindig az avapritinibbel, 22%-uk naponta egyszer 300 mg-ot, 37%-uk naponta egyszer 200 mg-ot, 41%-uk pedig napi egyszeri 100 mg-ot kapott.

A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői a következők voltak: az átlagéletkor 64 év volt (tartomány: 29–90 év), 66% férfi, 66% fehér, az ECOG PS értéke 0–2 közötti volt (a betegek 61%-ának volt ECOG 1-es, 5%-ának ECOG 2-es státusza), 97%-nak volt áttétes betegsége, a betegek 58%-ánál a legnagyobb target lézió 5 cm-nél nagyobb volt, 90%-uknak volt korábbi műtéti reszekciója, és a korábbi tirozinkináz-gátló kezelések számának átlaga 1 volt (tartomány: 0–5).

A BLU-285-1101 (NAVIGATOR) vizsgálat hatásossági eredményeit a GIST-ben szenvedő, PDGFRA D842V mutációt hordozó betegek esetén, a 6. táblázat foglalja össze. Az adatok azt mutatják, hogy az utánkövetés medián időtartama 26 hónap volt az összes, még életben lévő PDGFRA D842V mutációval rendelkező betegnél; a teljes túlélés (*overall survival*, OS) medián értékét a betegek 74%-a nem érte el életében. A progressziómentes túlélés medián értéke 24 hónap volt. Radiológiailag igazolt tumorcsökkenést a betegek 98%-ánál figyeltek meg.

**6. táblázat A PDGFRA D842V mutáció hatásossági eredményei GIST-ben szenvedő betegek esetén (NAVIGATOR vizsgálat)**

Hatásossági paraméter	N=38
mRECIST 1.1 ORR <sup>1</sup> , (%) (95%-os CI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (hónap), medián (CI)	22,1 (14,1; NE)

Rövidítések: CI=konfidenciaintervallum (*confidence interval*); CR=teljes válasz (*complete response*); DOR=a válasz időtartama (*duration of response*); mRECIST 1.1=irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ban szenvedő betegek vonatkozóan módosított, a szolid tumorok válaszértékelési kritériumainak 1.1 verziója; N=a betegek száma; NE=nem becsülhető meg (*not estimable*); ORR=teljes válaszarány (*overall response rate*); PR=részleges válasz (*partial response*)  
<sup>1</sup> Az ORR olyan beteget jelent definíció szerint, akik CR-t vagy PR-t (CR+PR) értek el

A PDGFRA D842V-mutáns GIST-ban szenvedő betegekben, akiket napi egyszeri 300 vagy 400 mg kezdő dózissal kezeltek, az ORR 95% volt az mRECIST 1.1. verziójának kritériumai alapján végzett központi radiológiai áttekintés alapján.

A folyamatban lévő BLU-285-1303 (VOYAGER) III. fázisú vizsgálat előzetes eredményei alapján a PDGFRA D842V mutáció alcsoportjába tartozó 13 beteg vonatkozásában az avapritinib csoport 7 betege közül 3 esetében részleges választ jelentettek (43% ORR), míg a regorafenib csoport 6 betege közül egyik esetében sem jelentettek választ (0% ORR). A medián PFS-t nem lehetett becsülni azoknál a betegeknél, akik PDGFRA D842V mutációval avapritinibre lettek randomizálva (95%-os CI: 9,7; NE), szemben a regorafenib-kezelésben részesülő betegek 4,5 hónapjával (95%-os CI: 1,7; NE).

### Klinikai vizsgálatok előrehaladott szisztémás mastocytosisban szenvedő betegeknél

Az avapritinib hatásosságát és biztonságosságát egy multicentrikus, egykaros, nyílt elrendezésű, II. fázisú klinikai vizsgálatban, a BLU-285-2202 (PATHFINDER) vizsgálatban értékelték. A vizsgálatban részt vevő betegeknél 0 és 3 közötti ECOG PS érték bevonási kritérium volt. Magas vagy nagyon magas AHN-kockázatú (szisztémás mastocytosis, amelyhez hematológiai neoplasia társul), úgymint az AML (acut myeloid leukaemia) vagy az MDS (myelodysplasiás szindróma) nagyon magas kockázatával rendelkező és Philadelphia-kromoszóma-pozitív malignanciával rendelkező betegek nem vehettek részt a vizsgálatban. A palliatív és szupportív gyógyszeres kezelés megengedett volt. A központi bizottság által elbírált módosított IWG-MRT-ECNM konszenzuskritériumok szerint a válaszreakciók értékelhető populációjába olyan AdvSM-betegek tartoztak, akik legalább 1 avapritinib-dózist kaptak, legalább 2, kiindulás utáni csontvelővizsgálaton estek át és legalább 24 hétig voltak a vizsgálatban vagy átestek vizsgálati záró viziten. Az elsődleges hatásossági végpont az IWG-MRT-ECNM kritériumok szerint módosított teljes válaszarány (overall response rate, ORR) volt a központi bizottság általi értékelés alapján.

A vizsgálatban részt vett 107 beteg közül 67 beteg legalább egy előzetes szisztémás kezelésben részesült, és 200 mg kezdő AYVAKYT-dózist kapott naponta egyszeri orális adagolásban.

Az elsődleges hatásossági végpont értékelése összesen 47 AdvSM-es beteg adataira alapult, akik a módosított IWG-MRT-ECNM konszenzus kritériumai alapján értékelhetők voltak, akiket bevontak a vizsgálatba, legalább egy korábbi szisztémás kezelésben részesültek és napi egyszeri 200 mg kezdő orális avapritinib-dózist kaptak. A betegek 78,7%-a kapott előzetesen midostaurint, 17,0%-uk kladribint, 14,9%-uk interferon-alfát, 10,6%-uk hidroxikarbamidot és 6,4%-uk azacitidint. A 47 AdvSM-es beteg közül, akik legalább egy előzetes szisztémás kezelésben részesültek és napi egyszeri 200 mg kezdő orális avapritinib-dózist kaptak, harminchétnél (79%) történt egy vagy több dóziscsökkentés a kezelés alatt, 6 hetes dóziscsökkentési medián idővel. A vizsgálati populáció jellemzői a következők voltak: 69 év medián életkor (tartomány: 31–86 év), 70% férfi, 92% fehér bőrű, 0-3 értékű ECOG PS (a betegek 66%-ának, illetve 34%-ának volt 0-1, illetve 2-3 értékű ECOG PS státusza), 89%-nál volt észlelhető KIT D816V mutáció. Az avapritinib-kezelés indítása előtt a csontvelő-hízósejt-infiltrátum medián értéke 70% volt, a szérumtriptázzsint medián értéke 325 ng/ml, a medián KIT D816V mutáns allélfrakció (MAF) pedig 26,2% volt.

A vizsgálatban részt vevő, legalább egy szisztémás kezelésben részesült és naponta egyszeri 200 mg kezdő avapritinib-dózist kapó AdvSM-es betegekben a 12 hónapos utánkövetési medián időtartamra vonatkozó hatásossági eredmények összefoglalása a 7. táblázatban található.

**7. táblázat Hatásossági eredmények előrehaladott szisztémás mastocytosisban szenvedő betegeknél, akik legalább egy korábbi szisztémás kezelést kaptak a PATHFINDER vizsgálat alatt**

Hatásossági paraméter	Összesen	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> módosított IWG-MRT-ECNM alapján, n (%) (95%-os konfidenciaintervallum)</b>	<b>N=47</b> 28 (60) (44,3; 73,6)	<b>N=8</b> 5 (63) (24,5; 91,5)	<b>N=29</b> 19 (66) (45,7; 82,1)	<b>N=10</b> 4 (40) (12,2; 73,8)
<b>Módosított IWG-MRT-ECNM kategória szerinti válasz, n (%)</b>				
<b>CR</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>CRh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>PR</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>CI</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)

Hatásossági paraméter	Összesen	ASM	SM-AHN	MCL
<b>DOR<sup>2</sup> (hónap), medián (95%-os konfidenciaintervallum)</b>	N=28 NR (NE, NE)	N=5 NR (NE, NE)	N=19 NR (NE, NE)	N=4 NR (NE, NE)
<b>DOR ráta a 12. hónapnál, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>DOR ráta a 24. hónapnál, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Válaszidő (hónap), medián (min., max.)</b>	N=28 1,9 (0,5; 12,2)	N=5 2,3 (1,8; 5,5)	N=19 1,9 (0,5; 5,5)	N=4 3,6 (1,7; 12,2)
<b>Idő CR/CRh-ig (hónap), median (min., max.)</b>	N=5 3,7 (1,8; 14,8)	N=2 2,8 (1,8; 3,7)	N=3 5,6 (1,8; 14,8)	N=0 NE

Rövidítések: CI=klínikai javulás; CR=teljes remisszió; CRh=teljes remisszió a perifériás vérkép részleges helyreállításával, DOR=válasz időtartama; NE=nem becsülhető meg; NR=nem elért; ORR=teljes válaszarány; PR=részleges remisszió

<sup>1</sup> A módosított IWG-MRT-ECNM kritériumok szerint az ORR olyan betegeket ölel fel, akik CR-t, CRh-t, PR-t vagy CI-t (CR + CRh + PR+CI) értek el.

<sup>2</sup> Kaplan–Meier-analízis alapján becsült érték

A napi egyszeri 200 mg kezdő avapritinib-dózissal kezelt betegek közül, akik legalább egy korábbi szisztémás kezelésben részesültek, a betegek 83,1%-ánál csökkent a csontvelő-hízósejtek száma  $\geq 50\%$ -ban, ezen betegek 58,5%-ában teljesen eltűntek a csontvelő-hízósejt-aggregátumok; a betegek 88,1%-ánál  $\geq 50\%$ -os szérumbeli triptázszint-csökkenés volt, 49,3%-uknál csökkent  $< 20$  ng/ml szintre a szérumtriptáz; a betegek 68,7%-a esetében  $\geq 50\%$ -os csökkenés állt be a KIT D816V mutáns allélfrakcióban (MAF) a vérben és 60,0%-uk esetében  $\geq 35\%$ -os léptérfogat-csökkenés történt a kiinduláshoz képest.

Egy szupportív, többközpontú, egykarú, nyitott elrendezésű, I. fázisú vizsgálatban, a BLU-285-2101 (EXPLORER) vizsgálatban az ORR a módosított IWG-MRT-ECNM konszenzuskritériumok alapján 73% volt (95%-os konfidenciaintervallum: 39,0; 94,0) 11 AdvSM-es beteg adatai alapján, akik legalább egy szisztémás kezelésben részesültek és napi egyszeri 200 mg kezdeti avapritinib-dózist kaptak.

#### Klínikai vizsgálatok indolens szisztémás mastocytosisban szenvedő betegeknél

Az avapritinib hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, háromrészes vizsgálatban, a BLU-285-2203 (PIONEER) vizsgálatban értékelték, amit olyan közepesen súlyos vagy súlyos tünetekkel járó ISM-ben szenvedő felnőtt betegek körében végeztek, akiknek a betegsége a legjobb szupportív kezeléssel nem volt megfelelően kontrollálható. A 2. részben (pivotális rész) a betegeket két csoportba randomizálták: az egyikben a legjobb szupportív kezelés mellett avapritinibet kaptak az ajánlott napi egyszeri 25 mg-os szájon át szedhető dózisban (141 beteg), a másikkban pedig a legjobb szupportív kezelés mellett placebót kaptak (71 beteg). A vizsgálat randomizált része 24 hétig tartott. A BLU-285-2203 vizsgálat 3. része jelenleg is folyamatban van.

A 2. rész elsődleges végpontja az ISM tünetértékelő kérdőív (ISM-SAF, ISM Symptom Assessment Form) alapján mért teljes tüneti pontszám (TSS, total symptom score) átlagos változása volt a kiindulási értéktől a 24. hétig. Az ISM-SAF a betegek által jelentett eredményt mérő eszköz, ami kifejezetten az ISM-ben szenvedő betegek tüneteinek felmérésére kifejlesztett, 12 tételből álló

kérdőív. Tizenegy ISM-tünet (csontfájdalom, hasi fájdalom, hányinger, foltok, viszketés, kipirulás, fáradtság, szédülés, agyi köd, fejfájás, hasmenés; 0=nincs; 10=az elképzelhető legrosszabb) beteg által jelentett súlyossági pontszámát összeadják a TSS kiszámításához (tartomány: 0–110), a magasabb pontszámok nagyobb tüneti terhet jelentenek. A kérdőív 12. pontja a hasmenéses epizódok számát méri.

A vizsgálatba való bevonáshoz a betegeknek szűréskor 28 vagy annál nagyobb teljes tüneti pontszámot (TSS) kellett elérniük. A bevonás további feltétele volt, hogy a betegnél 1 vagy több kiindulási tünet tekintetében nem sikerült megfelelő tüneti kontrollt elérni legalább 2 tüneti kezeléssel, többek között az alábbiakkal: H1-antihisztaminok, H2-antihisztaminok, protonpumpa-gátlók, leukotrién-gátlók, kromolin-nátrium, kortikoszteroidok vagy omalizumab.

A betegek által jelentett, további kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontok a következők voltak: azoknak az avapritinib-kezelésben részesülő betegeknek az aránya, akik a kiindulási értéktől a 24. hétig a TSS  $\geq 50\%$ -os, illetve  $\geq 30\%$ -os csökkenését érték el a placebohoz képest. A hízósejtterhelés objektív mérőszámait szintén kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpontként jelentették, ide tartozott azon betegek aránya, akiknél a kiindulási értéktől a 24. hétig  $\geq 50\%$ -kal csökkent a szérumtriptázszint, a KIT D816V allélfrakciójának szintje a vérben és a csontvelői hízósejtek száma.

A vizsgálati populáció jellemzői a következők voltak: medián életkor 51 év (tartomány: 18–79 év), 73% nő, 80% fehérbőrű, és 94%-uk KIT D816V mutációval rendelkezett. Kiinduláskor az átlagos TSS 50,93 (tartomány: 12,1–104,4), a szérumtriptázszint mediánértéke 39,20 ng/ml (tartomány: 3,6–501,6 ng/ml), a KIT D816V mutáns allélfrakció mediánértéke 0,32% volt a digitális csepp polimeráz láncreakció (ddPCR, digital-droplet polymerase chain reaction) alapján, a csontvelői hízósejtes infiltráció arányának medián értéke pedig 7% volt.

A betegek többsége (99,5%-a) egyidejűleg a legjobb szupportív kezelésben részesült kiinduláskor (mediánérték 3 terápia). A leggyakrabban alkalmazott terápiák a H1-antihisztaminok (98,1%), a H2-antihisztaminok (66%), a leukotrién-gátlók (34,9%) és a kromolin-nátrium (32,1%) voltak.

Avapritinib-kezelés mellett valamennyi elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos hatásossági végpont tekintetében statisztikailag szignifikáns javulás volt kimutatható a placebohoz képest (az összefoglalást lásd a 8. táblázatban).

**8. táblázat** Az ISM-SAF TSS és a hízósejtterhelés mérőszámainak csökkenése indolens szisztémás mastocytosisban szenvedő betegeknél a PIONEER vizsgálat 24. hetében

Hatásossági paraméter	AYVAKYT (25 mg naponta egyszer) + BSC N=141	Placebo + BSC N=71	Egyoldali p-érték
<b>ISM-SAF TSS</b>			
<b>A TSS átlagos változása</b>			
A kiindulási értékhez viszonyított változás (95%-os CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Különbség a placebohoz viszonyítva (95%-os CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
<b>A TSS <math>\geq 50\%</math>-os csökkenését elérő betegek %-os aránya (95%-os CI)</b>	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005



<b>A TSS <math>\geq 30\%</math>-os csökkenését elérő betegek %-os aránya (95%-os CI)</b>	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>A hízósejtterhelés mérése</b>			
<b>A szérumtriptázszint <math>\geq 50\%</math>-os csökkenését elérő betegek %-os aránya (95%-os CI)</b>	N=141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N=71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	<0,0001
<b>Azon betegek %-os aránya, akiknél a perifériás vér KIT D816V allélfraekciója <math>\geq 50\%</math>-kal csökkent vagy nem mutatható ki (95%-os CI)</b>	N=118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N=63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	<0,0001
<b>A csontvelői hízósejtek <math>\geq 50\%</math>-os csökkenését vagy az aggregátummentességet elérő betegek %-os aránya (95%-os CI)</b>	N=106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N=57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	<0,0001

Rövidítések: BSC=legjobb szupportív kezelés, CI=konfidenciaintervallum, ISM-SAF=indolens szisztémás mastocytosis tünetértékelő kérdőív, TSS=teljes tüneti pontszám.

\* A TSS csökkenése az ISM-SAF úrlapon szereplő egyes tünetek átlagos csökkenésének eredménye.

Az avapritinib hosszú távú hatásosságát a PIONEER vizsgálat nyílt elrendezésű kiterjesztése során 25 mg avapritinibet kapó betegeknek vizsgálják (3. rész). Összesen 201 beteg került át a PIONEER 2. részéből a 3. részbe. A 2. részben avapritinib-kezelésben részesülő betegek továbbra is a TSS javulásáról számoltak be a kezelés körülbelül 48 hetes időtartamáig (3. rész 7. ciklus 1. nap). A TSS átlagosan  $-18,05$  ponttal változott a kiindulási értékhez képest (95%-os CI:  $-21,55$ ;  $-14,56$ ). A 2. részben placebóval kezelt betegek, akik a 3. részben avapritinibet kaptak, a kezelés első 24 hetében (3. rész 7. ciklus 1. nap) a TSS-pontszámuk jelentős további csökkenéséről számoltak be: a TSS-pontszámok teljes átlagos változása a kiindulási értékhez képest  $-19,71$  pont volt (95% -os CI:  $-24,32$ ;  $-15,11$ ), ami magában foglalta a 3. rész kiindulási értékéhez viszonyított további  $10,78$  pontos csökkenést közvetlenül az avapritinibre való átállás előtt.

### Idősek

#### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST*

Azon betegek  $42\%$ -a 65 éves vagy annál idősebb volt, akik az AYVAKYT-et napi egyszeri 300 mg és 400 mg kezdő dózisban kapták a NAVIGATOR vizsgálatban. A fiatalabb betegekkel összehasonlítva összességében nem figyeltek meg különbséget a hatásosság tekintetében. Az avapritinib 75 éves vagy annál idősebb betegeknek történő alkalmazásáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre (8% [38-ból 3 fő]).

#### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis*

A PATHFINDER vizsgálatban AYVAKYT-et 200 mg kezdő dózisban kapó és legalább egy korábbi szisztémás kezelést kapott 47 beteg közül  $64\%$  volt 65 éves vagy annál idősebb, illetve  $21\%$ -uk volt 75 éves vagy annál idősebb. A hatásosság tekintetében a  $\geq 65$  éves és a  $<65$  éves betegek között nem figyeltek meg általános különbségeket.

#### *Indolens szisztémás mastocytosis*

A 141 ISM-beteg közül, akik a PIONEER vizsgálat 2. részében (pivotális rész) AYVAKYT-ot kaptak, 9 beteg (6%) volt 65 éves vagy idősebb, és 1 beteg ( $<1\%$ ) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatba

nem vontak be 84 év feletti betegeket. Összességében nem figyeltek meg jelentős különbségeket a hatásosság tekintetében a 65 éves vagy idősebb és a 65 évesnél fiatalabb betegek között.

### Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az AYVAKYT vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően KIT- vagy PDGFRA-mutációt hordozó, visszaesést mutató/refrakter szolid tumor indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az AYVAKYT vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a mastocytosis indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén az alkalmazási előírás is módosul.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az avapritinib napi egyszeri beadását követően az egyensúlyi állapotot 15 nap alatt érték el.

### *Irreszekábilis vagy metasztatikus GIST (300 mg napi egyszeri dózis)*

Az avapritinib egyszeri és ismételt adagolása után az avapritinib szisztémás expozíciója dózisarányos volt a napi egyszeri 30–400 mg dózistartományban, irreszekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél. Az avapritinib egyensúlyi állapotban mért maximális koncentrációjának ( $C_{max}$ ) mértani átlaga (CV%) és a koncentráció–idő-görbe alatti terület ( $AUC_{0-t}$ ) értéke napi egyszeri 300 mg-os dózis alkalmazása esetén 813 ng/ml (52%), illetve 15 400 h×ng/ml (48%) volt. Ismételt adagolás után az akkumulációs ráta mértani átlaga 3,1 és 4,6 között volt.

### *Előrehaladott szisztémás mastocytosis (200 mg napi egyszeri dózis)*

Az avapritinib egyensúlyi állapotban mért  $C_{max}$ - és AUC-értékei arányosan emelkedtek a napi egyszeri 30 mg és 400 mg közötti dózistartományban AdvSM-ben szenvedő betegeknél. Az avapritinib egyensúlyi állapotban mért  $C_{max}$ - és  $AUC_{0-24}$ -értékeinek mértani átlaga (CV%) napi egyszeri 200 mg dózis mellett 377 ng/ml (62%), illetve 6600 h×ng/ml (54%) volt. Ismételt adagolás (30–400 mg) után az akkumulációs ráta mértani átlaga 2,6 és 5,8 között volt.

### *Indolens szisztémás mastocytosis (25 mg dózis naponta egyszer)*

Az avapritinib  $C_{max}$ -értéke és AUC-értéke arányosan nőtt az ISM-ben szenvedő betegeknél a napi egyszeri 25 mg és napi egyszeri 100 mg közötti dózistartományban. Az avapritinib napi egyszeri 25 mg-os adagolás mellett egyensúlyi állapotban megfigyelt  $C_{max}$ -értékének mértani átlaga (CV%) 70,2 ng/ml (47,8%), az  $AUC_{0-24}$  értékének mértani átlaga pedig 1330 h×ng/ml (49,5%) volt. Az akkumulációs ráta geometriai átlaga az ismételt adagolást követően 3,59 volt.

### Felszívódás

Az avapritinib egyszeri, 25–400 mg-os dózisanak szájon át történő beadását követően a csúcskoncentráció eléréséhez szükséges medián idő ( $T_{max}$ ) 2 és 4 óra között volt az adagolás után. Az abszolút biohasznosulását még nem határozták meg. Az avapritinib GIST-ben és AdvSM-ben szenvedő betegpopulációra becsült átlagos orális biohasznosulási értéke 16%-kal, illetve 47%-kal alacsonyabb volt az ISM-betegek populációjára becsült értékhez képest.

### *Az étkezés hatásai*

Az avapritinib  $C_{max}$  és  $AUC_{inf}$  értékei 59%-kal, illetve 29%-kal emelkedtek egészséges egyénekben nagy zsírtartalmú ételek elfogyasztása után (kb. 909 kalória, 58 gramm szénhidrát, 56 gramm zsír és

43 gramm fehérje) adva az avapritinibet, az éjszakai koplalás utáni  $C_{max}$  és  $AUC_{inf}$  értékekhez viszonyítva.

### Eloszlás

Az avapritinib 98,8%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez *in vitro*, és a kötődés nem függ a koncentrációtól. A vér-plazma-arány 0,95 volt. Az avapritinib populációra becsült látszólagos központi eloszlási térfogata ( $V_c/F$ ) 971 l volt 54 kg-os átlagos sovány testtömegnél. A  $V_c/F$  egyének közötti variabilitása 50,1%.

### Biotranszformáció

*In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az avapritinib oxidatív metabolizmusa túlnyomórészt a CYP3A4 és a CYP3A5 izoenzimeken és kis mértékben a CYP2C9 izoenzimen keresztül történik. A CYP2C9 és a CYP3A relatív hozzájárulása az avapritinib *in vitro* metabolizmusához 15,1%, illetve 84,9% volt. Az M690 glükuronid képződését főleg az UGT1A3 katalizálja.

Az avapritinib körülbelül 310 mg-os (~100  $\mu$ Ci) egyszeri dózist követően [ $^{14}$ C] egészséges alanyok esetén az oxidáció, glükuronidáció, oxidatív deamináció és *N*-dealkilezés voltak az elsődleges metabolikus útvonalak. A változatlan formájú avapritinib (49%) és metabolitjai, az M690 (hidroxiglükuronid; 35%) és az M499 (oxidatív deaminálás; 14%) voltak a fő keringő radioaktív komponensek. Napi egyszeri 300 mg avapritinib szájon át történő beadását követően az M499 konstitutív enantiomerjeinek, a BLU111207-nek és a BLU111208-nak az egyensúlyi állapotban mért AUC-értékei az avapritinib AUC-értékének körülbelül 35%-át, illetve 42%-át teszik ki. Napi egyszeri 25 mg-os dózis mellett a metabolit/anyavegyület-arány 10,3% volt a BLU111207, és 17,5% a BLU111208 metabolit esetében. Az avapritinibhez képest ( $IC_{50}=4$  nM), a BLU111207 ( $IC_{50}=41,8$  nM) és a BLU111208 enantiomerek ( $IC_{50}=12,4$  nM) 10,5-ször, illetve 3,1-szer kevésbé hatásosak voltak a KIT D816V ellen *in vitro*.

*In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy az avapritinib – klinikailag releváns koncentrációkban – a CYP3A4 közvetlen gátlószere és a CYP3A4-gátló hatása időfüggő (lásd 4.5 pont). Az avapritinib klinikailag releváns koncentrációkban, *in vitro* nem gátolta a CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 izoenzimeket.

*In vitro*, klinikailag releváns koncentrációkban, az avapritinib indukálta a CYP3A-t (lásd 4.5 pont). *In vitro* az avapritinib klinikailag releváns koncentrációkban nem indukálta a CYP1A2 és CYP2B6 izoenzimeket.

### Elimináció

GIST-es, AdvSM-es és ISM-es betegekben az AYVAKYT egyszeri dózist követően az avapritinib átlagos plazmaeliminációs felezési ideje 32–57, 20–39, illetve 38–45 óra volt.

Az avapritinib populációra becsült átlagos látszólagos clearance-e ( $CL/F$ ) 16,9 l/h volt. AdvSM-es betegeknél az időfüggő  $CL/F$  a 9. napon 39,4%-ra csökkent a GIST-es és ISM-es betegekhez képest. A  $CL/F$  egyének közötti variabilitása 44,4%.

Az avapritinib körülbelül 310 mg-os (~100  $\mu$ Ci) egyszeri dózist követően [ $^{14}$ C] egészséges alanyok esetén a radioaktív dózis 70%-a a székllettel, 18%-a pedig a vizelettel ürült ki. Az avapritinib változatlan formában, a beadott radioaktív dózis 11%-ának megfelelő mennyiségben a székllettel, 0,23%-ban pedig a vizelettel került kiválasztásra.

### Az avapritinib hatása a transzportfehérjékre

*In vitro*, az avapritinib klinikailag releváns koncentrációban nem szubsztrátja a következőknek: P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K és BSEP.

Az avapritinib a P-gp, a BCRP, a MATE1, a MATE2-K és a BSEP inhibitora *in vitro* (lásd 4.5 pont). *In vitro* az avapritinib nem gátolta az OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 és OCT2 enzimeket klinikailag releváns koncentrációban.

### Gyomorsavcsökkentő hatóanyagok

Klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatokat nem végeztek. Populációs és nem kompartmentes farmakokinetikai elemzések alapján elmondható, hogy a gyomorsavcsökkentő szereknek nincs klinikailag jelentős hatása az avapritinib biohasznosulására.

### Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzések azt mutatják, hogy az életkornak (18–90 év), a testtömegnek (40–156 kg), a nemnek és az albuminkoncentrációnak nincs klinikailag jelentős hatása az avapritinib-expozícióra. A protonpumpa-gátlók (proton pump inhibitors, PPI) egyidejű alkalmazásának hatása a biológiai hasznosíthatóságra (F) és a sovány testtömeg hatása a látszólagos központi eloszlási térfogatra ( $V_c/F$ ) az a két statisztikailag jelentős kovariáns, amelyek az avapritinib-expozícióra kiható tényezőként kerültek azonosításra. A testtömeg alapján a sovány kategóriába (30–80 kg) tartozás mérsékelt hatást gyakorolt a  $C_{max}$ -értékre egyensúlyi állapotban (+/- 5%), míg a PPI-k egyidejű alkalmazása az AUC és a  $C_{max}$  ~19%-os csökkenését okozta. Az expozícióra gyakorolt ezen kismértékű hatások a PK-variabilitás (CV: >40%) fényében klinikailag nem jelentősek, és nem várható, hogy a hatásosságot vagy a biztonságosságot befolyásolják. Nem állapították meg a faji hovatarozásból eredő jelentős hatást az avapritinib farmakokinetikájára, habár a feketebőrű (N=27) és az ázsiai (N=26) alanyok alacsony száma korlátozza a rassz alapján levonható következtetéseket.

### Májkárosodás

Mivel a máj általi elimináció az avapritinib egyik fő kiválasztási útja, a májkárosodás megnövekedett avapritinib-koncentrációt eredményezhet a plazmában. Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az avapritinib-expozíció hasonló volt 72 enyhe májkárosodásban szenvedő beteg (az összbilirubin a normálérték felső határán [*upper limit of normal*, ULN] belül volt, a GOT pedig meghaladta az ULN-t, vagy az összbilirubin >1-1,5-szerese volt a felső határértéknek, bármekkora GOT-érték mellett), 13 közepes fokú májkárosodásban szenvedő beteg (az összbilirubin >1,5–3,0-szorosa az ULN-értéknek, bármekkora GOT-érték mellett), és 402 normál májműködésű beteg (összbilirubin és GOT az ULN-értéken belül) esetén. A súlyos májkárosodásnak az avapritinib farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelő klinikai vizsgálatban egyszeri per os 100 mg dózisú avapritinib alkalmazása után egészséges, normal májfunkciójú alanyokkal összehasonlítva az átlagos szabad AUC 61%-kal magasabb volt a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C osztály). A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél alacsonyabb kezdő dózis alkalmazása javasolt (lásd 4.2 pont).

### Vesekárosodás

Egy populációs farmakokinetikai elemzés alapján az avapritinib-expozíció hasonló volt 136 enyhe vesekárosodásban szenvedő (CLcr 60–89 ml/perc), 52 közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (CLcr 30–59 ml/perc) és 298 normál veseműködésű (CLcr  $\geq$ 90 ml/perc) beteg esetén, ami arra enged következtetni, hogy enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására. Az avapritinib farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban (CLcr 15–29 ml/perc) vagy végstádiumú vesebetegségben (CLcr <15 ml/perc) szenvedő betegek esetén nem vizsgálták.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

### Ismételt adagolású toxikológiai vizsgálatok

Kutyáknál a napi 15 mg/ttkg-ot meghaladó vagy azzal egyenlő dózisok mellett (ami a napi egyszeri 25 mg, 200 mg, illetve 300 mg dózis esetében tapasztalt, AUC alapján meghatározott humán expozíció körülbelül 9,0-szerese, 1,8-szorosa, illetve 0,8-szerese) agyi és gerincvelői vérzés fordult elő. Szintén kutyáknál a napi 7,5 mg/ttkg-nál nagyobb vagy azzal egyenlő dózisok mellett (ami a napi egyszeri 25 mg, 200 mg, illetve 300 mg klinikai dózis esetében tapasztalt, AUC alapján meghatározott

humán expozíció körülbelül 4,7-szerese, 1,0-szerese, illetve 0,4-szerese) plexus choroideus ödéma alakult ki az agyban. A patkányok görcsrohamokat mutattak, ami a napi egyszeri 25 mg-os, 200 mg-os és 300 mg-os klinikai dózis esetében tapasztalt expozíciónál  $\geq 96$ -szor, 12-szer, illetve  $\geq 8$ -szor magasabb szisztémás expozíciók mellett kialakuló Nav 1.2-gátlás lehetséges következménye.

Egy patkányokon végzett, 6 hónapig tartó, ismétlődő dózisu toxikológiai vizsgálatban 3 mg/ttkg/nap vagy annál nagyobb dózisszintek mellett a patkányoknál az ovarium sárgatestjeinek vérzéses és cisztás degenerációja, valamint hüvelyi nyálkásodás alakult ki a 25 mg, 200 mg, illetve 300 mg dózis mellett, AUC alapján meghatározott humán expozíció 15-szörösének, 3-szörösének és 1,3-szeresének megfelelő humán expozíciós határértékekkel. Egy kutyákon végzett, 9 hónapig tartó, ismétlődő dózisu toxikológiai vizsgálatban a napi 5 mg/ttkg-os legnagyobb vizsgált dózis mellett (ami a 25 mg, 200 mg, illetve 300 mg dózis esetében tapasztalt humán expozíció [AUC] 5,7-szerese, 1,2-szerese, illetve  $< 1$ -szerese) hypospermatogenesisist figyeltek meg (4 hím közül 3-nál).

#### Genotoxicitás/karcinogenitás

Az avapritinib nem volt mutagén *in vitro* a baktériumok reverz mutációs vizsgálatában (Ames-teszt). Pozitív volt az *in vitro* kromoszóma-aberrációs teszt eredménye tenyésztett humán perifériás vér limfocitákon, de negatívak voltak a patkányokban mind a csontvelő mikronukleusz-teszt, mind a kromoszómakárosodás májbeli üstökös vizsgálatainak eredményei, tehát összességében nem volt genotoxikus. Az avapritinib karcinogén potenciálját egy 6 hónapig tartó transzgenikus egér vizsgálatban értékelték, ahol 10 és 20 mg/ttkg/nap dózisok esetében nagyobb gyakorisággal észlelték a thymuskéreg sejtállományának csökkenését. Az avapritinib egy hosszú távú karcinogenitási vizsgálata folyamatban van.

#### A szaporodásra és fejlődésre ható toxicitás

A hím és a nőstény kombinált termékenységi és korai embrionális dedikált fejlődési vizsgálatát patkányokon végezték, orálisan adott 3, 10 és 30 mg/ttkg/nap avapritinib-dózissal hím, illetve 3, 10 és 20 mg/ttkg/nap dózissal nőstény egyedeknél. A férfi vagy a női termékenységre gyakorolt közvetlen hatást nem észleltek az ebben a vizsgálatban tesztelt (a 25 mg melletti humán expozíció [AUC] 100,8-szeresének, illetve 62,6-szeresének, a 200 mg melletti humán expozíció [AUC] 20,3-szeresének, illetve 9,5-szeresének, és a 300 mg melletti humán expozíció [AUC] 8,7-szeresének, illetve 4,1-szeresének megfelelő) legmagasabb dózisszintek mellett.

Az avapritinib patkányok magfolyadékában a humán plazmában 25 mg-os dózis mellett talált koncentráció legfeljebb 0,1 -szeresének megfelelő koncentrációban oszlott el. Nőtt a beültetés előtti vesztesség és a korai reszorpciós arány a 25 mg-os, 200 mg-os, illetve 300 mg-os klinikai dózisok melletti humán expozíció (AUC) 15-szörösének, 3-szörösének és 1,3-szeresének megfelelő expozíciós határérték mellett. Csökkent spermiumtermelődést és a heretömeg relatív csökkenését figyelték meg hím patkányokban a 25 mg-os, 200 mg-os és 300 mg-os humán dózisok 7-szeresének és 30-szörösének, 1-szeresének és 5-szörösének, illetve 0,6-szeresének és 3-szörösének megfelelő expozíció mellett.

Egy patkányokon végzett embrionális-magzati fejlődési toxicitási vizsgálatban az avapritinib embriotoxikus és teratogén hatásokat mutatott (a magzati testtömeg és életképesség csökkent, valamint a zsigeri és a csontváz-rendellenességek fokozódtak). Az avapritinib szájon át történő alkalmazása az organogenezis időszakában teratogén és embriotoxikus hatású volt patkányokban a 25 mg, a 200 mg, illetve a 300 mg dózis esetében tapasztalt humán expozíció (AUC) körülbelül 31,4-szeresének, 6,3-szeresének, illetve 2,7-szeresének megfelelő expozíció esetében.

#### Fototoxicitási vizsgálatok

Egy *in vitro*, 3T3 egér fibroblasztokon végzett fototoxicitási vizsgálat, valamint egy pigmentált patkányokon végzett fototoxicitási vizsgálat kimutatta, hogy az avapritinib enyhe fototoxicitási potenciállal rendelkezik.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

*Tabletta mag*

Mikrokristályos cellulóz

Kopovidon

Kroszkarmellóz-nátrium

Magnézium-sztearát

*Tabletta bevonat*

Talkum

Makrogol 3350

Poli(vinil-alkohol)

Titán-dioxid (E171)

*Jelölőfesték (csak 100 mg-os, 200 mg-os és 300 mg-os filmtablettáknál)*

Sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban

Brilliantkék FCF (E133)

Titán-dioxid (E171)

Fekete vas-oxid (E172)

Propilénglikol

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

4 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén (HDPE) tartály indukciós zárófoliával (a hátoldalán hőindukciós cellulózfoliával) ellátott gyermekbiztonsági zárókupakkal (polipropilén) és nedvességmegkötő anyagot tartalmazó tartállyal.

Mindegyik doboz egy tartályt tartalmaz 30 filmtablettával.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amszterdam

Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

AYVAKYT 25 mg filmtabletta  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmtabletta  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmtabletta  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmtabletta  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmtabletta  
EU/1/20/1473/003

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2020. szeptember 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. július 24.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**



## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

Frissített kockázatkezelési tervet kell benyújtani a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a farmakovigilanciára vagy kockázatminimalizálására irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT  
KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBA  
HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
Az avapritinib biztonságosságának és hatásosságának további megerősítése érdekében PDGFRA D842V mutációt hordozó, irrezekábilis vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésében, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania egy megfigyeléses biztonságossági és hatásossági vizsgálat eredményeit, amelyet irrezekábilis vagy metasztatikus, PDGFRA D842V-mutáns GIST-ben szenvedő felnőtt betegek körében végeznek.	Q1 2027

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## A. CÍMKESZÖVEG

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **25 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 25 mg filmtabletta  
avapritinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AYVAKYT 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE – 25 MG-OS FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 25 mg filmtabletta  
avapritinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **50 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 50 mg filmtabletta  
avapritinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AYVAKYT 50 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE – 50 MG-OS FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 50 mg filmtabletta  
avapritinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK****10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **100 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 100 mg filmtabletta  
avapritinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AYVAKYT 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE – 100 MG-OS FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 100 mg filmtabletta  
avapritinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **200 MG-OS FILMTABLETTÁK DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 200 mg filmtabletta  
avapritinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AYVAKYT 200 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE – 200 MG-OS FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 200 mg filmtabletta  
avapritinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **300 MG-OS FILMTABLETTA DOBOZA**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 300 mg filmtabletta  
avapritinib

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AYVAKYT 300 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****TARTÁLY CÍMKE – 300 MG-OS FILMTABLETTA****1. A GYÓGYSZER NEVE**

AYVAKYT 300 mg filmtabletta  
avapritinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Filmtabletta  
30 db filmtabletta

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.  
Ne nyelje le az üvegben található nedvességmegkötő anyagot.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/20/1473/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz:

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### AYVAKYT 25 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Az AYVAKYT agresszív szisztémás masztocitózis (aggressive systemic mastocytosis, ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN), vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál felnőtteknél, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezek a betegségek, amelyek során a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különféle szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt még a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza.

Az ASM, az SM-AHN és az MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózissnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

Az AYVAKYT tüneti kezeléssel nem megfelelően kontrollált, közepesen súlyos és súlyos tünetekkel járó indolens szisztémás masztocitózisban (ISM) szenvedő felnőttek kezelésére is szolgál. Ez egy olyan rendellenesség, amelyben a szervezetben sok kóros hízósejt van. A hízósejtek az allergiás reakciókért felelős fehérvérsejtek. Ezek a sejtek a test bármely szövetében jelen lehetnek, de a bőrben, a belekben és a csontvelőben gyakran megtalálhatók. Ezek a kóros hízósejtek olyan tüneteket okozhatnak, mint például a súlyos allergiás reakciók, a hasmenés, a kiütések és a gondolkodási nehézség.

## Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. Az AdvSM-ben és ISM-ben szenvedő betegek hízósejtjeiben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében részt vevő, meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

### Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során;
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma;**
- **ha olyan gyógyszert szed, ami a vérrögképződés megakadályozása érdekében hígítja a vért, mint például a varfarin vagy a fenpropukumon.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önönél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés az AdvSM-ben szenvedő betegeknél **fokozhatja a vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben vagy a belekben. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavara, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához vezethet (súlyos folyadékfelhalmozódás alakulhat ki az AdvSM-ben szenvedő betegeknél).
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**, ha Ön AdvSM-ben szenved. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni, és testtömegét is megméri rendszeresen, ha Ön AdvSM-ben szenved.

További információkért lásd a 4. pontot.

### **Gyermekek és serdülők**

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

### **Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

### **Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvásproblémák kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- sziirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

### **Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevelet inni vagy grépfrútot enni.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a

magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 6 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legalább 2 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

#### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

#### Termékenység

Az AYVAKYT termékenységi problémákat okozhat férfiaknál és nőknél. Beszéljen orvosával, ha ez aggodalomra ad okot.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

#### **Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?**

Az ajánlott AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

#### **Kezelés AdvSM esetén**

Az ajánlott adag 200 mg, szájon át, naponta egyszer bevéve.

#### **Kezelés ISM esetén**

Az ajánlott adag 25 mg, szájon át, naponta egyszer bevéve.

Ha Ön májbetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagú AYVAKYT-tal kezdheti a kezelést.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le, éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

#### **Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

#### **Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et**

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **A legsúlyosabb mellékhatások AdvSM-ben szenvedő betegeknél**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli** (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álomosság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

#### **Egyéb mellékhatások AdvSM-ben szenvedő betegeknél a következők lehetnek:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy;
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások);
- hasmenés;
- hányinger, öklendezés és hányás;
- a hajszín megváltozása;
- kiütések;
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület duzzanata);
- fáradtság
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevézésekkel vagy vérzéssel társulva;
- vörösvértestek csökkenését (vérszegénység) és fehérvérsejtek csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás;
- szédülés;
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban;
- vérzés az agyban;
- fokozott könnyképződés;
- orrvérzés;
- légszomj;
- gyomorégés;
- fokozott folyadék képződés a hasüregben;
- szem-, ajak-, száj-, bőrszárazság;
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság);
- alhasi (hasi) fájdalom;

- gyomor- és bélrendszeri vérzés;
- viszketés;
- hajhullás;
- fájdalom;
- testtömeg-növekedés;
- a szív elektromos aktivitásának változásai;
- bevérzés;
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül;
- vörös vagy viszkető bőr;
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények.

**Az ISM-ben szenvedő betegeknel előforduló mellékhatások között szerepelhetnek a következők:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- a karok és lábak duzzanata.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- elalvási nehézségek (álmatlanság);
- kipirulás;
- vörös vagy viszkető bőr;
- az arc duzzanata;
- a csontokra gyakorolt hatást igazoló vérvizsgálat (emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben).

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az AYVAKYT?**

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 25 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
  - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).

### **Milyen az AYVAKYT külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az AYVAKYT 25 mg filmtabletta kerek, fehér, 5 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „25” mélynyomású felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### AYVAKYT 50 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Ez a gyógyszer felnőttkori agresszív szisztémás masztocitózis (aggressive systemic mastocytosis, ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN), vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezek a betegségek, amelyek során a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különböző szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt megél a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza.

Az ASM, az SM-AHN és az MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózisnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

##### Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérvérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. A daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében résztvevő meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

### Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során;
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma;**
- **ha olyan gyógyszert szed, ami a vérrögképződés megakadályozása érdekében hígítja a vért, mint például a varfarin vagy a fenpropukumon.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önnél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben, a vastagbélben, vagy a belekben, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavara, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

### Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél ne adja ezt a gyógyszert.

## **Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

### **Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvásproblémák kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- sziirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

### **Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevet inni vagy grépfrútot enni.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 6 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés

alatt és a kezelés befejezése után még legalább 2 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

#### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

#### Termékenység

Az AYVAKYT termékenységi problémákat okozhat férfiaknál és nőknél. Beszéljen orvosával, ha ez aggodalomra ad okot.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

#### **Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?**

Az ajánlott AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit?

#### **Kezelés AdvSM esetén**

Az ajánlott adag 200 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Ha Ön májbetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagú AYVAKYT-tal kezdheti a kezelést.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le, éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

#### **Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

#### **Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et**

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **A legsúlyosabb mellékhatások**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):**

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmoság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

##### **Egyéb mellékhatások lehetnek:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy;
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások);
- hasmenés;
- hányinger, öklendezés és hányás;
- a hajszín megváltozása;
- kiütések;
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület duzzanata);
- fáradtság;
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevérzésekkel vagy vérzéssel társulva;
- vörösvértestek csökkenését (vérszegénység) és fehérvérsejtek csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás;
- szédülés;
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban;
- vérzés az agyban;
- fokozott könnyképződés;
- orrvérzés;
- légszomj;
- gyomorégés;
- fokozott folyadékképződés a hasüregben;
- szem-, ajak-, száj-, bőrszárazság;
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság);
- alhasi (hasi) fájdalom;
- gyomor- és bélrendszeri vérzés;
- viszketés;
- hajhullás;
- fájdalom;
- testtömeg-növekedés;
- a szív elektromos aktivitásának változásai;
- bevérzés;
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül;
- vörös vagy viszkető bőr;
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az AYVAKYT?**

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 50 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
  - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).

### **Milyen az AYVAKYT külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az AYVAKYT 50 mg filmtabletta kerek, fehér, 6 mm átmérőjű tablettá, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „50” mélynyomású felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amszterdam

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### AYVAKYT 100 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Az AYVAKYT felnőttekben használatos a következő betegségek kezelésére:

- Ezt a gyógyszert egy felnőttkori emésztőrendszeri daganat, a gasztrointesztinális sztrómátumor (GIST) elnevezésű betegség kezelésére alkalmazzák, ha az műtéttel nem kezelhető (irreszekábilis) vagy a test más részeire áttért (metasztatikus, áttétet adó), valamint specifikus mutációt (D842V) tartalmaz a vérlemezke eredetű növekedési faktor alfa (PDGFRA) proteinkináz génjében.
- Ez a gyógyszer a felnőttkori agresszív, szisztémás masztocitózis (ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezekben a betegségekben a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különféle szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt még a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza. Az ASM, az SM-AHN és a MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózisnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.



## Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. Az AdvSM betegeknél a hízósejt vagy a daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek ezeknek a sejteknek, vagy a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében résztvevő meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

### Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során;
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma;**
- **ha olyan gyógyszert szed, ami a vérrögképződés megakadályozása érdekében hígítja a vért, mint például a varfarin vagy a fenpropukonon.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önnél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben vagy a belekben. GIST-ben szenvedő betegeknél az avapritinib vérzést okozhat a májban, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérzési problémái voltak vagy vannak. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavara, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

### **Gyermekek és serdülők**

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

### **Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

### **Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvási rendellenességek kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- sziirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

### **Az AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevelet inni vagy grépfrútot enni.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a

magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 6 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legalább 2 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

#### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

#### Termékenység

Az AYVAKYT termékenységi problémákat okozhat férfiaknál és nőknél. Beszéljen orvosával, ha ez aggodalomra ad okot.

#### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

#### **Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

### **3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

#### **Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?**

Az ajánlott AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

#### **Kezelés GIST esetén**

Az ajánlott adag 300 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

#### **Kezelés AdvSM esetén**

Az ajánlott adag 200 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Ha Ön májbetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagú AYVAKYT-tal kezdheti a kezelést.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le, éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

#### **Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

#### **Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et**

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **A legsúlyosabb mellékhatások**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli** (lásd még a 2. pontot):

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álomosság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

#### **Egyéb mellékhatások lehetnek:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy;
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások);
- hasmenés;
- hányinger, öklendezés és hányás;
- a hajszín megváltozása;
- kiütések;
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület duzzanata);
- fáradtság;
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevérzésekkel vagy vérzéssel társulva;
- vörösvértestek csökkenését (vérszegénység) és fehérvérsejtek csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás;
- szédülés;
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban;
- vérzés az agyban;
- fokozott könnyképződés;
- orrvérzés;
- légszomj;
- gyomorégés;
- fokozott folyadék képződés a hasüregben;
- szem-, ajak-, száj-, bőrszárazság;
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság);
- alhasi (hasi) fájdalom;

- gyomor- és bélrendszeri vérzés;
- viszketés;
- hajhullás;
- fájdalom;
- testtömeg-növekedés;
- a szív elektromos aktivitásának változásai;
- bevérzés;
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül;
- vörös vagy viszkető bőr;
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az AYVAKYT?**

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 100 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - A tablettamag mag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
  - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).
  - A jelölőfesték a következőket tartalmazza: sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban, Brilliant blue FCF (E133), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

### **Milyen az AYVAKYT külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az AYVAKYT 100 mg filmtabletta kerek, fehér, 9 mm átmérőjű tabletták, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „100” nyomtatott felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amszterdam  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### AYVAKYT 200 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Az AYVAKYT felnőttekben használatos a következő betegségek kezelésére:

- Ezt a gyógyszert egy felnőttkori emésztőrendszeri daganat, a gasztrointesztinális sztrómaturor (GIST) elnevezésű betegség kezelésére alkalmazzák, ha az műtéttel nem kezelhető (irreszekábilis) vagy a test más részeire áttért (metasztatikus, áttétet adó), valamint specifikus mutációt (D842V) tartalmaz a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) proteinkináz génjében.
- Ez a gyógyszer a felnőttkori agresszív, szisztémás masztocitózis (ASM), szisztémás masztocitózis, amelyhez hematológiai daganatos betegség társul (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (mast cell leukaemia, MCL) elnevezésű betegségek kezelésére szolgál, legalább egy szisztémás kezelés után. Ezekben a betegségekben a szervezet túlságosan sok hízósejtet – egyfajta fehérvérsejtet – termel. A tünetek akkor jelentkeznek, amikor túl nagy számú hízósejt kerül be a szervezet különféle szerveibe, úgymint a csontvelőbe, a májba vagy a lépbe. Ezek a hízósejtek ugyanakkor olyan anyagokat bocsátanak ki, mint a hisztamin. Ez különféle általános tüneteket okoz, amelyeket egyrészt megél a beteg, másrészt az érintett szervek károsodását okozza.

Az ASM, az SM-AHN és a MCL betegségeket együtt előrehaladott szisztémás masztocitózisnak (advanced systemic mastocytosis, AdvSM) nevezzük.

### Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT a szervezetben található fehérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását gátolja. Az AdvSM-ben szenvedő betegeknél a hízósejtekben vagy a daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek ezeknek a sejteknek vagy a daganatos sejteknek a növekedésében és terjedésében részt vevő meghatározott kinázok előállításában vesznek részt.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

### Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során;
- **ha alacsony a vérlemezkeszáma;**
- **ha olyan gyógyszert szed, amely a vérrögképződés megakadályozása érdekében hígítja a vért, mint például a varfarin vagy a fenpropukumon.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önnél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést. AdvSM-ben szenvedő betegeknél a kezelőorvos értékeli a vérlemezkeszámot a kezelés elkezdése előtt és szükség szerint monitorozza az avapritinib-kezelés közben is.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben vagy a belekben. GIST-ben szenvedő betegeknél az avapritinib vérzést okozhat a májban, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriavesztés, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.



Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

### **Gyermekek és serdülők**

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknek ne adja ezt a gyógyszert.

### **Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

### **Az AYVAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itraconazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák;
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvászavarok kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- sziirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

### **AYVAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Az AYVAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevelet inni vagy grépfrútot enni.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

### Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYVAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 6 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legalább 2 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.

### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

### Termékenység

Az AYVAKYT termékenységi problémákat okozhat férfiaknál és nőknél. Beszéljen orvosával, ha ez aggodalomra ad okot.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

### **Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?**

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?**

Az ajánlott AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnel javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

### **Kezelés GIST esetén**

Az ajánlott adag 300 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

### **Kezelés AdvSM esetén**

Az ajánlott adag 200 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Ha Ön májbetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagú AYVAKYT-tal kezdheti a kezelést.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le, éhgyomorra. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

#### **Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

#### **Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et**

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

#### **A súlyosabb mellékhatások**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):**

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álomosság, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

#### **Egyéb mellékhatások lehetnek:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy;
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások);
- hasmenés;
- hányinger, öklendezés és hányás;
- a hajszín megváltozása;
- kiütések;
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület duzzanata);
- fáradtság;
- a vérlemezkeszám csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények, gyakran könnyen történő bevérzésekkel vagy vérzéssel társulva;
- vörösvértestek csökkenését (vérszegénység) és fehérvérsejtek csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- fejfájás;
- szédülés;
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábokban;
- vérzés az agyban;
- fokozott könnyképződés;
- orrvérzés;
- légszomj;
- gyomorégés;

- fokozott folyadékkepződés a hasüregben;
- szem-, ajak-, száj-, bőrszárazság;
- székrekedés, szélszorulás (bélgázosság);
- alhasi (hasi) fájdalom;
- gyomor- és bélrendszeri vérzés;
- viszketés;
- hajhullás;
- fájdalom;
- testtömeg-növekedés;
- a szív elektromos aktivitásának változásai;
- bevérzés;
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- folyadékgyülem a szív körül;
- vörös vagy viszkető bőr;
- károsodott vesefunkciót mutató vérvizsgálati eredmények.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az AYVAKYT?**

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 200 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
  - A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
  - A tablettá bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).
  - A jelölőfesték a következőket tartalmazza: sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban, Brilliant blue FCF (E133), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

**Milyen az AYVAKYT külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az AYVAKYT 200 mg filmtabletta, ovális, fehér, 16 mm hosszúságú és 8 mm széles tablettá, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „200” nyomtatott felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**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 (Hollandia) B.V., NL

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### AYVAKYT 300 mg filmtabletta avapritinib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Milyen típusú gyógyszer az AYVAKYT?

Az AYVAKYT avapritinib tartalmazó gyógyszer.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható az AYVAKYT?

Ezt a gyógyszert egy felnőttkori emésztőrendszeri daganat, a gasztrointesztinális sztróma-tumor (GIST) elnevezésű betegség kezelésére alkalmazzák, ha az műtéttel nem kezelhető (irreszekábilis) vagy a test más részeire áttért (metasztatikus, áttétet adó), valamint specifikus mutációt (D842V) tartalmaz a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) proteinkináz génjében.

##### Hogyan működik az AYVAKYT?

Az AYVAKYT leállítja a szervezetben található fehérjék egy csoportjának, az úgynevezett kinázoknak az aktivitását. A daganatot alkotó sejtekben általában változások (mutációk) lépnek fel azokban a génekben, amelyek a daganatos sejtek növekedésében és terjedésében résztvevő, meghatározott kinázok előállításában vesznek részt. Ez a gyógyszer olyan GIST kezelésére szolgál, amelyben a vérlemezke eredetű növekedési faktor receptor alfa (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) elnevezésű kináz előállításáért felelős gén specifikus mutációja (D842V) van jelen.

Ha tudni szeretné, hogy az AYVAKYT hogyan fejti ki a hatását, vagy hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 2. Tudnivalók az AYVAKYT szedése előtt

### Ne szedje az AYVAKYT-et:

- ha allergiás az avapritinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az AYVAKYT szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- **ha érrendszeri aneurizmája** (az ér falának kidudorodásával és meggyengülésével járó betegség) vagy **agyvérzése volt** az elmúlt év során;
- **ha olyan gyógyszert szed, amely a vérrögzéződés megakadályozása érdekében hígítja a vért, mint például a varfarin vagy a fenpropakumon.**

A gyógyszer fokozott elővigyázatossággal alkalmazandó:

- A következő tünetek léphetnek fel Önnél, mint például **súlyos fejfájás, látásproblémák, súlyos álmoság vagy a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei)**. Ha ezek előfordulnak, azonnal forduljon kezelőorvosához, és ideiglenesen hagyja abba a kezelést.
- Az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés **fokozhatja vérzések kockázatát**. Az avapritinib vérzést okozhat az emésztőrendszerben, például a gyomorban, a végbélben, vagy a belekben. GIST-ben szenvedő betegekben vérzést okozhat a májban, valamint a daganat vérzését is okozhatja. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha véralvadási problémái voltak vagy vannak. Mielőtt elkezdené az avapritinib alkalmazását, orvosa vérvizsgálatot rendelhet el. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket tapasztalja: véres vagy fekete, szurokszerű széklet, gyomorfájdalom, vér felköhögése/vérhányás.
- Kialakulhat továbbá **memóriazavara, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei)**. Az avapritinib néha megváltoztathatja a gondolkodásmódját és azt, hogy hogyan emlékszik dolgokra. Forduljon kezelőorvosához, ha ezeket a tüneteket tapasztalja, vagy ha egy családtagja, az Önt gondozó személy vagy valaki, aki ismeri Önt, észreveszi, hogy kezd feledékennyé vagy zavarttá válni.
- Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés során azonnal közölje kezelőorvosával, **ha nagyon gyors testtömeggyarapodást tapasztal, arcán vagy végtagjain duzzanat alakul ki, nehézlégzése van vagy fullad**. Ez a gyógyszer a szervezet vízvisszatartásához (súlyos folyadékfelhalmozódáshoz) vezethet.
- Az avapritinib **szívritmuszavart** okozhat. Kezelőorvosa az avapritinib-kezelés során ezeknek a problémáknak a kivizsgálása céljából különböző vizsgálatokat végezhet el. Mondja el kezelőorvosának, ha szédül, úgy érzi, hogy mindjárt elájul vagy rendellenes szívverést tapasztal ezen gyógyszer szedése során.
- Elképzelhető, hogy **súlyos gyomor- és bélproblémái alakulnak ki (hasmenés, hányinger és hányás)**. Ha ezeket a tüneteket tapasztalja, azonnal kérjen orvosi segítséget.
- **Érzékenyebb lehet a napsugárzásra** ezen gyógyszer szedése során. Fontos, hogy elfedje a napfénynek kitett bőrfelületeket, és használjon magas faktorszámú (SPF) fényvédő krémet.

Az avapritinib szedése során kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat fog kérni és testtömegét is rendszeresen mérni fogják.

További információkért lásd a 4. pontot.

### Gyermekek és serdülők

Az AYVAKYT-et nem vizsgálták 18 évesnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél. 18 évnél fiatalabb serdülőknél és gyermekeknél ne adja ezt a gyógyszert.

### Egyéb gyógyszerek és az AYVAKYT

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Az AYVAKYT befolyásolhatja más gyógyszerek hatását, és bizonyos egyéb gyógyszerek befolyásolhatják ennek a gyógyszernek a hatását.

**Az AYWAKYT alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét szedi:**

A következő gyógyszerek képesek fokozni az avapritinib hatásait, és fokozhatják a mellékhatásait:

- boceprevir – hepatitis C-fertőzés kezelésére alkalmazzák;
- kobicisztát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, szakinavir – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- klaritromicin, eritromicin, telitromicin – baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, vorikonazol – súlyos gombás fertőzések kezelésére alkalmazzák;
- konivaptán – a vér alacsony nátriumszintjének (hiponatrémia) kezelésére alkalmazzák.

A következő gyógyszerek csökkenteni képesek az avapritinib hatásait:

- rifampicin – tuberkulózis (tüdőgümőkór, tbc) és néhány egyéb baktériumfertőzés kezelésére alkalmazzák;
- karbamazepin, fenitoin, foszfenitoin, primidon, fenobarbitál – epilepszia kezelésére alkalmazzák;
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) – hangulatzavar kezelésére alkalmazott gyógynövény;
- bozentán – magas vérnyomás kezelésére alkalmazzák
- efavirenz és etravirin – HIV-fertőzések/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- modafinil – alvásproblémák kezelésére alkalmazzák;
- dabrafenib – bizonyos daganatok kezelésére alkalmazzák;
- nafcillin – bizonyos baktériumfertőzések kezelésére alkalmazzák;
- dexametazon – a gyulladás csökkentésére alkalmazzák.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a következő gyógyszerek hatásosságát, vagy fokozhatja azok mellékhatásait:

- alfentanil – a fájdalom kezelésére alkalmazzák műtétek és sebészeti beavatkozások során;
- atazanavir – HIV-fertőzés/AIDS kezelésére alkalmazzák;
- midazolám – érzéstelenítőként, nyugtatóként vagy szorongás csökkentésére alkalmazzák;
- szimvasztatin – magas koleszterinszint kezelésére alkalmazzák;
- szirolimusz, takrolimusz – a szervkilökődés megelőzésére alkalmazzák szervátültetést követően.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, kérjen tanácsot kezelőorvosától vagy gyógyszerésztől.

**Az AYWAKYT egyidejű alkalmazása étellel és itallal**

Az AYWAKYT-kezelés alatt nem szabad grépfrütlevet inni vagy grépfrútot enni.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása nem javasolt terhesség alatt, kivéve ha feltétlenül szükséges. Kerülje el a teherbeesést az ezzel a gyógyszerrel történő kezelés ideje alatt, mivel az károsíthatja a magzatot. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel az AYWAKYT terhesség alatti szedésének lehetséges kockázatait.

A gyógyszerrel történő kezelés megkezdése előtt kezelőorvosa ellenőrizheti, hogy terhes-e.

A fogamzóképes nőknek a kezelés során és a kezelés befejezése után még legalább 6 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a kezelés alatt és a kezelés befejezése után még legalább 2 hétig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Beszéljen kezelőorvosával azokról a hatékony fogamzásgátló módszerekről, amelyek az Ön számára megfelelőek lehetnek.



### Szoptatás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha jelenleg szoptat vagy úgy tervezi, hogy szoptatni fog. Nem ismert, hogy az AYVAKYT bekerül-e az anyatejbe. Ezzel a gyógyszerrel történő kezelés alatt és az utolsó adagot követő legalább 2 hétig nem szabad szoptatnia. Beszéljen kezelőorvosával arról, hogy ebben az időszakban mi a legmegfelelőbb módja gyermeke táplálásának.

### Termékenység

Az AYVAKYT termékenységi problémákat okozhat férfiaknál és nőknél. Beszéljen orvosával, ha ez aggodalomra ad okot.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az AYVAKYT olyan tüneteket okozhat, amelyek befolyásolják koncentrációs és reakcióképességét (lásd 4. pont). Ezért az AYVAKYT befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha ezeket a mellékhatásokat tapasztalja, különösen elővigyázatosnak kell lennie, ha autót vezet vagy gépekkel dolgozik.

### **Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

## **3. Hogyan kell szedni az AYVAKYT-et?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### **Milyen hatóanyagtartalmú AYVAKYT-et vegyen be?**

Az ajánlott AYVAKYT adag a betegség súlyosságától függ – lásd az alábbiakban.

Az AYVAKYT különféle hatóanyagtartalmú tabletták formájában áll rendelkezésre. A hatóanyagtartalom 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg, vagy 300 mg lehet. A kezelőorvosa fogja önnek javasolni, hogy milyen hatóanyagtartalmú tablettát szedjen és mennyit.

### **Kezelés GIST esetén**

Az ajánlott adag 300 mg, szájon át naponta egyszer bevéve.

Ha Ön májbetegségben szenved, kezelőorvosa alacsonyabb adagú AYVAKYT-tal kezdheti a kezelést.

Mellékhatások megjelenése esetén kezelőorvosa megváltoztathatja az adagot, ideiglenesen vagy véglegesen le is állíthatja a kezelést. Ne változtassa meg az adagot, és ne hagyja abba az AYVAKYT szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Az AYVAKYT tablettát egészben, egy pohár vízzel nyelje le éhgyomorral. Az AYVAKYT bevétele előtt legalább 2 óráig, és utána legalább 1 óráig ne egyen.

Ha az AYVAKYT bevétele után hányt, ne vegyen be egy újabb adagot. A következő esedékes időpontban vegye be a következő adagot.

### **Ha az előírtnál több AYVAKYT-et vett be**

Ha véletlenül túl sok tablettát vett be, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Lehet, hogy orvosi ellátást kell kapnia.

### **Ha elfelejtette bevenni az AYVAKYT-et**

Ha kihagy egy AYVAKYT adagot, vegye be, amint eszébe jut, kivéve, ha a következő adag bevétele 8 órán belül esedékes. A következő adagot már a szokásos időben vegye be.

Ne vegyen be két adagot 8 órán belül a kihagyott adag pótlására.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **A legsúlyosabb mellékhatások**

**Egyes mellékhatások súlyosak lehetnek. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli (lásd még a 2. pontot):**

- súlyos fejfájás, látászavar, súlyos álmodás, súlyos gyengeség a test egyik oldalán fellépő súlyos gyengeség (ezek az agyvérzés jelei);
- memóriazavar, a memória megváltozása, vagy zavartság (ezek a tudatra gyakorolt hatás jelei).

##### **Egyéb mellékhatások lehetnek:**

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1-et érinthet):

- csökkent étvágy;
- memóriazavar, a memória megváltozása vagy zavartság (ezek tudatra gyakorolt hatások);
- szédülés;
- megváltozott ízérzés;
- fokozott könnytermelés;
- hasi fájdalom;
- hányinger, öklendezés és hányás;
- hasmenés;
- a szemet, az ajkakat, a szájüreget és a bőrt érintő szárazság;
- gyomorégés;
- a hajszín megváltozása;
- kiütések;
- duzzanat (pl. lábfej, boka, arc, szem, ízület duzzanata);
- fáradtság;
- a vörösvértestek (vérszegénység) és a fehérvérsejtek számának csökkenését mutató vérvizsgálati eredmények;
- a máj fokozott terhelését és magas bilirubinszintet (a máj által termelt anyag) mutató vérvizsgálati eredmények.

**Gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- vörös vagy fájdalmas szem, homályos látás;
- kiszáradás;
- alacsony véralbuminszint;
- depresszió;
- szorongás;
- elalvási problémák (álmatlanság);
- vérzés az agyban;
- csökkent érzékelés, zsibbadás, bizsergés vagy fokozott érzékenység a fájdalomra a karokban és a lábakban;
- gyengeség vagy szokatlan álmodás érzése;
- beszédzavar vagy rekedt hang;
- mozgási rendellenesség;
- fejfájás;
- tremor;
- szem bevérvése;
- fokozott fényérzékenység;
- emelkedett vérnyomás;
- légszomj;
- orrdugulás;
- köhögés, a köpetképződéssel járó köhögést is beleértve;
- gyomor- és bélrendszeri vérzés;
- megnövekedett folyadékmenyiség a hasüregben;

- székrekedés, puffadás (bélgázosság);
- nyelési nehézség;
- szájüregi, ajak- vagy nyelv fájdalom, szájpenész;
- fokozott nyáltermelés;
- vörös vagy viszkető bőr;
- a bőr elszíneződése;
- hajhullás;
- fájdalom;
- izomgörcsök;
- véres vizelet;
- láz vagy általános rossz közérzet;
- a szív elektromos aktivitásának változásai;
- testtömeg-gyarapodás vagy -csökkenés;
- alacsony vérlémezkeszámot mutató vérvizsgálati eredmények, amelyekhez gyakran társul fokozott véraláfutás- vagy vérzeshajlam;
- megváltozott ásványianyagszintet mutató vérvizsgálati eredmények;
- károsodott veseműködést mutató vérvizsgálati eredmények;
- az izom fokozott lebontását mutató vérvizsgálati eredmények.

**Nem gyakori** (100 beteg közül legfeljebb 1-et érinthet):

- a tumor vérzése;
- folyadékgyülem a szív körül;
- a máj bevérvése.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#).

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az AYVAKYT-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A tartály címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a tartályon sérülés vagy felbontás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az AYVAKYT?**

- A készítmény hatóanyaga az avapritinib. 300 mg avapritinibet tartalmaz filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:

- A tablettamag a következőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszkarmellóz-nátrium és magnézium-sztearát (lásd 2. pont „Az AYVAKYT nátriumot tartalmaz”).
- A tableta bevonata a következőket tartalmazza: talkum, makrogol 3350, poli(vinil-alkohol) és titán-dioxid (E171).
- A jelölőfesték a következőket tartalmazza: sellak bevonat 45% (20% észterezett) etanolban, Brilliant blue FCF (E133), titán-dioxid (E171), fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol.

### **Milyen az AYVAKYT külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az AYVAKYT 300 mg filmtabletta ovális, fehér, 18 mm hosszúságú 9 mm széles tableta, egyik oldalán „BLU”, a másik oldalán „300” nyomtatott felirattal.

Az AYVAKYT 30 db filmtablettát tartalmazó tartályban kerül forgalomba. Minden dobozban egy tartály található.

Tartsa a nedvességmegkötő tartályt a tartályban.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó**

Blueprint Medicines (Hollandia) B.V.  
Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA  
Amszterdam  
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.