

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane  
AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane  
AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane  
AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane  
AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg awaprytynibu.

### AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg awaprytynibu.

### AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg awaprytynibu.

### AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg awaprytynibu.

### AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg awaprytynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

### AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane

Okrągła biała tabletki powlekana o średnicy 5 mm z wytłoczonym napisem „BLU” po jednej i „25” po drugiej stronie.

### AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane

Okrągła biała tabletki powlekana o średnicy 6 mm z wytłoczonym napisem „BLU” po jednej i „50” po drugiej stronie.

#### AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane

Okrągła biała tabletką powlekana o średnicy 9 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „100” po drugiej stronie.

#### AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane

Owalna biała tabletką powlekana o długości 16 mm i szerokości 8 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „200” po drugiej stronie.

#### AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane

Owalna biała tabletką powlekana o długości 18 mm i szerokości 9 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „300” po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

#### Nieresekcyjny albo przerzutowy nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumour, GIST)

AYVAKYT jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi albo przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumour, GIST) z mutacją D842V w genie kodującym receptor alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA).

#### Zaawansowana mastocytoza układowa (advanced systemic mastocytosis, AdvSM)

AYVAKYT jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocytozą układową z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) lub białaczką mastocytową (mast cell leukaemia, MCL) po co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej.

#### Indolentna mastocytoza układowa (ang. indolent systemic mastocytosis, ISM)

AYVAKYT jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów z indolentną mastocytozą układową (indolent systemic mastocytosis, ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, w których wskazany jest awaprytynib (patrz punkt 4.1).

#### Dawkowanie

##### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

W leczeniu GIST zalecana dawka początkowa awaprytynibu wynosi 300 mg doustnie raz na dobę na czczo (patrz punkt „Sposób podawania”). Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Dobór pacjentów w celu leczenia nieresekcyjnego albo przerzutowego GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA powinien opierać się na zwalidowanej metodzie badań.

Należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania awaprytynibu z umiarkowanym

inhibitorem CYP3A, należy zmniejszyć dawkę początkową awaprytynibu z 300 mg do 100 mg doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.5).

#### *Zaawansowana mastocytoza układowa*

W leczeniu AdvSM zalecana dawka początkowa awaprytynibu wynosi 200 mg doustnie raz na dobę na czczo (patrz punkt „Sposób podawania”). Ta dawka 200 mg raz na dobę jest również maksymalną zalecaną dawką, której nie należy przekraczać u pacjentów z AdvSM. Leczenie należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Leczenia awaprytynibem nie zaleca się u pacjentów z liczbą płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$  (patrz Tabela 2 i punkt 4.4).

Należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania awaprytynibu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A, należy zmniejszyć dawkę początkową awaprytynibu z 200 mg do 50 mg doustnie raz na dobę (patrz punkt 4.5).

#### *Indolentna mastocytoza układowa*

W leczeniu ISM zalecana dawka awaprytynibu wynosi 25 mg doustnie raz na dobę na czczo (patrz punkt „Sposób podawania”). Ta dawka 25 mg raz na dobę jest również maksymalną zalecaną dawką, której nie należy przekraczać u pacjentów z ISM. Leczenie ISM należy kontynuować aż do wystąpienia progresji choroby albo niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (patrz punkt 4.5).

#### Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych

Niezależnie od wskazania, w celu kontrolowania działań niepożądanych, w zależności od stopnia nasilenia i obrazu klinicznego, można rozważyć przerwanie leczenia ze zmniejszeniem dawki albo bez tego zmniejszenia.

Dawkę należy dostosować zgodnie z zaleceniem w zależności od bezpieczeństwa i tolerancji.

U pacjentów z GIST, AdvSM lub ISM w przypadku działań niepożądanych zaleca się zmniejszanie i modyfikacje dawki, które przedstawiono w Tabelach 1 i 2.

**Tabela 1. Zalecane zmniejszanie dawki produktu leczniczego AYVAKYT w przypadku działań niepożądanych**

Zmniejszenie dawki	GIST (dawka początkowa 300 mg)	AdvSM (dawka początkowa 200 mg)	ISM (dawka początkowa 25 mg)*
Pierwsze	200 mg raz na dobę	100 mg raz na dobę	25 mg raz co drugą dobę
Drugie	100 mg raz na dobę	50 mg raz na dobę	-
Trzecie	-	25 mg raz na dobę	-

\* U pacjentów z ISM, u których wymagane jest zmniejszenie dawki poniżej 25 mg raz co drugą dobę, należy zaprzestać leczenia.

**Tabela 2. Zalecane modyfikacje dawki produktu leczniczego AYVAKYT w przypadku działań niepożądanych**

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia*	Modyfikacja dawkowania
<b>Pacjenci z GIST, AdvSM lub ISM</b>		
Krwawienie wewnątrzczaszkowe (patrz punkt 4.4)	Wszystkie stopnie	Trwale zaprzestać podawania produktu leczniczego AYVAKYT.

<b>Wpływ na czynności poznawcze**</b> (patrz punkt 4.4)	Stopień 1	Kontynuować podawanie tej samej dawki, zmniejszyć dawkę albo przerwać stosowanie leku aż do momentu złagodzenia do stanu początkowego lub ustąpienia działania niepożądanego. Wznówić podawanie w tej samej albo zmniejszonej dawce.
	Stopień 2 albo stopień 3	Przerwać leczenie aż do momentu złagodzenia do stanu początkowego albo stopnia 1 lub do momentu ustąpienia działania niepożądanego. Wznówić podawanie w tej samej albo zmniejszonej dawce.
	Stopień 4	Trwale zaprzestać podawania produktu leczniczego AYVAKYT.
<b>Inne działania niepożądane</b> (patrz również punkt 4.4 i punkt 4.8)	Stopień 3 albo stopień 4	Przerwać leczenie aż do momentu złagodzenia do stopnia 2 albo niższego. Wznówić podawanie w tej samej albo zmniejszonej dawce, jeśli jest to uzasadnione
<b>Pacjenci z AdvSM</b>		
<b>Małopłytkowość</b> (patrz punkt 4.4)	Poniżej $50 \times 10^9/l$	Przerwać leczenie aż do momentu osiągnięcia liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l$ , a następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce (patrz Tabela 1). Jeśli liczba płytek krwi nie wzrośnie powyżej $50 \times 10^9/l$ , należy rozważyć przetoczenie koncentratu płytek krwi.

\* Stopień nasilenia działań niepożądanych oceniany według Powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) National Cancer Institute (NCI) w wersjach 4.03 i 5.0.

\*\* W przypadku występowania działań niepożądanych stopnia 2 albo wyższego: działania niepożądane mające wpływ na wykonywanie czynności życia codziennego (Activities of Daily Living, ADLs).

#### Pominięcie dawek

W przypadku pominięcia dawki awaprytynibu pacjent powinien uzupełnić pominiętą dawkę, chyba że przyjęcie kolejnej planowej dawki wypada w ciągu ośmiu następnych godzin (patrz punkt „Sposób

podawania”). W przypadku nieprzyjęcia dawki na co najmniej osiem godzin przed kolejną dawką należy pominąć tę dawkę, a pacjent powinien wznowić leczenie od kolejnej planowej dawki.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu awaprytynibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki i powinien przyjąć kolejną planową dawkę.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie zaleca się korekty dawki u pacjentów w wieku 65 lat i starszych (patrz punkt 5.2). Dane kliniczne dotyczące pacjentów z ISM w wieku 75 lat i starszych są ograniczone (patrz punkt 5.1).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Nie zaleca się korekty dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające górnej granicy normy [GGN] i aktywność aminotransferazy asparaginianowej [aspartate aminotransferase, AST] > GGN albo stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do 1,5 x GGN i dowolna aktywność AST) i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od >1,5 do 3,0 x GGN i dowolna aktywność AST). U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa i Pugh'a) zalecana jest zmodyfikowana dawka początkowa awaprytynibu. Dawkę początkową awaprytynibu należy zmniejszyć z 300 mg do 200 mg doustnie raz na dobę u pacjentów z GIST, z 200 mg do 100 mg doustnie raz na dobę u pacjentów z AdvSM oraz z 25 mg doustnie raz na dobę do 25 mg doustnie raz co drugą dobę u pacjentów z ISM (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie zaleca się korekty dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [creatinine clearance, CrCl] wynoszący 30–89 ml/min oszacowany według wzoru Cockcrofta i Gaulta). Nie badano stosowania awaprytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15–29 ml/min) ani ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl <15 ml/min), w związku z czym nie zaleca się stosowania go u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ani schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2).

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AYVAKYT u dzieci w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

AYVAKYT jest przeznaczony do podania doustnego.

Tabletki należy przyjmować na czczo co najmniej godzinę przed posiłkiem albo przynajmniej dwie godziny po posiłku (patrz punkt 5.2).

Pacjenci muszą połykać tabletki w całości, popijając je szklanką wody.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Krwotoki

Stosowanie awaprytynibu było związane z większą częstością występowania zdarzeń niepożądanych w postaci krwotoków, w tym poważnych i ciężkich zdarzeń niepożądanych, takich jak krwotoki z przewodu pokarmowego oraz krwawienia wewnątrzczaszkowe u pacjentów z nieresekcyjnym albo

przerzutowym GIST oraz u pacjentów z AdvSM. Najczęściej zgłaszanymi krwotokami u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST poddawanych leczeniu awaprytynibem były krwotoki z przewodu pokarmowego; u pacjentów z GIST występowały także krwotoki z wątroby i guza (patrz punkt 4.8).

Rutynowe monitorowanie krwotoków u pacjentów z GIST lub AdvSM musi obejmować badanie przedmiotowe. U pacjentów z GIST lub AdvSM należy kontrolować morfologię krwi, w tym liczbę płytek, i parametry krzepliwości, w szczególności u pacjentów z chorobami predysponującymi do krwawienia i u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (np. warfarynę i fenpropakumon) albo inne, przyjmowane jednocześnie, produkty lecznicze powodujące zwiększenie ryzyka krwawienia.

### Krwawienia wewnątrzczaszkowe

U pacjentów z GIST i AdvSM, którzy przyjmowali awaprytynib, występowały działania niepożądane w postaci krwawień wewnątrzczaszkowych.

Przed rozpoczęciem podawania awaprytynibu w jakiegokolwiek dawce należy starannie rozważyć ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego u pacjentów potencjalnie obciążonych podwyższonym ryzykiem, w tym u pacjentów ze stwierdzonym w wywiadzie tętniakiem, krwawieniem wewnątrzczaszkowym, incydemem mózgowo-naczyniowym w ciągu poprzedniego roku lub małopłytkowością albo przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe.

Pacjenci, u których w trakcie stosowania awaprytynibu wystąpią klinicznie istotne neurologiczne objawy przedmiotowe i podmiotowe (np. silny ból głowy, problemy z widzeniem, senność i (lub) miejscowe osłabienie), muszą natychmiast przerwać dawkowanie awaprytynibu i poinformować o tym pracownika służby zdrowia. W zależności od stopnia nasilenia i od obrazu klinicznego, według uznania lekarza, można przeprowadzić badania obrazowe mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM) albo tomografii komputerowej (TK).

W przypadku pacjentów, u których obserwuje się krwawienie wewnątrzczaszkowe podczas leczenia awaprytynibem, niezależnie od wskazania i stopnia nasilenia, należy trwale zaprzestać podawania tego leku (patrz punkt 4.2).

### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

U pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST przyjmujących awaprytynib (patrz punkt 4.8) zgłaszano ciężkie działania niepożądane w postaci krwawienia wewnątrzczaszkowego. Dokładny mechanizm nie jest znany.

Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania awaprytynibu u pacjentów z przerzutami do mózgu.

### *Zaawansowana mastocytoza układowa*

U pacjentów z AdvSM przyjmujących awaprytynib (patrz punkt 4.8) zgłaszano ciężkie działania niepożądane w postaci krwawienia wewnątrzczaszkowego. Dokładny mechanizm nie jest znany. Częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego była większa u pacjentów z liczbą płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$  oraz u pacjentów, u których dawka początkowa wynosiła  $\geq 300$  mg.

W związku z powyższym, przed rozpoczęciem leczenia należy oznaczyć liczbę płytek krwi. Stosowanie awaprytynibu nie jest zalecane u pacjentów z liczbą płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$ . Po rozpoczęciu leczenia liczbę płytek krwi należy oznaczać co 2 tygodnie przez pierwsze 8 tygodni, niezależnie od liczby płytek krwi w punkcie początkowym. Po upływie 8 tygodni leczenia liczbę płytek krwi należy kontrolować co 2 tygodnie (lub częściej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi), jeśli wartości są poniżej  $75 \times 10^9/l$ ; co 4 tygodnie, jeśli wartości mieszczą się w przedziale od 75 do  $100 \times 10^9/l$ ; oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, jeśli wartości są większe niż  $100 \times 10^9/l$ .

W przypadku liczby płytek krwi  $<50 \times 10^9/l$  należy tymczasowo przerwać stosowanie awaprytynibu. Konieczne może być przetoczenie koncentratu płytek krwi; należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki przedstawionymi w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych małopłytkowość była na ogół odwracalna po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia awaprytynibem. Maksymalna dawka dla pacjentów z AdvSM nie może być większa niż 200 mg raz na dobę.

#### Wpływ na czynności poznawcze

Przyjmowany awaprytynib może wpływać na czynności poznawcze pacjentów (patrz punkt 4.8), powodując np. upośledzenie pamięci, zaburzenie poznawcze, stan splątania i encefalopatię. Mechanizm odpowiadający za wpływ na czynności poznawcze nie jest znany.

Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów z GIST lub AdvSM pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych zdarzeń związanych z czynnościami poznawczymi, takimi jak nowo występująca lub nasilająca się utrata pamięci, splątanie i (lub) trudności z funkcjonowaniem poznawczym. W przypadku wystąpienia nowych albo pogorszenia istniejących objawów poznawczych pacjenci z GIST lub AdvSM muszą natychmiast powiadomić o tym pracownika służby zdrowia.

W przypadku pacjentów z GIST lub AdvSM, u których obserwuje się wpływ na czynności poznawcze związany ze stosowaniem awaprytynibu, należy postępować zgodnie z zaleceniami dotyczącymi modyfikacji dawki przedstawionymi w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W badaniach klinicznych dotyczących pacjentów z GIST i AdvSM zmniejszenie dawki albo przerwanie leczenia powodowało złagodzenie wpływu na czynności poznawcze stopnia  $\geq 2$  w porównaniu z niepodjęciem żadnych działań.

U pacjentów z ISM wpływ na czynności poznawcze może być jednym z objawów choroby. W przypadku wystąpienia nowych albo pogorszenia istniejących objawów poznawczych pacjenci z ISM muszą powiadomić pracownika należącego do fachowego personelu medycznego.

#### Zatrzymanie płynów

U pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST przyjmujących awaprytynib zgłaszano zatrzymanie płynów, w tym ciężkie przypadki obrzęku miejscowego (obrzęk twarzy, okołoooczodołowy, obwodowy i (lub) wysięk opłucnowy) albo obrzęku uogólnionego, których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często”. Inne obrzęki miejscowe (obrzęk krtani i (lub) wysięk do worka osierdziowego) zgłaszano niezbyt często (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z AdvSM obserwowano przypadki obrzęku miejscowego (obrzęk twarzy, okołoooczodołowy, obwodowy, płucny, wysięk do worka osierdziowego i (lub) wysięk opłucnowy) albo obrzęku uogólnionego oraz wodobrzusza, których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często” (patrz punkt 4.8). Inne obrzęki miejscowe (obrzęk krtani) zgłaszano niezbyt często.

W związku z tym zaleca się ocenę pacjentów z GIST lub AdvSM pod kątem występowania tych działań niepożądanych, w tym regularną ocenę masy ciała i wykrywanie objawów ze strony układu oddechowego. Należy uważnie ocenić niespodziewane szybkie zwiększenie masy ciała albo wystąpienie objawów ze strony układu oddechowego wskazujących na zatrzymanie płynów i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i środki terapeutyczne, takie jak diuretyki. W przypadku pacjentów z GIST lub AdvSM, u których wystąpi wodobrzusze, zaleca się ocenę etiologii wodobrzusza.

U pacjentów z ISM zgłaszano obrzęki miejscowe (obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy), których częstość przypisano do kategorii co najmniej „często” (patrz punkt 4.8).



## Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz u pacjentów z AdvSM leczonych awaprytynibem w badaniach klinicznych stwierdzono występowanie wydłużenia odstępu QT (patrz punkty 4.8 i 5.1). Wydłużenie odstępu QT może prowadzić do zwiększenia ryzyka komorowych zaburzeń rytmu serca, w tym częstoskurczu typu *torsade de pointes*.

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania awaprytynibu u pacjentów z GIST lub AdvSM ze stwierdzonym wydłużeniem odstępu QT albo narażonych na wystąpienie wydłużenia odstępu QT (np. z powodu przyjmowanych jednocześnie produktów leczniczych, występującej wcześniej choroby serca i (lub) zaburzeń równowagi elektrolitowej). Należy unikać jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4 ze względu na podwyższone ryzyko działań niepożądanych, w tym wydłużenia odstępu QT i powiązanych zaburzeń rytmu serca (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4, należy zapoznać się z instrukcjami dotyczącymi modyfikowania dawki w punkcie 4.2.

U pacjentów z GIST lub AdvSM, w przypadku jednoczesnego przyjmowania awaprytynibu z produktami leczniczymi, które mogą powodować wydłużenie odstępu QT, należy rozważyć okresowe oceny długości odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (EKG).

U pacjentów z ISM należy rozważyć okresowe oceny długości odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym (EKG), w szczególności u pacjentów z jednoczesnymi czynnikami mogącymi wydłużać odstęp QT (takimi jak wiek, występujące wcześniej zaburzenia rytmu serca itd.).

## Zaburzenia żołądka i jelit

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz u pacjentów z AdvSM były biegunka, nudności i wymioty (patrz punkt 4.8). Pacjentów z GIST lub AdvSM, u których występuje biegunka, nudności i wymioty, należy poddać badaniom w celu wykluczenia etiologii związanej z chorobą. Leczenie wspomagające w przypadku działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit, które wymagają terapii, może obejmować stosowanie produktów leczniczych o działaniu przeciwwymiotnym, przeciwbiegunkowym albo zobojętniających kwas solny w żołądku.

Należy dokładnie monitorować stan nawodnienia pacjentów z GIST lub AdvSM, u których występują działania niepożądane związane z przewodem pokarmowym, i leczyć ich zgodnie ze standardową praktyką kliniczną.

## Badania laboratoryjne

Leczenie za pomocą awaprytynibu pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz pacjentów z AdvSM wiąże się z występowaniem niedokrwistości, neutropenii i (lub) małopłytkowości. U pacjentów z GIST lub AdvSM w trakcie leczenia za pomocą awaprytynibu należy regularnie wykonywać morfologię krwi. Patrz również „Krwawienia wewnątrzczaszkowe” powyżej w tym punkcie oraz w punkcie 4.8.

Leczenie za pomocą awaprytynibu pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST oraz pacjentów z AdvSM wiąże się ze zwiększeniem stężenia bilirubiny oraz aktywności aminotransferaz wątrobowych (patrz punkt 4.8). U pacjentów z GIST lub AdvSM przyjmujących awaprytynib należy regularnie monitorować czynność wątroby (aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny).

## Inhibitory i induktory CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu i silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A, ponieważ może to zwiększać stężenie awaprytynibu w osoczu (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu i silnych lub umiarkowanych induktorów CYP3A, ponieważ może to zmniejszać stężenie awaprytynibu w osoczu (patrz punkt 4.5).

#### Reakcja nadwrażliwości na światło

Ze względu na związane z leczeniem awaprytynibem ryzyko fototoksyczności należy unikać ekspozycji na światło słoneczne albo ją minimalizować. Należy poinstruować pacjentów, aby stosowali środki takie jak odzież ochronna i kremy/emulsje ochronne o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (sun protection factor, SPF).

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Substancje czynne, które mogą mieć wpływ na awaprytynib

##### *Silne i umiarkowane inhibitory CYP3A*

Jednoczesne podawanie awaprytynibu oraz silnego inhibitora CYP3A powodowało zwiększenie stężenia awaprytynibu w osoczu i może być przyczyną zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. Jednoczesne podawanie itrakonazolu (200 mg dwa razy na dobę w pierwszym dniu, a następnie 200 mg raz na dobę przez 13 dni) i pojedynczej dawki 200 mg awaprytynibu w 4. dniu u zdrowych uczestników powodowało 1,4-krotne zwiększenie  $C_{max}$  oraz 4,2-krotne zwiększenie  $AUC_{0-inf}$  awaprytynibu względem podania wyłącznie dawki 200 mg awaprytynibu.

Należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (takich jak leki przeciwgrzybicze, w tym ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol; pewne makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna; substancje czynne stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności/zespołu nabytego niedoboru odporności [HIV/AIDS], takie jak kobicystat, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir i sakwinawir; jak również koniwaptan stosowany w hiponatremii i boceprewir stosowany w leczeniu zapalenia wątroby), w tym grejpfrutów lub soku grejpfrutowego. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania awaprytynibu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A, należy zmniejszyć dawkę początkową awaprytynibu z 300 mg do 100 mg doustnie raz na dobę u pacjentów z GIST oraz z 200 mg do 50 mg doustnie raz na dobę u pacjentów z AdvSM. U pacjentów z ISM należy unikać jednoczesnego stosowania awaprytynibu oraz silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A (patrz punkty 4.2 i 4.4).

##### *Silne i umiarkowane induktory CYP3A*

Jednoczesne podawanie awaprytynibu i silnego induktora CYP3A powodowało zmniejszenie stężenia awaprytynibu w osoczu i może być przyczyną zmniejszenia skuteczności awaprytynibu. Jednoczesne podawanie ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 18 dni) i pojedynczej dawki 400 mg awaprytynibu w 9. dniu u zdrowych uczestników zmniejszało  $C_{max}$  awaprytynibu o 74%, a  $AUC_{0-inf}$  o 92% względem podania wyłącznie dawki 400 mg awaprytynibu.

Należy unikać jednoczesnego podawania awaprytynibu oraz silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu, fosfenytoiny, prymidonu, bosentanu, efawirenu, etrawiryny, modafinilu, dabrafenibu, nafcyliny albo *Hypericum perforatum*, czyli ziela dziurawca zwyczajnego).

#### Wpływ awaprytynibu na inne substancje czynne

W badaniach *in vitro* wykazano, że awaprytynib jest bezpośrednim i zależnym od czasu inhibitorem CYP3A. Z tego względu awaprytynib może potencjalnie zwiększać stężenia w osoczu podawanych jednocześnie produktów leczniczych będących substratami CYP3A.

Wyniki badań *in vitro* wskazywały, że awaprytynib jest induktorem CYP3A. Z tego względu awaprytynib może potencjalnie zmniejszać stężenia w osoczu podawanych jednocześnie produktów leczniczych będących substratami CYP3A.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego podawania awaprytynibu oraz substratów CYP3A o wąskim indeksie terapeutycznym, ponieważ ich stężenia w osoczu mogą ulec zmianie.

W warunkach *in vitro* awaprytynib jest inhibitorem glikoproteiny P oraz białek BCRP, MATE1, MATE2-K i BSEP. Z tego względu awaprytynib może powodować zmiany stężeń podawanych jednocześnie substratów tych transporterów.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w okresie rozrodczym/Antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

Kobiety w okresie rozrodczym należy poinformować, że awaprytynib może być przyczyną uszkodzenia płodu (patrz punkt 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia za pomocą produktu leczniczego AYVAKYT u kobiet w okresie rozrodczym należy sprawdzić, czy są one w ciąży.

Kobiety w okresie rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego AYVAKYT. Pacjenci płci męskiej, których partnerki są w wieku rozrodczym, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 2 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego AYVAKYT.

Należy zalecić pacjentkom, aby w przypadku zajścia w ciążę albo podejrzenia ciąży w trakcie przyjmowania produktu leczniczego AYVAKYT natychmiast skontaktowały się z pracownikiem należącym do fachowego personelu medycznego.

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania awaprytynibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt AYVAKYT nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w okresie rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

W przypadku stosowania produktu leczniczego AYVAKYT w okresie ciąży albo w przypadku zajścia w ciążę przez pacjentkę w trakcie przyjmowania produktu leczniczego AYVAKYT należy powiadomić pacjentkę o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy awaprytynib/jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Podczas leczenia produktem AYVAKYT i przez dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu produktu AYVAKYT na płodność u ludzi. Jednak wyniki badań nieklinicznych na zwierzętach wskazują, że leczenie awaprytynibem może mieć szkodliwy wpływ na płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3).

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy AYVAKYT może wywoływać reakcje niepożądane, takie jak działania dotyczące czynności poznawczych, które mogą wywierać wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Pacjentom należy uświadomić możliwość wystąpienia działań niepożądanych, które mają wpływ na ich zdolność koncentracji i szybkość reakcji. Pacjenci, u których występują te działania niepożądane, muszą zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Baza danych dotyczących bezpieczeństwa obejmuje łącznie 585 pacjentów z GIST (przyjmujących wszystkie dawki), spośród których 550 pacjentów przyjmowało awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 300 mg albo 400 mg; 193 pacjentów włączonych do badań nad AdvSM (przyjmujących wszystkie dawki), spośród których 126 pacjentów przyjmowało awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, oraz 246 pacjentów z ISM (dawki 25 mg – 100 mg), spośród których 141 pacjentów przyjmowało awaprytynib w zalecanej dawce 25 mg w części 2, głównej części badania PIONEER (patrz punkt 5.1).

##### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia występujące w trakcie leczenia awaprytynibem, przy dawce początkowej 300 mg lub 400 mg, to: nudności (45%), zmęczenie (40%), niedokrwistość (39%), obrzęk okołoczołowy (33%), obrzęk twarzy (27%), hiperbilirubinemia (28%), biegunka (26%), wymioty (24%), obrzęki obwodowe (23%), zwiększone łzawienie (22%), zmniejszenie apetytu (21%) i zaburzenia pamięci (20%).

Ciężkie działania niepożądane występowały u 23% pacjentów przyjmujących awaprytynib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia awaprytynibem należały niedokrwistość (6%) i zwiększona ilość płynu w jamie opłucnowej (1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do trwałego zaprzestania leczenia były zmęczenie, encefalopatia i krwawienie wewnątrzczaszkowe (każde z nich <1%). Do działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki należały: niedokrwistość, zmęczenie, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zaburzenia pamięci, zaburzenia poznawcze, obrzęk okołoczołowy, nudności i obrzęk twarzy.

##### *Zaawansowana mastocytoza układu*

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia występujące w trakcie leczenia awaprytynibem, przy dawce początkowej 200 mg, to: obrzęk okołoczołowy (38%), małopłytkowość (37%), obrzęki obwodowe (33%) i niedokrwistość (22%).

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 12% pacjentów przyjmujących awaprytynib. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych występujących w trakcie leczenia awaprytynibem należały krwaki podtwardówkowy (2%), niedokrwistość (2%) i krwawienia (2%).

Spółród pacjentów z AdvSM leczonych dawką 200 mg, u 7,1% wystąpiły działania niepożądane prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia. U dwóch pacjentów (1,6%) wystąpił krwaki podtwardówkowy. Zaburzenia poznawcze, obniżony nastrój, biegunka, zaburzenia uwagi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmiana barwy włosów, zmniejszenie libido, nudności, neutropenia, przedwczesna menopauza i małopłytkowość wystąpiły u jednego pacjenta (każde z nich 0,8%). Do działań niepożądanych prowadzących do zmniejszenia dawki należały: małopłytkowość, neutropenia, obrzęk okołoczołowy, zaburzenia poznawcze, obrzęki obwodowe, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby neutrofilów, niedokrwistość, astenia, zmęczenie, ból stawów,

zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi i zmniejszenie liczby leukocytów.

#### *Indolentna mastocytoza układowa*

W części 2 badania PIONEER najczęstszym działaniem niepożądanym występującym w trakcie leczenia awaprytynibem w zalecanej dawce 25 mg był obrzęk obwodowy (12%). Ogółem większość zgłaszanych działań niepożądanych w postaci obrzęku była stopnia 1 (94% – obrzęk obwodowy, 90% – obrzęk twarzy); nie było działań stopnia  $\geq 3$  ani działań prowadzących do zaprzestania leczenia. U 141 pacjentów przyjmujących awaprytynib w zalecanej dawce 25 mg w części 2 badania PIONEER nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane ani działania niepożądane prowadzące do zgonu. Zaprzestanie leczenia z powodu działań niepożądanych nastąpiło u <1% pacjentów przyjmujących awaprytynib.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w ramach badań klinicznych u  $\geq 1\%$  pacjentów z GIST wymieniono poniżej (Tabela 3) według klasyfikacji układów i narządów na podstawie Słownika Medycznego dla Działań Regulacyjnych (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) i częstości występowania, z wyjątkiem działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.4, które uwzględniono niezależnie od częstości występowania. Działania niepożądane, które zgłoszono w ramach badań klinicznych u  $\geq 3\%$  pacjentów z AdvSM, wymieniono poniżej (Tabela 4). W przypadku pacjentów z ISM działania niepożądane zgłoszone w części 2 badania PIONEER u  $\geq 5\%$  pacjentów wymieniono w Tabeli 5.

Częstość została zdefiniowana według następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

#### Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST

**Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST leczonych za pomocą awaprytynibu w ramach badań klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów / kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopnie $\geq 3$ %
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>			
Często	Zapalenie spojówek	2,0	-
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>			
Niezbyt często	Krwotok z guza	0,2	0,2
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Bardzo często	Niedokrwistość	39,6	20,4
	Zmniejszenie liczby leukocytów	14,0	3,1
	Zmniejszenie liczby neutrofilii	15,8	8,9
Często	Małopłytkowość	8,4	0,9
	Zmniejszenie liczby limfocytów	4,7	2,2
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>			
Bardzo często	Osłabienie łaknienia	21,1	0,5
Często	Hipofosfatemia	8,9	2,5
	Hipokaliemia	6,0	0,9
	Hipomagnezemia	3,8	0,4
	Hiponatremia	1,3	0,7

<b>Klasyfikacja układów i narządów / kategoria częstości</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Wszystkie stopnie %</b>	<b>Stopnie <math>\geq 3</math> %</b>
	Odwodnienie	1,8	0,5
	Hipoalbuminemia	2,4	-
	Hipokalcemia	2,2	0,4
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Często	Stan splątania	4,7	0,5
	Depresja	4,2	0,4
	Lęk	1,8	-
	Bezsenność	3,8	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Bardzo często	Zaburzenia pamięci	22,7	0,9
	Zaburzenia poznawcze	11,8	0,9
	Zawroty głowy	10,5	0,2
	Wpływ na zmysł smaku	12,7	-
Często	Krwawienie wewnątrzczaszkowe <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Upośledzenie stanu psychicznego <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Neuropatia obwodowa	8,5	0,4
	Senność	1,8	-
	Afazja	1,8	-
	Hipokinezja	1,3	0,2
	Ból głowy	8,0	0,2
	Zaburzenia równowagi	1,6	-
	Zaburzenia mowy	4,5	-
	Drżenie	2,2	0,2
Niezbyt często	Encefalopatia	0,9	0,5
<b>Zaburzenia oka</b>			
Bardzo często	Zwiększone łzawienie	22,2	-
Często	Krwotok do gałki ocznej <sup>3</sup>	1,1	-
	Niewyraźne widzenie	2,9	-
	Krwotok dospójwkowy	2,4	-
	Światłowstręt	1,6	-
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			
Często	Zawroty głowy	2,4	-
<b>Zaburzenia serca</b>			
Niezbyt często	Zwiększenie ilości płynu w jamie osierdzia	0,9	0,2
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Często	Nadciśnienie tętnicze	3,3	1,1
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Często	Zwiększenie ilości płynu w jamie opłucnej	6,0	0,9
	Duszność	6,0	0,7
	Uczucie zatkania nosa	1,5	-
	Kaszel	2,2	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bardzo często	Ból brzucha	10,9	1,1
	Wymioty	24,2	0,7
	Biegunka	26,4	2,7
	Nudności	45,1	1,5
	Suchość	10,9	0,2
	Choroba refluksowa przełyku	12,9	0,5
Często	Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Wodobrzusze	7,5	1,3
	Zaparcie	5,8	-

Klasyfikacja układów i narządów / kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopnie $\geq 3$ %
	Utrudnienie połykania (dysfagia)	2,4	0,4
	Zapalenie jamy ustnej	2,4	-
	Wzdęcia	1,6	-
	Nadmierne wydzielanie śliny	1,5	-
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Bardzo często	Hiperbilirubinemia	27,5	5,8
Niezbyt często	Krwotok do wątroby	0,2	0,2
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Bardzo często	Zmiana barwy włosów	15,3	0,2
	Wysypka	12,7	1,6
Często	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej	1,3	-
	Reakcja nadwrażliwości na światło	1,1	-
	Hipopigmentacja skóry	1,1	-
	Świąd	2,9	-
	Wypadanie włosów	9,6	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Często	Ból mięśni	2,0	-
	Ból stawów	1,8	-
	Ból pleców	1,1	-
	Kurcze mięśni	1,6	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Często	Ostre uszkodzenie nerek	2,0	0,9
	Wzrost stężenia kreatyniny we krwi	4,4	-
	Krwimocz	1,1	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	Obrzęk <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Zmęczenie	39,6	5,3
Często	Astenia	7,8	1,6
	Gorączka	1,8	0,2
	Złe samopoczucie	2,5	0,2
	Uczucie zimna	2,9	-
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Bardzo często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz	12,4	0,9
Często	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	2,0	0,2
	Zwiększenie aktywności kinazy fosfokreatynowej we krwi	3,3	0,4
	Zmniejszenie masy ciała	7,5	0,2
	Zwiększenie masy ciała	4,7	-
	Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi	1,3	-

<sup>1</sup> Krwawienie wewnątrzczaszkowe (w tym krwawienie śródmózgowe, krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiak podtwardówkowy, krwiak śródmózgowy)

<sup>2</sup> Upośledzenie stanu psychicznego (w tym zaburzenia uwagi, upośledzenie umysłowe, zmiany stanu psychicznego, otępienie)

<sup>3</sup> Krwotok do gałki ocznej (w tym krwotok do gałki ocznej, krwotok siatkówkowy, krwotok do ciała szklonego)

<sup>4</sup> Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwotok z odbytnicy, smoliste stolce)

<sup>5</sup> Obrzęk (w tym obrzęk okołoooczodołowy, obrzęki obwodowe, obrzęk twarzy, obrzęk powiek, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk oczodołu, obrzęk gałki ocznej, obrzęk, opuchlizna)

obwodowa, opuchlizna twarzy, opuchlizna oka, obrzęk spojówki, obrzęk krtani, obrzęk miejscowy, obrzęk warg)

-: nie zgłaszano działań niepożądanych stopnia  $\geq 3$

*Zaawansowana mastocytoza układowa*

**Tabela 4. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową leczonych za pomocą awaprytylibu przy dawce początkowej 200 mg w ramach badań klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów / kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopnie $\geq 3$ %
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>			
Bardzo często	Małopłytkowość*	46,8	23,0
	Niedokrwistość*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Często	Leukopenia*	8,7	2,4
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Często	Stan splątania	1,6	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>			
Bardzo często	Wpływ na zmysł smaku*	15,9	0,8
	Zaburzenia poznawcze	11,9	1,6
Często	Ból głowy	7,9	-
	Zaburzenia pamięci*	5,6	-
	Zawroty głowy	5,6	-
	Neuropatia obwodowa <sup>1</sup>	4,8	-
	Krwawienie wewnątrzczaszkowe <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Zaburzenia oka</b>			
Często	Zwiększone łzawienie	6,3	-
<b>Zaburzenia serca</b>			
Niezbyt często	Zwiększenie ilości płynu w jamie osierdzia	0,8	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>			
Często	Krwawienie z nosa	5,6	-
	Zwiększenie ilości płynu w jamie opłucnej	2,4	-
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>			
Bardzo często	Biegunka	14,3	1,6
	Nudności	12,7	-
Często	Wymioty*	8,7	0,8
	Choroba refluksowa przełyku*	4,8	-
	Wodobrzusze*	4,0	0,8
	Suchość*	4,0	-
	Zaparcie	3,2	-
	Ból brzucha*	3,2	-
	Krwotok z przewodu pokarmowego <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>			
Często	Hiperbilirubinemia*	7,9	0,8
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Bardzo często	Zmiana barwy włosów	15,1	-
Często	Wysypka*	7,9	0,8
	Wypadanie włosów	7,1	-
Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości na światło	0,8	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>			
Niezbyt często	Ostre uszkodzenie nerek*	0,8	-



Klasyfikacja układów i narządów / kategoria częstości	Działania niepożądane	Wszystkie stopnie %	Stopnie $\geq 3$ %
<b>Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej</b>			
Często	Ból stawów	4,8	0,8
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	Obrzęk <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Zmęczenie*	18,3	2,4
Często	Ból	3,2	-
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Często	Zwiększenie masy ciała	6,3	-
	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	4,8	1,6
	Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	4,8	-
	Wydłużenie odstępu QT w badaniu elektrokardiograficznym	1,6	0,8
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>			
Często	Słuczenie	3,2	-

<sup>1</sup> Neuropatia obwodowa (w tym parestezje, neuropatia obwodowa, hipestezja)

<sup>2</sup> Krwawienie wewnątrzczaszkowe (w tym krwotok wewnątrzczaszkowy, krwiak podtwardówkowy)

<sup>3</sup> Krwotok z przewodu pokarmowego (w tym krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, smoliste stolce)

<sup>4</sup> Obrzęk (w tym obrzęk okołoooczodołowy, obrzęki obwodowe, obrzęk twarzy, obrzęk powiek, zatrzymanie płynów, obrzęk uogólniony, obrzęk, opuchlizna obwodowa, opuchlizna twarzy, opuchlizna oka, obrzęk spojówki, obrzęk krtani, obrzęk miejscowy)

\*Obejmuje połączone terminy oznaczające podobne pojęcia medyczne.

-: nie zgłaszano działań niepożądanych

#### Indolentna mastocytoza układowa

**Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z indolentną mastocytozą układową w ramach badań klinicznych**

Klasyfikacja układów i narządów / kategoria częstości	Działania niepożądane	Awaprytynib (25 mg raz na dobę) + najlepsze leczenie wspomagające Wszystkie stopnie%	Stopnie $\geq 3$ %
<b>Zaburzenia psychiczne</b>			
Często	Bezsenna	5,7	-
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>			
Często	Uderzenia gorąca	9,2	1,4
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>			
Często	Reakcja nadwrażliwości na światło	2,8	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>			
Bardzo często	Obrzęk obwodowy <sup>1</sup>	12,1	-
Często	Obrzęk twarzy	7,1	-
<b>Badania diagnostyczne</b>			
Często	Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi	6,4	0,7

<sup>1</sup>Obrzęk obwodowy (w tym obrzęk obwodowy i opuchlizna obwodowa)

-: nie zgłaszano działań niepożądanych

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Krwawienie wewnątrzczaszkowe*

### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u 10 (1,7%) spośród 585 pacjentów z GIST (dla wszystkich dawek) i u 9 (1,6%) spośród 550 pacjentów z GIST, którzy przyjmowali awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 300 mg albo 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4).

Krwawienia wewnątrzczaszkowe (wszystkich stopni) występowały w przedziale czasowym od ośmiu do 84 tygodni po rozpoczęciu stosowania awaprytynibu, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 22 tygodnie. W przypadku krwawienia wewnątrzczaszkowego stopnia  $\geq 2$  mediana czasu do wystąpienia poprawy i ustąpienia wynosiła 25 tygodni.

### *Zaawansowana mastocytoza układowa*

Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u łącznie (niezależnie od przyczyny) 4 (3,2%) spośród 126 pacjentów z AdvSM, którzy przyjmowali awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę, niezależnie od liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia. U 3 z tych 4 pacjentów zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu (2,4%). Ryzyko wystąpienia krwawienia wewnątrzczaszkowego jest większe u pacjentów z liczbą płytek krwi  $< 50 \times 10^9/l$ . Krwawienie wewnątrzczaszkowe wystąpiło u łącznie (niezależnie od przyczyny) 3 (2,5%) spośród 121 pacjentów z AdvSM, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę i u których liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła  $\geq 50 \times 10^9/l$  (patrz punkt 4.4). U 2 z tych 3 pacjentów zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu (1,7%). Spośród 126 pacjentów leczonych zalecaną dawką początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę, u 5 pacjentów liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła  $< 50 \times 10^9/l$ , spośród których u jednego pacjenta wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe.

Krwawienia wewnątrzczaszkowe (wszystkich stopni) występowały w przedziale od 12,0 do 15,0 tygodni po rozpoczęciu stosowania awaprytynibu, a mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 12,1 tygodnia.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem awaprytynibu częstość występowania krwawienia wewnątrzczaszkowego była większa u pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą  $\geq 300$  mg raz na dobę, w porównaniu z pacjentami, którzy otrzymali zalecaną dawkę początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę. Spośród 50 pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową wynoszącą  $\geq 300$  mg raz na dobę, u 8 (16,0%) pacjentów wystąpiło zdarzenie krwawienia wewnątrzczaszkowego (niezależnie od przyczyny), niezależnie od liczby płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia. U 6 z tych 8 pacjentów zdarzenie zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu (12,0%). Spośród tych 50 pacjentów, u 7 pacjentów liczba płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynosiła  $< 50 \times 10^9/l$ , z czego u 4 pacjentów wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe, które zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu w 3 z 4 przypadków. U 4 z 43 pacjentów z liczbą płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia wynoszącą  $\geq 50 \times 10^9/l$  wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe, które zostało uznane za związane ze stosowaniem awaprytynibu w 3 z 4 przypadków.

Przypadki krwawienia wewnątrzczaszkowego prowadzące do zgonu wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów z AdvSM (dla wszystkich dawek).

Maksymalna dawka u pacjentów z AdvSM nie może być większa niż 200 mg raz na dobę.

### *Indolentna mastocytoza układowa*

Krwawienia wewnątrzczaszkowego nie zgłoszono u 141 pacjentów z ISM przyjmujących awaprytynib w dawce 25 mg podczas 24-tygodniowej części 2 badania PIONEER.

### *Wpływ na czynności poznawcze*

U pacjentów przyjmujących awaprytynib może wystąpić wpływ na szerokie spektrum czynności poznawczych, który jest na ogół odwracalny (po interwencji). Postępowanie w takiej sytuacji

obejmowało przerwanie dawkowania i (lub) zmniejszenie dawki, a 2,7% zdarzeń prowadziło do trwałego zaprzestania leczenia awaprytynibem u pacjentów z GIST i AdvSM.

#### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

Wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 194 (33%) spośród 585 pacjentów z GIST (dla wszystkich dawek) i u 182 (33%) spośród 550 pacjentów z GIST, którzy przyjmowali awaprytynib w dawkach początkowych wynoszących 300 mg albo 400 mg raz na dobę (patrz punkt 4.4). U pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (dowolnego stopnia), mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 8 tygodni.

Większość takich zdarzeń dotyczących czynności poznawczych było stopnia 1, a działania stopnia  $\geq 2$  wystąpiły u 11% spośród 550 pacjentów. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia dotyczące czynności poznawczych stopnia  $\geq 2$  (mające wpływ na czynności życia codziennego), mediana czasu do wystąpienia poprawy wynosiła 15 tygodni.

Zaburzenia pamięci wystąpiły u 20% pacjentów, a  $< 1\%$  z tych zdarzeń było stopnia 3. Zaburzenia czynności poznawczych wystąpiły u 12% pacjentów, a  $< 1\%$  z tych zdarzeń było stopnia 3. Splątanie wystąpiło u 5% pacjentów, a  $< 1\%$  z tych zdarzeń było stopnia 3. Encefalopatia wystąpiła u  $< 1\%$  pacjentów, a  $< 1\%$  z tych zdarzeń było stopnia 3. Ciężkie działania niepożądane związane z czynnościami poznawczymi zgłoszono w przypadku 9 z 585 (1,5%) pacjentów z GIST (dla wszystkich dawek), a u 7 z 550 (1,3%) pacjentów zaobserwowano je w grupie z GIST przyjmującej dawkę początkową wynoszącą 300 mg albo 400 mg raz na dobę.

Łącznie, z powodu wpływu na czynności poznawcze, trwałe zaprzestanie stosowania awaprytynibu było konieczne w przypadku 1,3% pacjentów.

Wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 37% pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat przyjmujących dawkę początkową 300 mg albo 400 mg raz na dobę.

#### *Zaawansowana mastocytoza układowa*

Wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 51 (26%) spośród 193 pacjentów z AdvSM (dla wszystkich dawek) i u 23 (18%) spośród 126 pacjentów z AdvSM, którzy przyjmowali awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg (patrz punkt 4.4). U pacjentów z AdvSM leczonych dawką początkową wynoszącą 200 mg, u których wystąpiło zdarzenie (dowolnego stopnia), mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 12 tygodni (przedział czasowy: 0,1 do 108,1 tygodnia).

Większość zdarzeń dotyczących czynności poznawczych było stopnia 1, a działania stopnia  $\geq 2$  wystąpiły u 7% spośród 126 pacjentów leczonych dawką początkową wynoszącą 200 mg. Wśród pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia dotyczące czynności poznawczych stopnia  $\geq 2$ . (mające wpływ na czynności życia codziennego), mediana czasu do wystąpienia poprawy wynosiła 6 tygodni.

Spośród pacjentów z AdvSM leczonych dawką początkową wynoszącą 200 mg, zaburzenia czynności poznawczych wystąpiły u 12% pacjentów, zaburzenia pamięci wystąpiły u 6% pacjentów, a splątanie u 2% pacjentów. Żadne z tych zdarzeń nie było stopnia 4.

Ciężkie działania niepożądane związane z czynnościami poznawczymi zgłoszono w przypadku jednego ze 193 ( $< 1\%$ ) pacjentów z AdvSM (dla wszystkich dawek); żadnych działań tego typu nie obserwowano w grupie z AdvSM przyjmującej dawkę początkową wynoszącą 200 mg raz na dobę.

Łącznie, z powodu wpływu na czynności poznawcze, trwałe zaprzestanie stosowania awaprytynibu było konieczne w przypadku 1,6% pacjentów z AdvSM (dotyczy wszystkich dawek), przerwanie dawkowania awaprytynibu było konieczne u 8% pacjentów, a zmniejszenie dawki było konieczne u 9% pacjentów.

Wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 20% pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat przyjmujących dawkę początkową 200 mg raz na dobę.

### *Indolentna mastocytoza układowa*

Podczas części 2 badania PIONEER wpływ na czynności poznawcze zaobserwowano u 2,8% pacjentów z ISM przyjmujących awaprytynib w dawce 25 mg (patrz punkt 4.4); wszystkie działania niepożądane związane z czynnościami poznawczymi były stopnia 1 lub 2. Ogółem żaden z pacjentów przyjmujących awaprytynib podczas części 2 badania PIONEER nie wymagał trwałego zaprzestania leczenia z powodu wpływu na czynności poznawcze.

### Niepożądane reakcje anafilaktyczne

#### *Indolentna mastocytoza układowa*

Anafilaksja jest częstą manifestacją kliniczną ISM. W części 2 badania PIONEER u pacjentów, którzy przyjmowali awaprytynib w dawce 25 mg, występowało mniej epizodów anafilaksji na przestrzeni czasu (5% w trwającym około 8 tygodni okresie przesiewowym w porównaniu z 1% podczas części 2).

### Pacjenci w podeszłym wieku

#### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

W badaniach NAVIGATOR i VOYAGER (n = 550) (patrz punkt 5.1) 39% pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 9% w wieku przynajmniej 75 lat. W porównaniu z młodszymi pacjentami (<65 lat) u większej liczby pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat zgłaszano działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki (55% w porównaniu z 45%) i zaprzestania dawkowania leku (18% w porównaniu z 4%). Rodzaje zgłaszanych działań niepożądanych były podobne bez względu na wiek. U starszych pacjentów zgłaszano więcej działań niepożądanych stopnia 3 i wyższego w porównaniu z młodszymi pacjentami (63% względem 50%).

#### *Zaawansowana mastocytoza układowa*

Spośród pacjentów przyjmujących dawkę 200 mg w badaniach EXPLORER i PATHFINDER (n = 126) (patrz punkt 5.1) 63% pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 21% w wieku przynajmniej 75 lat. Działania niepożądane prowadzące do zmniejszenia dawki zgłaszano u większej liczby pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat w porównaniu z młodszymi pacjentami (<65 lat) (62% w porównaniu z 73%). Odsetek pacjentów, u których zgłaszano działania niepożądane prowadzące do zaprzestania dawkowania leku, był podobny (9% w porównaniu z 6%). Rodzaje zgłaszanych działań niepożądanych były podobne bez względu na wiek. U starszych pacjentów zgłaszano więcej działań niepożądanych stopnia 3 i wyższego (63,3%) w porównaniu z młodszymi pacjentami (53,2%).

#### *Indolentna mastocytoza układowa*

W części 2 badania PIONEER (n = 141) (patrz punkt 5.1) 9 (6%) pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 1 (<1%) pacjent był w wieku przynajmniej 75 lat. Do badania nie włączono pacjentów w wieku powyżej 84 lat. Ogółem nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących bezpieczeństwa między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami w wieku <65 lat.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Dane dotyczące przypadków przedawkowania zgłaszanych w ramach badań klinicznych nad awaprytynibem są ograniczone. Maksymalna dawka awaprytynibu stosowana w badaniach

klinicznych wynosi 600 mg doustnie raz na dobę. Działania niepożądane obserwowane podczas stosowania tej dawki pokrywały się z profilem bezpieczeństwa dawki 300 mg albo 400 mg stosowanej raz na dobę (patrz punkt 4.8).

### Postępowanie

Nie istnieje żadne znane antidotum na przedawkowanie awaprytynibu. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy przerwać przyjmowanie awaprytynibu i rozpocząć leczenie wspomagające. Biorąc pod uwagę dużą objętość dystrybucji awaprytynibu i znaczny stopień wiązania się tego leku z białkami, jest mało prawdopodobne, aby dializowanie doprowadziło do usunięcia istotnej ilości awaprytynibu z organizmu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01EX18.

#### Mechanizm działania

Awaprytynib to inhibitor kinazy typu 1, który w warunkach *in vitro* wykazywał aktywność biochemiczną wobec produktów mutacji D842V genu dla PDGFRA oraz D816V dla genu KIT związanych z opornością na imatynib, sunitynib i regorafenib przy połowie maksymalnych stężeń hamujących (inhibitory concentration, IC<sub>50</sub>) wynoszących odpowiednio 0,24 nM i 0,27 nM oraz silniejsze działanie wobec klinicznie istotnych produktów mutacji w eksonie 11 genu KIT, eksonach 11/17 genu KIT i w eksonie 17 genu KIT niż wobec enzymu kodowanego przez gen KIT typu dzikiego.

W testach komórkowych awaprytynib hamował autofosforylację produktów mutacji D816V dla genu KIT oraz D842V dla genu PDGFRA przy wartościach IC<sub>50</sub> wynoszących odpowiednio 4 nM i 30 nM. W testach komórkowych awaprytynib hamował proliferację w liniach komórkowych produktów mutacji genu KIT, w tym w linii komórkowej mastocytomy mysiej i linii komórkowej ludzkiej białaczki mastocytowej. Awaprytynib wykazywał również działanie hamujące wzrost w modelu ksenograftowym mysiej mastocytomy z mutacją w eksonie 17 genu KIT.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Potencjalne działanie powodujące wydłużenie odstępu QT*

Zdolność awaprytynibu do wydłużania odstępu QT oceniano u 27 pacjentów przyjmujących awaprytynib w dawkach 300/400 mg (dawka 1,33-krotnie większa od dawki 300 mg zalecanej u pacjentów z GIST, od 12- do 16-krotnie większa od dawki 25 mg zalecanej u pacjentów z ISM) raz na dobę w ramach badania prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie u pacjentów z GIST. Szacunkowa średnia zmiana względem wartości początkowej dotycząca wydłużonego odstępu QT skorygowanego według wzoru Fridericia (QTcF) wynosiła 6,55 ms (90% przedział ufności [confidence interval, CI]: 1,80 do 11,29) przy obserwowanej średniej geometrycznej C<sub>max</sub> w stanie stacjonarnym wynoszącej 899 ng/ml (12,8-krotnie wyższej od średniej geometrycznej C<sub>max</sub> w stanie stacjonarnym w przypadku awaprytynibu w dawce 25 mg raz na dobę u pacjentów z ISM). Nie zaobserwowano żadnego wpływu na częstość akcji serca ani przewodnictwo w sercu (odstępy PR, QRS i RR).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Badania kliniczne dotyczące nieresekcyjnego lub przerzutowego GIST*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awaprytynibu oceniano w wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym w jednej grupie (ramieniu) metodą otwartej próby (BLU-285-1101);

NAVIGATOR). Do badania włączono pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem GIST i stanem sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszącym od 0 do 2 (58% i 3% pacjentów ze stanem sprawności wynoszącym odpowiednio 1 i 2). Dawkę początkową wynoszącą 300 mg albo 400 mg raz na dobę przyjmowało łącznie 217 pacjentów.

Skuteczność oceniano na podstawie całkowitego odsetka odpowiedzi na leczenie (overall response rate, ORR) według zmodyfikowanych kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST), wersji 1.1, dostosowanych pod kątem pacjentów z nieresekcyjną albo przerzutową postacią GIST (mRECIST v1.1), oraz czasu trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response, DOR) w ramach niezależnej zaślepionej oceny centralnej (Blinded Independent Central Review, BICR).

Ponadto w ramach trwającego randomizowanego badania fazy III prowadzonego metodą otwartej próby (BLU-285-1303; VOYAGER), którego główny punkt końcowy stanowi czas przeżycia bez progresji choroby (progression-free survival, PFS), leczeniu awaprytynibem w odpowiedniej dawce początkowej poddawano łącznie 239 pacjentów. W ramach tego badania 96 dodatkowych pacjentów otrzymywało awaprytynib po wystąpieniu progresji choroby podczas leczenia regorafenibem w grupie kontrolnej (skrzyżowany schemat doświadczalny). Według stanu na ostatni dzień odcięcia danych, tj. 9 marca 2020 r., mediana czasu trwania leczenia pacjentów z GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA włączonych do tego badania wynosiła 8,9 miesiąca, co dostarcza pewnych wstępnych danych porównawczych dotyczących bezpieczeństwa.

#### *Mutacja D842V w genie dla PDGFRA*

W sumie do badania włączono 38 pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST z mutacją D842V dla genu PDGFRA; poddawano ich leczeniu awaprytynibem w dawce początkowej 300 mg albo 400 mg raz na dobę. W badaniu NAVIGATOR u 71% pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST z mutacją D842V dla genu PDGFRA w trakcie trwania leczenia zmniejszono dawkę do 200 mg albo 100 mg raz na dobę. Mediana czasu do zmniejszenia dawki wynosiła 12 tygodni. U pacjentów z GIST musiała występować nieresekcyjna albo przerzutowa postać choroby oraz udokumentowana mutacja D842V dla genu PDGFRA na podstawie dostępnego lokalnie badania diagnostycznego. Po 12 miesiącach 27 pacjentów wciąż przyjmowało awaprytynib, przy czym 22% przyjmowało 300 mg raz na dobę, 37% przyjmowało 200 mg raz na dobę, a 41% przyjmowało 100 mg raz na dobę.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby: mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres od 29 do 90 lat); 66% pacjentów stanowili mężczyźni; 66% było rasy białej; stan sprawności według ECOG wynosił od 0 do 2 (61% i 5% pacjentów ze stanem sprawności według ECOG wynoszącym odpowiednio 1 i 2); u 97% pacjentów występowała choroba przerzutowa; wielkość największej zmiany docelowej wynosiła >5 cm u 58% osób; 90% uczestników poddano wcześniej resekcji chirurgicznej; mediana wcześniejszych linii leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej wynosiła 1 (zakres od 0 do 5).

Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane w badaniu BLU-285-1101 (NAVIGATOR) dotyczące pacjentów z GIST z mutacją D842V dla genu PDGFRA zestawiono w Tabeli 6. Dane przedstawiają medianę trwania obserwacji kontrolnej wynoszącej 26 miesięcy w przypadku wszystkich pozostałych przy życiu pacjentów z mutacją D842V dla genu PDGFRA; w przypadku 74% pozostałych przy życiu pacjentów nie osiągnięto mediany całkowitego przeżycia (overall survival, OS). Mediana przeżycia wolnego od progresji wynosiła 24 miesiące. Zmniejszenie guza w badaniu radiologicznym zaobserwowano u 98% pacjentów.

**Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z GIST z mutacją D842V dla genu PDGFRA (badanie NAVIGATOR)**

<b>Parametr skuteczności</b>	<b>N = 38</b>
<b>ORR<sup>1</sup> według mRECIST 1.1, (%) (95% CI)</b>	95 (82,3; 99,4)
<b>CR</b>	13
<b>PR</b>	82
<b>DOR (miesiące), mediana (CI)</b>	22,1 (14,1; NE)

Wykaz skrótów: CI = przedział ufności (confidence interval); CR = odpowiedź całkowita (complete response); DOR = czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response); mRECIST 1.1 = zmodyfikowane kryteria odpowiedzi na leczenie guzów litych, wersja 1.1., dostosowane pod kątem pacjentów z nieresekcyjną albo przerzutową postacią GIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); N = liczba pacjentów; NE = niemożliwe do oszacowania (not estimable); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate); PR = odpowiedź częściowa na leczenie (partial response)

<sup>1</sup>ORR definiuje się jako pacjentów, u których wystąpiła CR albo PR (CR + PR)

U pacjentów z GIST z mutacją D842V dla genu PDGFRA leczonych dawką początkową wynoszącą 300 mg albo 400 mg raz na dobę odsetek ORR na podstawie centralnej weryfikacji radiologicznej według kryteriów mRECIST w wersji 1.1 wynosił 95%.

Na podstawie wstępnych wyników z trwającego badania fazy III BLU-285-1303 (VOYAGER) w podgrupie 13 pacjentów z mutacjami D842V w genie PDGFRA, u 3 z 7 pacjentów w grupie przyjmującej awaprytynib zgłoszono odpowiedź częściową (43% ORR) i nie zgłoszono odpowiedzi u żadnego z 6 pacjentów w grupie przyjmującej regorafenib (0% ORR). Nie można było oznaczyć mediany czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) u pacjentów z mutacjami D842V w genie PDGFRA zrandomizowanych do grupy przyjmującej awaprytynib (95% przedział ufności: 9,7, wartość niemożliwa do oszacowania) w porównaniu z 4,5 miesiącami u pacjentów przyjmujących regorafenib (95% przedział ufności: 1,7, wartość niemożliwa do oszacowania).

#### Badania kliniczne dotyczące zaawansowanej mastocytozy układowej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awaprytynibu oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy II, BLU-285-2202 (PATHFINDER), prowadzonym w jednej grupie (ramieniu) metodą otwartej próby. Kwalifikujący się pacjenci musieli mieć stan sprawności według skali ECOG od 0 do 3. Wykluczono pacjentów z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (AHN) wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka, takim jak AML lub MDS wysokiego ryzyka, oraz z nowotworami złośliwymi z chromosomem Philadelphia. Dozwolono stosowanie leków w ramach opieki paliatywnej i podtrzymującej. Populacja, w której można ocenić odpowiedź, według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej, obejmuje pacjentów z rozpoznaniem AdvSM, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę awaprytynibu, zostali poddani co najmniej 2 ocenom szpiku kostnego po punkcie początkowym oraz uczestniczyli w badaniu przez co najmniej 24 tygodnie albo odbyli wizytę związaną z zakończeniem badania. Głównym punktem końcowym oceny skuteczności był ORR według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM, zgodnie z decyzją komisji centralnej.

Spośród 107 pacjentów włączonych do badania 67 pacjentów stosowało wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową i przyjmowało dawkę początkową 200 mg doustnie raz na dobę.

Ocena głównego punktu końcowego oceny skuteczności opierała się na łącznej liczbie 47 pacjentów z AdvSM, u których można było dokonać oceny zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami odpowiedzi IWG-MRT-ECNM, włączonych do badania, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową i którzy przyjmowali produkt leczniczy awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę: 78,7% tych pacjentów przyjmowało wcześniej midostaurynę, 17,0% kładrybinę, 14,9% interferon alfa, 10,6% hydroksymocznik, a 6,4% azacytydynę. U 37 (79%) z 47 pacjentów z AdvSM, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową i którzy przyjmowali produkt awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg, dokonano co

najmniej jednego zmniejszenia dawki w trakcie leczenia, a mediana czasu do zmniejszenia dawki wynosiła 6 tygodni. Charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku wynosiła 69 lat (przedział: 31 do 86 lat), 70% pacjentów stanowili mężczyźni, 92% było rasy białej, stan sprawności według skali ECOG wynosił od 0 do 3 (66% i 34% pacjentów ze stanem sprawności według ECOG wynoszącym odpowiednio 0–1 i 2–3), a 89% pacjentów miało wykrywalną mutację D816V w genie KIT. Przed rozpoczęciem podawania awaprytynibu mediana nacieku z komórek tucznych w szpiku kostnym wynosiła 70%, mediana aktywności tryptazy w surowicy wynosiła 325 ng/ml, a mediana udziału zmutowanych alleli (mutant allele fraction, MAF) w mutacji D816V w genie KIT wynosiła 26,2%.

Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z AdvSM włączonych do badania, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową i którzy przyjmowali awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę, przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 12 miesięcy, zestawiono w Tabeli 7.

**Tabela 7. Wyniki z badania PATHFINDER dotyczące skuteczności u pacjentów z zaawansowaną mastocytozą układową, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową**

Parametr skuteczności	Ogółem	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> według zmodyfikowanych kryteriów IWG-MRT-ECNM, n (%) (95% przedział ufności)</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>Odpowiedź według zmodyfikowanej kategorii IWG-MRT-ECNM, 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)
<b>DOR<sup>2</sup> (miesiące), mediana (95% przedział ufności)</b>	<b>N = 28</b> NR (NE; NE)	<b>N = 5</b> NR (NE; NE)	<b>N = 19</b> NR (NE; NE)	<b>N = 4</b> NR (NE; NE)
<b>Odsetek DOR po 12 miesiącach, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Odsetek DOR po 24 miesiącach, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Czas do wystąpienia odpowiedzi (miesiące), mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna)</b>	<b>N = 28</b> 1,9 (0,5; 12,2)	<b>N = 5</b> 2,3 (1,8; 5,5)	<b>N = 19</b> 1,9 (0,5; 5,5)	<b>N = 4</b> 3,6 (1,7; 12,2)
<b>Czas do wystąpienia CR/CRh (miesiące), mediana (wartość minimalna, wartość maksymalna)</b>	<b>N = 5</b> 3,7 (1,8; 14,8)	<b>N = 2</b> 2,8 (1,8; 3,7)	<b>N = 3</b> 5,6 (1,8; 14,8)	<b>N = 0</b> NE

Wykaz skrótów: CI = poprawa kliniczna (clinical improvement); CR = remisja całkowita (complete remission); CRh = remisja całkowita z częściowym zwiększeniem liczby elementów krwi obwodowej



(complete remission with partial recovery of peripheral blood counts); DOR = czas trwania odpowiedzi na leczenie (duration of response); NE = niemożliwe do oszacowania (not estimable); NR = nie osiągnięto (not reached); ORR = całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie (overall response rate); PR = remisja częściowa (partial remission)

<sup>1</sup> ORR zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami IWG-MRT-ECNM definiuje się jako pacjentów, u których wystąpiła CR, CRh, PR albo CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Oszacowano na podstawie analizy Kaplana-Meiera

Wśród pacjentów przyjmujących awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę po co najmniej jednej wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, u 83,1% pacjentów odnotowano zmniejszenie liczby komórek tucznych w szpiku kostnym o  $\geq 50\%$ , a u 58,5% pacjentów stwierdzono całkowitą eliminację skupisk komórek tucznych w szpiku kostnym; u 88,1% pacjentów doszło do zmniejszenia aktywności tryptazy w surowicy o  $\geq 50\%$ , przy czym u 49,3% aktywność tryptazy w surowicy uległa zmniejszeniu do poziomu  $< 20$  ng/ml; u 68,7% pacjentów odnotowano zmniejszenie MAF mutacji D816V w genie KIT we krwi o  $\geq 50\%$ , a u 60,0% pacjentów odnotowano zmniejszenie objętości śledziony o  $\geq 35\%$  w stosunku do wartości początkowych.

W uzupełniającym wieloośrodkowym badaniu fazy I BLU-285-2101 (EXPLORER), prowadzonym w jednej grupie (ramieniu) metodą otwartej próby, ORR według kryteriów mIWG-MRT-ECNM wyniósł 73% (95% przedział ufności: 39,0; 94,0) w przypadku 11 pacjentów z AdvSM, u których stosowano wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową i którzy przyjmowali produkt awaprytynib w dawce początkowej wynoszącej 200 mg raz na dobę.

#### Badania kliniczne dotyczące indolentnej mastocytozy układowej

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awaprytynibu oceniano w randomizowanym 3-częściowym badaniu BLU-285-2203 (PIONEER), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z ISM z objawami umiarkowanymi lub ciężkimi, niedostatecznie kontrolowanymi za pomocą najlepszego leczenia wspomagającego. W części 2 (główniej części badania) pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej awaprytynib w zalecanej dawce 25 mg doustnie raz na dobę z najlepszym leczeniem wspomagającym (141 pacjentów) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo z najlepszym leczeniem wspomagającym (71 pacjentów). Randomizowana część badania obejmowała okres 24-tygodniowy. Część 3 badania BLU-285-2203 jest w toku.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w części 2 była średnia zmiana w stosunku do wartości początkowej do tygodnia 24 według całkowitej oceny objawów (total symptom score, TSS) mierzonej za pomocą formularza oceny objawów ISM (ISM Symptom Assessment Form, ISM-SAF). Formularz ISM-SAF jest narzędziem do oceny wyników zgłaszanych przez pacjentów, obejmującym 12-punktowy kwestionariusz opracowany specjalnie do oceny objawów u pacjentów z ISM. Zgłaszane przez pacjentów oceny nasilenia 11 objawów ISM (ból kości, ból brzucha, nudności, wysypka, świąd, uderzenia gorąca, zmęczenie, zawroty głowy, mgła mózgowa, ból głowy, biegunka; 0 = nie występuje; 10 = największe wyobrażalne) są sumowane w celu obliczenia oceny TSS (w zakresie 0-110), gdzie wyższa ocena reprezentuje większe obciążenie objawami. Punkt 12 kwestionariusza służy do oceny liczby epizodów biegunki.

Na potrzeby badania u pacjentów włączonych do badania wymagana była całkowita ocena objawów (TSS) wynosząca co najmniej 28 na etapie przesiewowym. Kontrola objawów u pacjentów musiała być niewystarczająca w odniesieniu do jednego lub więcej objawów występujących w punkcie początkowym przy co najmniej dwóch terapiach objawowych, w tym m.in. takich jak: leki przeciwhistaminowe H1, leki przeciwhistaminowe H2, inhibitory pompy protonowej, inhibitory leukotrienu, kromolin sodu, kortykosteroidy lub omalizumab.

Dodatkowymi kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności według informacji zgłaszanych przez pacjentów był odsetek leczonych awaprytynibem pacjentów uzyskujących zmniejszenie TSS o  $\geq 50\%$  i  $\geq 30\%$  w stosunku do wartości początkowych do tygodnia 24 w porównaniu z placebo. Jako kluczowe drugorzędowe punkty końcowe oceny skuteczności zgłaszano także obiektywne pomiary liczby komórek tucznych, co obejmowało odsetek pacjentów, u których w tygodniu 24 odnotowano zmniejszenie aktywności tryptazy w surowicy,

udziału zmutowanych alleli w mutacji D816V w genie KIT we krwi obwodowej i liczby komórek tucznych w szpiku kostnym o  $\geq 50\%$  w stosunku do wartości początkowych.

Charakterystyka badanej populacji była następująca: mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres: od 18 do 79 lat), 73% pacjentów stanowiły kobiety, 80% było rasy białej, a 94% pacjentów miało mutację D816V w genie KIT. W punkcie początkowym średnia wartość TSS wynosiła 50,93 (zakres: od 12,1 do 104,4), mediana aktywności tryptazy w surowicy wynosiła 39,20 ng/ml (zakres: od 3,6 do 501,6 ng/ml), mediana udziału zmutowanych alleli w mutacji D816V w genie KIT wynosiła 0,32% według testu cyfrowego kropelkowego PCR (ang. *digital-droplet polymerase chain reaction*, ddPCR), a mediana nacieku z komórek tucznych w szpiku kostnym wynosiła 7%.

W punkcie początkowym większość pacjentów (99,5%) otrzymywała jednocześnie najlepsze leczenie wspomagające (mediana 3 terapii). Najczęściej stosowanymi terapiami były leki przeciwhistaminowe H1 (98,1%), leki przeciwhistaminowe H2 (66%), inhibitory leukotrienu (34,9%) i kromolin sodu (32,1%).

Leczenie awaprytynibem wykazało statystycznie istotną poprawę w zakresie wszystkich pierwszorzędowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności w porównaniu z placebo, co zestawiono w Tabeli 8.

**Tabela 8. Zmniejszenie TSS na podstawie ISM-SAF i pomiary liczby komórek tucznych u pacjentów z indolentną mastocytozą układową w badaniu PIONEER w tygodniu 24**

Parametr skuteczności	AYVAKYT (25 mg raz na dobę) + najlepsze leczenie wspomagające N = 141	Placebo + najlepsze leczenie wspomagające N = 71	Jednostronna wartość p
<b>TSS na podstawie ISM-SAF</b>			
<b>Średnia zmiana TSS</b>			
Zmiana w stosunku do wartości początkowej (95% CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Różnica w porównaniu z placebo (95% CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% pacjentów, którzy uzyskali zmniejszenie TSS o $\geq 50\%$ (95% CI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% pacjentów, którzy uzyskali zmniejszenie TSS o $\geq 30\%$ (95% CI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>Pomiary liczby komórek tucznych</b>			
% pacjentów ze zmniejszeniem aktywności tryptazy w surowicy o $\geq 50\%$ (95% CI)	N = 141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	<0,0001

<b>% pacjentów ze zmniejszeniem udziału zmutowanych alleli w mutacji D816V w genie KIT we krwi obwodowej o <math>\geq 50\%</math> lub do poziomu niewykrywalnego (95% CI)</b>	N = 118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	<0,0001
<b>% pacjentów ze zmniejszeniem liczby komórek tucznych w szpiku kostnym o <math>\geq 50\%</math> lub bez skupisk komórek (95% CI)</b>	N = 106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	<0,0001

Wykaz skrótów: CI = przedział ufności (confidence interval); ISM-SAF = formularz oceny objawów indolentnej mastocytozy układowej (ang. *indolent systemic mastocytosis symptom assessment form*); TSS = całkowita ocena objawów (ang. *total symptom score*)

\* Zmniejszenie TSS jest wynikiem średniego zmniejszenia wszystkich poszczególnych objawów zawartych w formularzu ISM-SAF.

Długotrwała skuteczność awaprytynibu jest oceniana w otwartym badaniu PIONEER w fazie przedłużenia u pacjentów przyjmujących awaprytynib w dawce 25 mg (część 3). Łącznie 201 pacjentów z części 2 wzięło udział w części 3 badania PIONEER. Pacjenci leczeni awaprytynibem w części 2 nadal zgłaszali poprawę TSS na przestrzeni czasu do około 48 tygodni leczenia (część 3 C7D1), a średnia zmiana TSS w stosunku do wartości początkowej wynosiła -18,05 punktu (95% CI -21,55; -14,56). Pacjenci otrzymujący placebo w części 2, którzy w części 3 przyjmowali awaprytynib, zgłaszali znaczące dodatkowe zmniejszenie wartości TSS w ciągu pierwszych 24 tygodni leczenia (część 3 C7D1), a całkowita średnia zmiana TSS w stosunku do wartości początkowej wynosiła -19,71 punktu (95% CI -24,32; -15,11), co obejmowało dalsze zmniejszenie o 10,78 punktu w stosunku do wartości początkowej w części 3 bezpośrednio przed przejściem na awaprytynib.

### Populacja osób starszych

#### *Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST*

Czterdzieści dwa procent pacjentów, którzy przyjmowali produkt leczniczy AYVAKYT w dawce początkowej 300 mg albo 400 mg raz na dobę w badaniu NAVIGATOR, miało przynajmniej 65 lat. Ogółem nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące stosowania awaprytynibu u pacjentów w wieku 75 lat i więcej (8% [3 z 38]).

#### *Zaawansowana mastocytoza układowa*

Spośród 47 pacjentów, którzy w badaniu PATHFINDER przyjmowali produkt leczniczy AYVAKYT w dawce początkowej 200 mg po co najmniej jednej wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej, 64% miało przynajmniej 65 lat, a 21% miało przynajmniej 75 lat. Ogółem nie zaobserwowano różnic dotyczących skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami w wieku  $< 65$  lat.

#### *Indolentna mastocytoza układowa*

Spośród 141 pacjentów z ISM, którzy w części 2 (część główna) badania PIONEER przyjmowali produkt leczniczy AYVAKYT, 9 (6%) pacjentów było w wieku przynajmniej 65 lat, a 1 (<1%) pacjent był w wieku przynajmniej 75 lat. Do badania nie włączono pacjentów w wieku powyżej 84 lat. Ogółem nie zaobserwowano istotnych różnic dotyczących skuteczności między pacjentami w wieku  $\geq 65$  lat a pacjentami w wieku  $< 65$  lat.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AYVAKYT w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nawracającym/opornym na

leczenie guzem litym z mutacją genu KIT albo PDGFRA (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AYVAKYT we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z mastocytozą (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stan stacjonarny osiągnięto po 15 dniach podawania awaprytynibu raz na dobę.

### Nieresekcyjny albo przerzutowy GIST (dawka 300 mg raz na dobę)

Po podaniu pojedynczej dawki i po wielokrotnym zastosowaniu dawek awaprytynibu ekspozycja ogólnoustrojowa na awaprytynib była proporcjonalna do dawki w ich zakresie wynoszącym od 30 mg do 400 mg raz na dobę u pacjentów z nieresekcyjnym albo przerzutowym GIST. Średnia geometryczna (CV%) stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) w stanie stacjonarnym i pole pod krzywą zależności stężenie-czas ( $AUC_{0-tau}$ ) awaprytynibu podawanego w dawce 300 mg raz na dobę wyniosły odpowiednio 813 ng/ml (52%) i 15400 h\*ng/ml (48%). Średnia geometryczna wskaźnika kumulacji po podaniu wielokrotnym wynosiła od 3,1 do 4,6.

### Zaawansowana mastocytoza układowa (dawka 200 mg raz na dobę)

Stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) w stanie stacjonarnym i pole pod krzywą (AUC) awaprytynibu były proporcjonalne do dawki w ich zakresie wynoszącym od 30 mg do 400 mg raz na dobę u pacjentów z AdvSM. Średnia geometryczna (CV%) stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) w stanie stacjonarnym i  $AUC_{0-24}$  awaprytynibu stosowanego w dawce 200 mg raz na dobę wyniosły odpowiednio 377 ng/ml (62%) i 6600 h\*ng/ml (54%). Średnia geometryczna wskaźnika kumulacji po podaniu wielokrotnym (30–400 mg) wynosiła od 2,6 do 5,8.

### Indolentna mastocytoza układowa (dawka 25 mg raz na dobę)

Stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) i pole pod krzywą (AUC) awaprytynibu zwiększały się proporcjonalnie do dawki w zakresie od 25 mg do 100 mg raz na dobę u pacjentów z ISM. Średnia geometryczna (CV%) stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) w stanie stacjonarnym i  $AUC_{0-24}$  awaprytynibu stosowanego w dawce 25 mg raz na dobę wyniosły odpowiednio 70,2 ng/ml (47,8%) i 1330 h\*ng/ml (49,5%). Średnia geometryczna wskaźnika kumulacji po podaniu wielokrotnym wynosiła 3,59.

## Wchłanianie

Po podaniu pojedynczych dawek doustnych awaprytynibu wynoszących od 25 mg do 400 mg mediana czasu do osiągnięcia stężenia maksymalnego ( $T_{max}$ ) wynosiła od 2 do 4 godzin po podaniu dawki. Nie określono całkowitej biodostępności. Populacyjna szacunkowa średnia dostępność biologiczna po doustnym podaniu awaprytynibu u pacjentów z GIST i AdvSM jest niższa odpowiednio o 16% i 47% w porównaniu z pacjentami z ISM.

### Wpływ pokarmu

Wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  awaprytynibu wzrosły odpowiednio o 59% i 29% u zdrowych uczestników, którym podano awaprytynib po posiłku wysokotłuszczowym (około 909 kalorii, 58 gramów węglowodanów, 56 gramów tłuszczów i 43 gramy białka) w porównaniu z  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  po pozostawianiu przez całą noc na czczo.

## Dystrybucja

Awaprytynib wiąże się z białkami ludzkiego osocza w 98,8% *in vitro*, a wiązanie nie jest zależne od stężenia. Stosunek stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosił 0,95. Populacyjna szacunkowa pozorna centralna objętość dystrybucji awaprytynibu ( $V_c/F$ ) wynosi 971 l przy średniej beztłuszczowej masie ciała równej 54 kg. Zmienność międzypersoniczna w zakresie  $V_c/F$  wynosi 50,1%.

### Metabolizm

W badaniach *in vitro* wykazano, że metabolizm tlenowy awaprytynibu odbywa się głównie przy udziale CYP3A4 i CYP3A5 oraz w mniejszym stopniu przy udziale CYP2C9. Względny wpływ CYP2C9 i CYP3A na metabolizm awaprytynibu w warunkach *in vitro* wyniósł odpowiednio 15,1% i 84,9%. Głównym katalizatorem wytwarzania glukuronidu M690 jest UGT1A3. Głównymi szlakami metabolicznymi po podaniu pojedynczej dawki awaprytynibu wynoszącej około 310 mg (~100  $\mu\text{Ci}$ ) [ $^{14}\text{C}$ ] zdrowym uczestnikom były utlenianie, glukuronidacja, oksydacyjna deaminacja i *N*-dealkilacja. Głównymi radioaktywnymi substancjami krążącymi były awaprytynib w stanie niezmienionym (49%) i jego metabolity, M690 (hydroksyglukuronid; 35%) oraz M499 (oksydacyjna deaminacja; 14%). Po doustnym podaniu pacjentom awaprytynibu w dawce 300 mg raz na dobę AUC konstytutywnych enancjomerów M499, BLU111207 i BLU111208 w stanie stacjonarnym wynosiło około 35% i 42% AUC awaprytynibu. Przy dawce 25 mg raz na dobę stosunek metabolitu do substancji macierzystej w przypadku BLU111207 oraz BLU111208 wynosił odpowiednio 10,3% i 17,5%. W porównaniu z awaprytynibem ( $\text{IC}_{50} = 4 \text{ nM}$ ), enancjomery BLU111207 ( $\text{IC}_{50} = 41,8 \text{ nM}$ ) i BLU111208 ( $\text{IC}_{50} = 12,4 \text{ nM}$ ) wykazują odpowiednio 10,5- i 3,1-krotnie słabsze działanie wobec D816V KIT w warunkach *in vitro*.

W badaniach *in vitro* wykazano, że awaprytynib jest bezpośrednim inhibitorem CYP3A4 i zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4 w klinicznie istotnych stężeniach (patrz punkt 4.5). W warunkach *in vitro* awaprytynib nie hamował aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 w klinicznie istotnych stężeniach.

W warunkach *in vitro* awaprytynib w klinicznie istotnych stężeniach indukował powstawanie CYP3A (patrz punkt 4.5). W warunkach *in vitro* awaprytynib nie indukował powstawania CYP1A2 ani CYP2B6 w klinicznie istotnych stężeniach.

### Eliminacja

Po podaniu dawek pojedynczych produktu leczniczego AYVAKYT pacjentom z GIST, AdvSM i ISM średni okres półtrwania awaprytynibu w osoczu wynosił odpowiednio od 32 do 57 godzin, od 20 do 39 godzin oraz od 38 do 45 godzin.

U pacjentów z GIST populacyjny szacunkowy średni klirens pozorny ( $\text{CL}/F$ ) awaprytynibu wynosi 16,9 l/h. U pacjentów z AdvSM zależny od czasu  $\text{CL}/F$  w dniu 9 zmniejszył się do 39,4% w porównaniu z pacjentami z GIST i z ISM. Zmienność międzypersoniczna w zakresie  $\text{CL}/F$  wynosi 44,4%.

Po podaniu pojedynczej dawki doustnej wynoszącej około 310 mg (~100  $\mu\text{Ci}$ ) [ $^{14}\text{C}$ ] awaprytynibu zdrowym uczestnikom 70% dawki radioaktywnej uzyskiwano ze stolca, a 18% z moczu. Awaprytynib w stanie niezmienionym stanowił 11% i 0,23% podanej dawki radioaktywnej wydalanej odpowiednio ze stolcem i z moczem.

### Wpływ awaprytynibu na transport białek

W warunkach *in vitro* awaprytynib nie jest substratem glikoproteiny P, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K ani BSEP w klinicznie istotnych stężeniach.

W warunkach *in vitro* awaprytynib jest inhibitorem glikoproteiny P oraz białek BCRP, MATE1, MATE2-K i BSEP (patrz punkt 4.5). W warunkach *in vitro* awaprytynib nie hamował aktywności OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ani OCT2 w klinicznie istotnych stężeniach.

#### Substancje czynne zmniejszające wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących interakcji lekowych. Na podstawie zarówno populacyjnej, jak i niekompartimentowej analizy farmakokinetycznej ustalono, że wpływ tych substancji na biodostępność awaprytynibu nie jest istotny klinicznie.

#### Szczególne grupy pacjentów

Wyniki analiz farmakokinetyki populacyjnej wskazują, że wiek (18–90 lat), masa ciała (40–156 kg), płeć i stężenie albumin nie mają wpływu na ekspozycję na awaprytynib. Wpływ jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI) na biodostępność (F) oraz wpływ beztłuszczowej masy ciała na pozorną centralną objętość dystrybucji ( $V_c/F$ ) zostały uznane za statystycznie istotne zmienne towarzyszące, mające wpływ na ekspozycję na awaprytynib. Beztłuszczowa masa ciała (30 kg do 80 kg) wykazała niewielki wpływ na  $C_{max}$  w stanie stacjonarnym ( $\pm 5\%$ ), podczas gdy jednoczesne stosowanie PPI prowadziło do ~19% obniżenia wartości AUC i  $C_{max}$ . Ten niewielki wpływ na ekspozycję nie jest istotny klinicznie, biorąc pod uwagę zmienność PK ( $>40\%$  CV) i oczekuje się, że nie będzie to mieć wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo. Nie stwierdzono istotnego wpływu rasy na farmakokinetykę awaprytynibu, jednak mała liczba uczestników rasy czarnej (n=27) i azjatyckiej (n=26) stanowi ograniczenie dla wniosków uzyskanych w oparciu o rasę.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Ze względu na to, że główną drogą wydalania awaprytynibu jest jego eliminacja w wątrobie, zaburzenia czynności wątroby mogą prowadzić do zwiększenia stężeń awaprytynibu w osoczu. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że ekspozycja na awaprytynib była podobna u 72 uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające górnej granicy normy [GGN] i aktywność AST  $>$  GGN albo stężenie bilirubiny całkowitej  $>1-1,5$  x GGN i dowolna aktywność AST) oraz u 13 uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej  $>1,5-3,0$  x GGN i dowolna aktywność AST), a także u 402 uczestników z prawidłową czynnością wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej i AST nieprzekraczające GGN). W badaniu klinicznym badającym wpływ ciężkich zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę awaprytynibu po podaniu pojedynczej dawki doustnej 100 mg awaprytynibu średnia wartość AUC dla wolnego leku była o 61% większa u uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Childa i Pugh) w porównaniu z odpowiadającymi im zdrowymi uczestnikami z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby zalecana jest mniejsza dawka początkowa (patrz punkt 4.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wykazano, że ekspozycja na awaprytynib była podobna wśród 136 uczestników z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 60–89 ml/min), u 52 uczestników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 30–59 ml/min) i wśród 298 uczestników z prawidłową czynnością nerek (CrCl  $\geq 90$  ml/min), co wskazuje na to, że u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek w stopniu od łagodnego do umiarkowanego nie wymaga się żadnej korekty dawki. Nie badano farmakokinetyki awaprytynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CrCl 15–29 ml/min) ani ze schyłkową niewydolnością nerek (CrCl  $<15$  ml/min).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym

Krwotok w mózgu i rdzeniu kręgowym występował u psów przyjmujących dawki co najmniej 15 mg/kg/dobę (około 9,0-, 1,8- i 0,8-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy dawce odpowiednio 25 mg, 200 mg i 300 mg raz na dobę), a obrzęk splotu naczyniówkowego w mózgu

występował u psów przyjmujących dawki co najmniej 7,5 mg/kg/dobę (około 4,7-, 1,0- i 0,4-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy dawce klinicznej odpowiednio 25 mg, 200 mg i 300 mg raz na dobę). U szczurów występowały drgawki, które były potencjalnym następstwem zahamowania Nav 1.2 w przypadku ekspozycji ogólnoustrojowej wynoszącej  $\geq 96$ -, 12- i  $\geq 8$ -krotności ekspozycji pacjentów przyjmujących dawkę kliniczną 25 mg, 200 mg i 300 mg podawaną raz na dobę.

W prowadzonym na szczurach 6-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów występowało krwotoczne i torbielowate zwyrodnienie ciała żółtego jajnika i ześluzowacenie pochwy przy dawkach co najmniej 3 mg/kg/dobę z marginesem ekspozycji wynoszącym 15-, 3- i 1,3-krotność ekspozycji u ludzi na podstawie AUC przy dawce odpowiednio 25 mg, 200 mg i 300 mg. W prowadzonym na psach 9-miesięcznym badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym obserwowano hipospermatogenezę (3/4 samców) przy najwyższej badanej dawce, 5 mg/kg/dobę (5,7-, 1,2- i  $< 1$ -krotność ekspozycji u ludzi (AUC) przy dawce odpowiednio 25 mg, 200 mg i 300 mg).

#### Działanie genotoksyczne/rakotwórcze

Awaprytynib w warunkach *in vitro* nie wykazał działania mutagenego na podstawie testu mutacji powrotnych w komórkach bakterii (testu Ames). W warunkach *in vitro* uzyskano dodatni wynik badania pod kątem aberracji chromosomowych w hodowlach ludzkich limfocytów z krwi obwodowej, ale ujemny wynik zarówno badania pod kątem występowania mikrojąder w komórkach szpiku kostnego szczurów, jak i testu kometkowego w kierunku uszkodzeń chromosomowych w wątrobie; ogólnie nie stwierdzono zatem genotoksyczności leku. Potencjał rakotwórczy awaprytynibu oceniano w 6-miesięcznym badaniu myszy transgenicznym, w którym odnotowano większą częstość występowania spadku liczby komórek kory grasicy przy dawkach 10 i 20 mg/kg/dobę. Długoterminowe badanie dotyczące działania rakotwórczego awaprytynibu jest w toku.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój

Przeprowadzono odrębne badanie łączone dotyczące płodności samców i samic oraz wczesnego rozwoju embrionalnego u szczurów z zastosowaniem dawek doustnych awaprytynibu wynoszących 3, 10 i 30 mg/kg/dobę w przypadku samców oraz 3, 10 i 20 mg/kg/dobę w przypadku samic. Nie zaobserwowano bezpośredniego wpływu na płodność samców ani samic przy najwyższych dawkach objętych badaniem (100,8- i 62,6-krotność ekspozycji u ludzi (AUC) przy dawce 25 mg, 20,3- i 9,5-krotność ekspozycji u ludzi (AUC) przy dawce 200 mg oraz 8,7- i 4,1-krotność ekspozycji u ludzi (AUC) przy dawce 300 mg).

Awaprytynib przenikał do płynów nasiennych w stężeniu do 0,1 raza większym niż stężenie oznaczone w ludzkim osoczu w przypadku przyjmowania dawki 25 mg. Obserwowano zwiększoną liczbę przypadków utraty zapłodnionego jaja przed zagnieżdżeniem oraz wczesnych resorpcji z marginesem ekspozycji wynoszącym 15-, 3- i 1,3-krotność ekspozycji u ludzi (AUC) przy dawce klinicznej odpowiednio 25 mg, 200 mg i 300 mg. Obserwowano zmniejszenie produkcji spermy i względnej masy jąder u samców szczurów, którym podawano awaprytynib odpowiednio w dawkach 7- i 30-krotnie, 1- i 5-krotnie oraz 0,6- i 3-krotnie większych od dawek 25 mg, 200 mg i 300 mg stosowanych u ludzi.

W badaniu dotyczącym wpływu toksycznego na rozwój zarodka i płodu u szczurów awaprytynib wykazywał działanie embriotoksyczne i teratogenne (zmniejszenie masy ciała i żywotności płodu oraz zwiększenie ilości wad rozwojowych w obrębie trzewi i szkieletu). Doustne podanie awaprytynibu w okresie organogenezy miało działanie teratogenne i embriotoksyczne u szczurów przy ekspozycji około 31,4-, 6,3- i 2,7-krotnie większej od ekspozycji u ludzi (AUC) odpowiednio przy dawce 25 mg, 200 mg i 300 mg.

#### Badania fototoksyczności

Badanie fototoksyczności *in vitro* na mysich fibroblastach 3T3, jak również badanie fototoksyczności u szczurów pigmentowanych wykazały, że awaprytynib posiada nieznaczny potencjał wywoływania fototoksyczności.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### *Rdzeń tabletki*

Celuloza mikrokrystaliczna  
Kopowidon  
Kroskarmeloza sodowa  
Magnezu stearynian

#### *Otoczka tabletki*

Talk  
Makrogol 3350  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E171)

*Tusz użyty do wykonania nadruku (tylko w przypadku 100 mg, 200 mg i 300 mg tabletek powlekanych)*

Szelak (20% estryfikowany) roztwór etanolowy 45%  
Błękit brylantowy FCF (E133)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Żelaza tlenek czarny (E172)  
Glikol propylenowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (high-density polythylene, HDPE) z zabezpieczeniem (polipropylen) przed otwarciem przez dzieci, foliową membranę zgrzewaną indukcyjnie (folia z masą celulozową, zgrzewana indukcyjnie) i wkładem ze środkiem osuszającym.

Każde pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę zawierającą 30 tabletek powlekanych.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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



## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane  
EU/1/20/1473/003

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 września 2020 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 lipca 2023 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
W celu dalszego potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awaprytynibu w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjną albo przerzutową postacią GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wyniki badania obserwacyjnego oceniającego bezpieczeństwo stosowania i skuteczność u pacjentów z nieresekcyjną albo przerzutową postacią GIST z mutacją D842V w genie PDGFRA.	I kwartał 2027 r.

**ANEKS III**  
**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE 25 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AYVAKYT 25 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE – 25 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/004

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE 50 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującego się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/005

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AYVAKYT 50 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE – 50 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/005

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE 100 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AYVAKYT 100 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE – 100 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 100 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/001

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKSTUROWE 200 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AYVAKYT 200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE – 200 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE 300 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

AYVAKYT 300 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN



**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA BUTELCE – 300 MG TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane  
awaprytynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg awaprytynibu.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletki powlekane  
30 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.  
Nie połykać wkładu ze środkiem osuszającym znajdującym się w butelce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/20/1473/003

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A****17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane awaprytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT
3. Jak przyjmować lek AYVAKYT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AYVAKYT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek AYVAKYT

AYVAKYT jest lekiem zawierającym substancję czynną – awaprytynib.

##### W jakim celu stosuje się lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT stosuje się u dorosłych w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN) lub białaczki mastocytowej (mast cell leukaemia, MCL) po stosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. Są to choroby, w których organizm wytwarza zbyt wiele komórek tucznych – jest to rodzaj krwinek białych. Objawy występują, gdy zbyt wiele komórek tucznych przedostaje się do różnych narządów ciała, takich jak wątroba, szpik kostny czy śledziona. Komórki te uwalniają też substancje, np. histaminę, powodując różne ogólne objawy u pacjentów, a także prowadząc do uszkodzenia zajętych narządów. ASM, SM-AHN i MCL określa się wspólnie mianem zaawansowanej mastocytozy układowej (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

Lek AYVAKYT stosuje się także w leczeniu dorosłych z indolentną mastocytozą układową (ang. *indolent systemic mastocytosis*, ISM) z objawami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, niedostatecznie kontrolowanymi leczeniem objawowym. Jest to choroba, w której w organizmie gromadzi się wiele nieprawidłowych komórek tucznych. Komórki tuczne to krwinki białe odpowiedzialne za reakcje alergiczne. Komórki te mogą znajdować się w tkankach całego ciała, ale często lokalizują się w skórze, jelitach i szpiku kostnym. Te nieprawidłowe komórki tuczne mogą powodować takie objawy, jak silne reakcje alergiczne, biegunka, wysypka i zaburzenia myślenia.

## Jak działa lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT zatrzymuje działanie grupy występujących w organizmie białek zwanych kinazami. Komórki tuczne u pacjentów z AdvSM i z ISM zwykle wykazują zmiany (mutacje) w genach zaangażowanych w wytwarzanie określonych kinaz związanych ze wzrostem i rozprzestrzenianiem się tych komórek.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku AYVAKYT albo powodów przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT

### Kiedy nie przyjmować leku AYVAKYT:

- jeśli pacjent ma uczulenie na awaprytynib albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli w okresie ostatniego roku u pacjenta **wystąpił tętniak** (wybrzuszenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) albo **krwawienie w obrębie mózgu**;
- **jeśli pacjent ma małą liczbę płytek krwi**;
- **jeśli pacjent przyjmuje leki o działaniu rozrzedzającym krew stosowane w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi, takie jak warfaryna lub fenpropakumon.**

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania tego leku:

- Mogą wystąpić objawy takie jak **silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność albo ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia w obrębie mózgu)**. W przypadku ich wystąpienia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i tymczasowo przerwać leczenie. U pacjentów z AdvSM lekarz oznaczy liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia i w razie konieczności będzie ją kontrolował w trakcie leczenia awaprytynibem.
- Leczenie z zastosowaniem tego leku może prowadzić u pacjentów z AdvSM do **zwiększonego ryzyka występowania krwawień**. Awaprytynib może powodować krwawienie w układzie pokarmowym, na przykład w żołądku, odbytnicy albo jelitach. Należy poinformować lekarza o wszelkich występujących w przeszłości albo obecnie problemach związanych z krwawieniami. Przed rozpoczęciem przyjmowania awaprytynibu lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badań krwi. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia następujących objawów: wydalanie krwi w stolcu albo smoliste stolce, ból brzucha, kaszel/wymioty z krwią.
- Mogą również wystąpić **utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu leku na czynności poznawcze)**. Awaprytynib może czasami wpływać na sposób myślenia i zapamiętywania informacji. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów albo gdy członek rodziny, opiekun albo inna osoba dobrze znająca pacjenta zauważy u niego słabszą pamięć albo splątanie.
- W trakcie terapii z zastosowaniem tego leku należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku **szybkiego wzrostu masy ciała, wystąpienia obrzęku twarzy albo kończyn, trudności w oddychaniu albo duszności**. Ten lek może powodować zatrzymywanie wody w organizmie (u pacjentów z AdvSM może wystąpić nasilone zatrzymanie płynów).
- Awaprytynib może powodować **zaburzenia rytmu serca**. Lekarz może przeprowadzić badania w celu oceny tych dolegliwości w trakcie terapii z zastosowaniem awaprytynibu. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, omdleń albo nieprawidłowego bicia serca w trakcie przyjmowania tego leku.
- U pacjentów z AdvSM mogą wystąpić **ciężkie dolegliwości żołądkowe albo jelitowe (biegunka, nudności i wymioty)**. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia tych objawów.
- W trakcie przyjmowania tego leku może wystąpić **zwiększona wrażliwość na światło słoneczne**. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry wystawione na działanie słońca i stosować środek z filtrem UV o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (sun protection factor, SPF).

W trakcie przyjmowania awaprytynibu lekarz zaleci regularne wykonywanie badań krwi, a u pacjentów z AdvSM będą również wykonywane regularne pomiary masy ciała.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.

### **Dzieci i młodzież**

Nie badano działania leku AYVAKYT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek AYVAKYT a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek AYVAKYT może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku.

### **Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy poinformować lekarza albo farmaceutę w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z poniższych leków.**

Następujące leki mogą nasilać działanie awaprytynibu i mogą nasilać związane z nim działania niepożądane:

- boceprewir – lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- kobicystat, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna – leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol – leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych;
- koniwaptan – lek stosowany w leczeniu małego stężenia sodu we krwi (hiponatremii).

Następujące leki mogą osłabiać działanie awaprytynibu:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina, fosfenytoina, prymidon, fenobarbital – leki stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w przypadku depresji;
- bozentan – lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- efawirenz i etrawiryna – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- modafinil – lek stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- dabrafenib – lek stosowany w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych;
- nafcylicyna – lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych;
- deksametazon – lek stosowany w celu ograniczenia stanu zapalnego.

Ten lek może wpływać na skuteczność poniższych leków albo nasilać związane z nimi działania niepożądane:

- alfentanyl – lek stosowany do kontrolowania bólu podczas zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych;
- atazanawir – lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- midazolam – lek stosowany w celu znieczulenia, uspokojenia albo zmniejszenia lęku;
- symwastatyna – lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu;
- syrolimus, takrolimus – leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Stosowanie leku AYVAKYT z jedzeniem i pić**

Nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów w trakcie leczenia lekiem AYVAKYT.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### Ciąża

Stosowanie tego leku podczas ciąży nie jest zalecane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, gdyż może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AYVAKYT w trakcie ciąży.

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku lekarz może sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 tygodni po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy omówić z lekarzem skuteczne metody antykoncepcji odpowiednie dla danej osoby.

#### Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza w przypadku karmienia piersią albo planowanego karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek AYVAKYT przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie terapii tym lekiem i przez co najmniej dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę karmienia dziecka w tym okresie.

#### Płodność

Lek AYVAKYT może powodować problemy z płodnością u mężczyzn i kobiet. Związane z tym obawy należy omówić z lekarzem.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek AYVAKYT może powodować występowanie objawów, które wpływają na zdolność koncentracji uwagi i szybkość reakcji (patrz punkt 4). W związku z tym lek AYVAKYT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów albo obsługi maszyn.

#### **Lek AYVAKYT zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek AYVAKYT**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Jaką moc leku AYVAKYT należy stosować**

Zalecana dawka leku AYVAKYT będzie zależeć od choroby – patrz poniżej.

Lek AYVAKYT jest dostępny w tabletkach o różnej mocy: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Lekarz poinformuje pacjenta o mocy i liczbie tabletek, które należy przyjmować:

#### **Leczenie AdvSM**

Zalecana dawka to 200 mg doustnie raz na dobę.

#### **Leczenie ISM**

Zalecana dawka to 25 mg doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy dotyczące wątroby, lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę lub tymczasowo albo trwale przerwać leczenie. Nie należy samemu zmieniać dawki ani przerywać przyjmowania leku AYVAKYT, chyba że lekarz to zaleci.

Tabletkę (tabletki) leku AYVAKYT należy przyjmować na czczo i połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść co najmniej dwie godziny przed przyjęciem i co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku AYVAKYT nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zaplanowanej porze.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AYVAKYT**

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Może być konieczne udzielenie pomocy medycznej.

#### **Pominięcie przyjęcia leku AYVAKYT**

W przypadku pominięcia dawki leku AYVAKYT należy przyjąć ją jak najszybciej, chyba że do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż osiem godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować dwóch dawek w ciągu ośmiu godzin w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Najcięższe działania niepożądane u pacjentów z AdvSM**

**Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia którejkolwiek z następujących dolegliwości (patrz również punkt 2.):**

- silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność, ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia do mózgu);
- utrata pamięci, zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu na czynności poznawcze).

#### **Do pozostałych działań niepożądanych u pacjentów z AdvSM należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmiany w odczuwaniu smaku;
- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- biegunka;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- zmiana barwy włosów;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;
- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- krwawienie w obrębie mózgu;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- krwawienie z nosa;
- duszność;



- zgaga;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- ból brzucha;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- wysypka;
- wypadanie włosów;
- ból;
- zwiększenie masy ciała;
- zmiany czynności elektrycznej serca;
- skłonność do powstawania siniaków;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- płyn wokół serca;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek.

**Do działań niepożądanych u pacjentów z ISM należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- obrzęk rąk i nóg.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- trudności z zasypianiem (bezsennność);
- uderzenia gorąca;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- obrzęk twarzy;
- wyniki badań krwi wskazujące na wpływ na kości (zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi).

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można też zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek AYVAKYT**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku tekturowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że butelka jest uszkodzona albo wykazuje oznaki naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek AYVAKYT

- Substancją czynną leku jest awaprytynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 25 mg awaprytynibu.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, kopowidon, kroskarmelozę sodową i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek AYVAKYT zawiera sól”).
  - Otoczka tabletki zawiera: talk, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek (E171).

### Jak wygląda lek AYVAKYT i co zawiera opakowanie

AYVAKYT 25 mg tabletki powlekane ma postać okrągłych białych tabletek o średnicy 5 mm z wytłoczonym napisem „BLU” po jednej i „25” po drugiej stronie.

Lek AYVAKYT jest dostarczany w butelce zawierającej 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Należy pozostawić wkład ze środkiem osuszającym w butelce.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

E-mail:

[MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

### Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

### Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane awaprytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT
3. Jak przyjmować lek AYVAKYT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AYVAKYT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek AYVAKYT

AYVAKYT jest lekiem zawierającym substancję czynną – awaprytynib.

##### W jakim celu stosuje się lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT stosuje się u dorosłych w leczeniu agresywnej mastocytozy układowej (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN) lub białaczki mastocytowej (mast cell leukaemia, MCL) po stosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. Są to choroby, w których organizm wytwarza zbyt wiele komórek tucznych – jest to rodzaj krwinek białych. Objawy występują, gdy zbyt wiele komórek tucznych przedostaje się do różnych narządów ciała, takich jak wątroba, szpik kostny czy śledziona. Komórki te uwalniają też substancje, np. histaminę, powodując różne ogólne objawy u pacjentów, a także prowadząc do uszkodzenia zajętych narządów.

ASM, SM-AHN i MCL określa się wspólnie mianem zaawansowanej mastocytozy układowej (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

##### Jak działa lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT zatrzymuje działanie grupy występujących w organizmie białek zwanych kinazami. Komórki tuczne u pacjentów z AdvSM zwykle wykazują zmiany (mutacje) w genach zaangażowanych w wytwarzanie określonych kinaz związanych ze wzrostem i rozprzestrzenianiem się tych komórek.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku AYVAKYT albo powodów przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT

### Kiedy nie przyjmować leku AYVAKYT:

- jeśli pacjent ma uczulenie na awaprytynib albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli w okresie ostatniego roku u pacjenta **wystąpił tętniak** (wybrzuszenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) albo **krwawienie w obrębie mózgu**;
- **jeśli pacjent ma małą liczbę płytek krwi**;
- **jeśli pacjent przyjmuje leki o działaniu rozrzedzającym krew stosowane w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi, takie jak warfaryna lub fenpropakumon.**

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania tego leku:

- Mogą wystąpić objawy takie jak **silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność albo ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia w obrębie mózgu)**. W przypadku ich wystąpienia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i tymczasowo przerwać leczenie. U pacjentów z AdvSM lekarz oznaczy liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia i w razie konieczności będzie ją kontrolował w trakcie leczenia awaprytynibem.
- Leczenie z zastosowaniem tego leku może prowadzić do **zwiększonego ryzyka występowania krwawień**. Awaprytynib może powodować krwawienie w układzie pokarmowym, na przykład w żołądku, odbytnicy albo jelitach. Należy poinformować lekarza o wszelkich występujących w przeszłości albo obecnie problemach związanych z krwawieniami. Przed rozpoczęciem przyjmowania awaprytynibu lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badań krwi. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia następujących objawów: wydalenie krwi w stolcu albo smoliste stolce, ból brzucha, kaszel/wymioty z krwią.
- Mogą również wystąpić **utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu leku na czynności poznawcze)**. Awaprytynib może czasami wpływać na sposób myślenia i zapamiętywania informacji. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów albo gdy członek rodziny, opiekun albo inna osoba dobrze znająca pacjenta zauważy u niego słabszą pamięć albo splątanie.
- W trakcie terapii z zastosowaniem tego leku należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku **szybkiego wzrostu masy ciała, wystąpienia obrzęku twarzy albo kończyn, trudności w oddychaniu albo duszności**. Ten lek może powodować zatrzymywanie wody w organizmie (nasilone zatrzymanie płynów).
- Awaprytynib może powodować **zaburzenia rytmu serca**. Lekarz może przeprowadzić badania w celu oceny tych dolegliwości w trakcie terapii z zastosowaniem awaprytynibu. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, omdleń albo nieprawidłowego bicia serca w trakcie przyjmowania tego leku.
- Mogą wystąpić **ciężkie dolegliwości żołądkowe albo jelitowe (biegunka, nudności i wymioty)**. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia tych objawów.
- W trakcie przyjmowania tego leku może wystąpić **zwiększona wrażliwość na światło słoneczne**. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry wystawione na działanie słońca i stosować środek z filtrem UV o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (sun protection factor, SPF).

W trakcie przyjmowania awaprytynibu lekarz zaleci regularne wykonywanie badań krwi. Będą również wykonywane regularne pomiary masy ciała.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.

## **Dzieci i młodzież**

Nie badano działania leku AYVAKYT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

## **Lek AYVAKYT a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek AYVAKYT może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku.

## **Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy poinformować lekarza albo farmaceutę w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z poniższych leków.**

Następujące leki mogą nasilać działanie awaprytynibu i mogą nasilać związane z nim działania niepożądane:

- boceprewir – lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- kobicystat, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna – leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol – leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych;
- koniwaptan – lek stosowany w leczeniu małego stężenia sodu we krwi (hiponatremii).

Następujące leki mogą osłabiać działanie awaprytynibu:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina, fosfenytoina, prymidon, fenobarbital – leki stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w przypadku depresji;
- bozentan – lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- efawirenz i etrawiryra – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- modafinil – lek stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- dabrafenib – lek stosowany w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych;
- nafcylicyna – lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych;
- deksametazon – lek stosowany w celu ograniczenia stanu zapalnego.

Ten lek może wpływać na skuteczność poniższych leków albo nasilać związane z nimi działania niepożądane:

- alfentanyl – lek stosowany do kontrolowania bólu podczas zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych;
- atazanawir – lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- midazolam – lek stosowany w celu znieczulenia, uspokojenia albo zmniejszenia lęku;
- symwastatyna – lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu;
- syrolimus, takrolimus – leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

## **Stosowanie leku AYVAKYT z jedzeniem i pić**

Nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów w trakcie leczenia lekiem AYVAKYT.

## **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

## Ciąża

Stosowanie tego leku podczas ciąży nie jest zalecane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, gdyż może on zaszkodzić

nienarodzonemu dziecku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AYVAKYT w trakcie ciąży.

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku lekarz może sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 tygodni po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy omówić z lekarzem skuteczne metody antykoncepcji odpowiednie dla danej osoby.

#### Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza w przypadku karmienia piersią albo planowanego karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek AYVAKYT przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie terapii tym lekiem i przez co najmniej dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę karmienia dziecka w tym okresie.

#### Płodność

Lek AYVAKYT może powodować problemy z płodnością u mężczyzn i kobiet. Związane z tym obawy należy omówić z lekarzem.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek AYVAKYT może powodować występowanie objawów, które wpływają na zdolność koncentracji uwagi i szybkość reakcji (patrz punkt 4). W związku z tym lek AYVAKYT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów albo obsługi maszyn.

#### **Lek AYVAKYT zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek AYVAKYT**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Jaka moc leku AYVAKYT należy stosować**

Zalecana dawka leku AYVAKYT będzie zależeć od choroby – patrz poniżej.

Lek AYVAKYT jest dostępny w tabletkach o różnej mocy: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Lekarz poinformuje pacjenta o mocy i liczbie tabletek, które należy przyjmować:

#### **Leczenie AdvSM**

Zalecana dawka to 200 mg doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy dotyczące wątroby, lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę lub tymczasowo albo trwale przerwać leczenie. Nie należy samemu zmieniać dawki ani przerywać przyjmowania leku AYVAKYT, chyba że lekarz to zaleci.

Tabletkę (tabletki) leku AYVAKYT należy przyjmować na czczo i połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść co najmniej dwie godziny przed przyjęciem i co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku AYVAKYT nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zaplanowanej porze.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AYVAKYT**

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Może być konieczne udzielenie pomocy medycznej.

### **Pominięcie przyjęcia leku AYVAKYT**

W przypadku pominięcia dawki leku AYVAKYT należy przyjąć ją jak najszybciej, chyba że do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż osiem godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować dwóch dawek w ciągu ośmiu godzin w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Najcięższe działania niepożądane**

**Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia którejkolwiek z następujących dolegliwości (patrz również punkt 2.):**

- silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność, ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia do mózgu);
- utrata pamięci, zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu na czynności poznawcze).

### **Do pozostałych działań niepożądanych należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmiany w odczuwaniu smaku;
- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- biegunka;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- zmiana barwy włosów;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;
- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- krwawienie w obrębie mózgu;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- krwawienie z nosa;
- duszność;
- zgaga;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- ból brzucha;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- wysypka;
- wypadanie włosów;
- ból;
- zwiększenie masy ciała;

- zmiany czynności elektrycznej serca;
- skłonność do powstawania siniaków;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- płyn wokół serca;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można też zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek AYVAKYT**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku tekturowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że butelka jest uszkodzona albo wykazuje oznaki naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek AYVAKYT**

- Substancją czynną leku jest awaprytynib. Każda tabletki powlekana zawiera 50 mg awaprytynibu.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, kopowidon, kroskarmelozę sodową i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek AYVAKYT zawiera sól”).
  - Otoczka tabletki zawiera: talk, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek (E171).

### **Jak wygląda lek AYVAKYT i co zawiera opakowanie**

AYVAKYT 50 mg tabletki powlekane ma postać okrągłych białych tabletek o średnicy 6 mm z wytłoczonym napisem „BLU” po jednej i „50” po drugiej stronie.

Lek AYVAKYT jest dostarczany w butelce zawierającej 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Należy pozostawić wkład ze środkiem osuszającym w butelce.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.



Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.  
Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.  
Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

#### **Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:  
<https://www.ema.europa.eu/en>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane awaprytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT
3. Jak przyjmować lek AYVAKYT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AYVAKYT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek AYVAKYT

AYVAKYT jest lekiem zawierającym substancję czynną – awaprytynib.

##### W jakim celu stosuje się lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT stosuje się u dorosłych w leczeniu:

- rodzaju nowotworu układu pokarmowego określanego jako nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumour, GIST), którego nie można leczyć chirurgicznie (postać nieresekcyjna) albo który rozprzestrzenił się na inne części ciała (postać przerzutowa), i z określoną mutacją (D842V) w genie odpowiedzialnym za wytwarzanie kinazy zwanej receptorem alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA);
- agresywnej mastocytozy układowej (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN) lub białaczki mastocytowej (mast cell leukaemia, MCL) po stosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. Są to choroby, w których organizm wytwarza zbyt wiele komórek tucznych – jest to rodzaj krwinek białych. Objawy występują, gdy zbyt wiele komórek tucznych przedostaje się do różnych narządów ciała, takich jak wątroba, szpik kostny czy śledziona. Komórki te uwalniają też substancje, np. histaminę, powodując różne ogólne objawy u pacjentów, a także prowadząc do uszkodzenia zajętych narządów.  
ASM, SM-AHN i MCL określa się wspólnie mianem zaawansowanej mastocytozy układowej (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

## Jak działa lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT zatrzymuje działanie grupy występujących w organizmie białek zwanych kinazami. Komórki tuczne u pacjentów z AdvSM lub komórki tworzące nowotwór zwykle wykazują zmiany (mutacje) w genach zaangażowanych w wytwarzanie określonych kinaz związanych ze wzrostem i rozprzestrzenianiem się tych komórek.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku AYVAKYT albo powodów przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT

### Kiedy nie przyjmować leku AYVAKYT:

- jeśli pacjent ma uczulenie na awaprytynib albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli w okresie ostatniego roku u pacjenta **wystąpił tętniak** (wybrzuszenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) albo **krwawienie w obrębie mózgu**;
- **jeśli pacjent ma małą liczbę płytek krwi**;
- **jeśli pacjent przyjmuje leki o działaniu rozrzedzającym krew stosowane w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi, takie jak warfaryna lub fenpropakumon.**

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania tego leku:

- Mogą wystąpić objawy takie jak **silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasiloną senność albo ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia w obrębie mózgu)**. W przypadku ich wystąpienia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i tymczasowo przerwać leczenie. U pacjentów z AdvSM lekarz oznaczy liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia i w razie konieczności będzie ją kontrolował w trakcie leczenia awaprytynibem.
- Leczenie z zastosowaniem tego leku może prowadzić do **zwiększonego ryzyka występowania krwawień**. Awaprytynib może powodować krwawienie w układzie pokarmowym, na przykład w żołądku, odbytnicy albo jelitach. U pacjentów z GIST awaprytynib może powodować też krwawienie w wątrobie, a także krwawienie w obrębie guza nowotworowego. Należy poinformować lekarza o wszelkich występujących w przeszłości albo obecnie problemach związanych z krwawieniami. Przed rozpoczęciem przyjmowania awaprytynibu lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badań krwi. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia następujących objawów: wydalanie krwi w stolcu albo smoliste stolce, ból brzucha, kaszel/wymioty z krwią.
- Mogą również wystąpić **utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu leku na czynności poznawcze)**. Awaprytynib może czasami wpływać na sposób myślenia i zapamiętywania informacji. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów albo gdy członek rodziny, opiekun albo inna osoba dobrze znająca pacjenta zauważy u niego słabszą pamięć albo splątanie.
- W trakcie terapii z zastosowaniem tego leku należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku **szybkiego wzrostu masy ciała, wystąpienia obrzęku twarzy albo kończyn, trudności w oddychaniu albo duszności**. Ten lek może powodować zatrzymywanie wody w organizmie (nasilone zatrzymanie płynów).
- Awaprytynib może powodować **zaburzenia rytmu serca**. Lekarz może przeprowadzić badania w celu oceny tych dolegliwości w trakcie terapii z zastosowaniem awaprytynibu. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, omdleń albo nieprawidłowego bicia serca w trakcie przyjmowania tego leku.
- Mogą wystąpić **ciężkie dolegliwości żołądkowe albo jelitowe (biegunka, nudności i wymioty)**. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia tych objawów.
- W trakcie przyjmowania tego leku może wystąpić **zwiększona wrażliwość na światło słoneczne**. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry wystawione na działanie słońca i stosować środek z filtrem UV o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (sun protection factor, SPF).

W trakcie przyjmowania awaprytynibu lekarz zaleci regularne wykonywanie badań krwi. Będą również wykonywane regularne pomiary masy ciała.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.

### **Dzieci i młodzież**

Nie badano działania leku AYVAKYT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek AYVAKYT a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek AYVAKYT może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku.

### **Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy poinformować lekarza albo farmaceutę w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z poniższych leków.**

Następujące leki mogą nasilać działanie awaprytynibu i mogą nasilać związane z nim działania niepożądane:

- boceprewir – lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- kobicystat, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna – leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol – leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych;
- koniwaptan – lek stosowany w leczeniu małego stężenia sodu we krwi (hiponatremii).

Następujące leki mogą osłabiać działanie awaprytynibu:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina, fosfenytoina, prymidon, fenobarbital – leki stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w przypadku depresji;
- bozentan – lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- efawirenz i etrawiryna – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- modafinil – lek stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- dabrafenib – lek stosowany w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych;
- nafcylicyna – lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych;
- deksametazon – lek stosowany w celu ograniczenia stanu zapalnego.

Ten lek może wpływać na skuteczność poniższych leków albo nasilać związane z nimi działania niepożądane:

- alfentanyl – lek stosowany do kontrolowania bólu podczas zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych;
- atazanawir – lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- midazolam – lek stosowany w celu znieczulenia, uspokojenia albo zmniejszenia lęku;
- symwastatyna – lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu;
- syrolimus, takrolimus – leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Stosowanie leku AYVAKYT z jedzeniem i pić**

Nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów w trakcie leczenia lekiem AYVAKYT.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### Ciąża

Stosowanie tego leku podczas ciąży nie jest zalecane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, gdyż może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AYVAKYT w trakcie ciąży.

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku lekarz może sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 tygodni po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy omówić z lekarzem skuteczne metody antykoncepcji odpowiednie dla danej osoby.

#### Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza w przypadku karmienia piersią albo planowanego karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek AYVAKYT przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie terapii tym lekiem i przez co najmniej dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę karmienia dziecka w tym okresie.

#### Płodność

Lek AYVAKYT może powodować problemy z płodnością u mężczyzn i kobiet. Związane z tym obawy należy omówić z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek AYVAKYT może powodować występowanie objawów, które wpływają na zdolność koncentracji uwagi i szybkość reakcji (patrz punkt 4). W związku z tym lek AYVAKYT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów albo obsługi maszyn.

### **Lek AYVAKYT zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek AYVAKYT**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką moc leku AYVAKYT należy stosować**

Zalecana dawka leku AYVAKYT będzie zależeć od choroby – patrz poniżej.

Lek AYVAKYT jest dostępny w tabletkach o różnej mocy: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Lekarz poinformuje pacjenta o mocy i liczbie tabletek, które należy przyjmować:

#### **Leczenie GIST**

Zalecana dawka to 300 mg doustnie raz na dobę.

#### **Leczenie AdvSM**

Zalecana dawka to 200 mg doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy dotyczące wątroby, lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę lub tymczasowo albo trwale przerwać leczenie. Nie należy samemu zmieniać dawki ani przerywać przyjmowania leku AYVAKYT, chyba że lekarz to zaleci.

Tabletkę (tabletki) leku AYVAKYT należy przyjmować na czczo i połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść co najmniej dwie godziny przed przyjęciem i co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku AYVAKYT nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zaplanowanej porze.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AYVAKYT**

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Może być konieczne udzielenie pomocy medycznej.

#### **Pominięcie przyjęcia leku AYVAKYT**

W przypadku pominięcia dawki leku AYVAKYT należy przyjąć ją jak najszybciej, chyba że do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż osiem godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować dwóch dawek w ciągu ośmiu godzin w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Najcięższe działania niepożądane**

**Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia którejkolwiek z następujących dolegliwości (patrz również punkt 2.):**

- silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność, ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia do mózgu);
- utrata pamięci, zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu na czynności poznawcze).

#### **Do pozostałych działań niepożądanych u pacjentów z GIST należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- osłabienie łaknienia;
- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- zawroty głowy;
- zmiany w odczuwaniu smaku;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- ból brzucha;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- biegunka;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zgaga;
- zmiana barwy włosów;
- wysypka;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie albo ból oczu, nieostre widzenie;
- odwodnienie;
- małe stężenie albumin we krwi;
- depresja;
- lęk;
- trudności z zasypianiem (bezsenność);
- krwawienie w obrębie mózgu;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- uczucie osłabienia albo nietypowa senność;
- zaburzenia mowy albo zachrypnięty głos;
- zaburzenia ruchów;
- ból głowy;
- drżenie;
- krwawienie w gałce ocznej;
- zwiększona wrażliwość na światło;
- podwyższone ciśnienie krwi;
- duszność;
- zatkany nos;
- kaszel, w tym kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- trudności z połykaniem;
- ból jamy ustnej, warg albo języka, pleśniawka;
- wzmożone wydzielanie śliny;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- przebarwienia skóry;
- wypadanie włosów;
- ból;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- gorączka albo uczucie ogólnego dyskomfortu;
- zmiany czynności elektrycznej serca;
- zwiększenie albo zmniejszenie masy ciała;
- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmiany stężenia składników mineralnych we krwi;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększony rozpad tkanki mięśniowej.

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- krwotok z guza;
- płyn wokół serca;
- krwotok z wątroby.

**Do pozostałych działań niepożądanych u pacjentów z AdvSM należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmiany w odczuwaniu smaku;
- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- biegunka;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- zmiana barwy włosów;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;

- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- krwawienie w obrębie mózgu;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- krwawienie z nosa;
- duszność;
- zgaga;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- ból brzucha;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- wysypka;
- wypadanie włosów;
- ból;
- zwiększenie masy ciała;
- zmiany czynności elektrycznej serca;
- skłonność do powstawania siniaków;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Niezbym często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- płyn wokół serca;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można też zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek AYVAKYT**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku tekturowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że butelka jest uszkodzona albo wykazuje oznaki naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.



## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek AYVAKYT

- Substancją czynną leku jest awaprytynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 100 mg awaprytynibu.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, kopowidon, kroskarmelozę sodową i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek AYVAKYT zawiera sól”).
  - Otoczka tabletki zawiera: talk, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek (E171).
  - Tusz użyty do wykonania nadruku zawiera: szelak (20% estryfikowany) roztwór etanolowy 45% , błękit brylantowy FCF (E133), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy.

### Jak wygląda lek AYVAKYT i co zawiera opakowanie

AYVAKYT 100 mg tabletki powlekane ma postać okrągłych białych tabletek o średnicy 9 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „100” po drugiej stronie.

Lek AYVAKYT jest dostarczany w butelce zawierającej 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Należy pozostawić wkład ze środkiem osuszającym w butelce.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

### Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

### Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane awaprytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT
3. Jak przyjmować lek AYVAKYT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AYVAKYT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek AYVAKYT

AYVAKYT jest lekiem zawierającym substancję czynną – awaprytynib.

##### W jakim celu stosuje się lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT stosuje się u dorosłych w leczeniu:

- rodzaju nowotworu układu pokarmowego określanego jako nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumour, GIST), którego nie można leczyć chirurgicznie (postać nieresekcyjna) albo który rozprzestrzenił się na inne części ciała (postać przerzutowa), i z określoną mutacją (D842V) w genie odpowiedzialnym za wytwarzanie kinazy zwanej receptorem alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA);
- agresywnej mastocytozy układowej (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocytozy układowej z towarzyszącym nowotworem hematologicznym (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN) lub białaczki mastocytowej (mast cell leukaemia, MCL) po stosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej. Są to choroby, w których organizm wytwarza zbyt wiele komórek tucznych – jest to rodzaj krwinek białych. Objawy występują, gdy zbyt wiele komórek tucznych przedostaje się do różnych narządów ciała, takich jak wątroba, szpik kostny czy śledziona. Komórki te uwalniają też substancje, np. histaminę, powodując różne ogólne objawy u pacjentów, a także prowadząc do uszkodzenia zajętych narządów.  
ASM, SM-AHN i MCL określa się wspólnie mianem zaawansowanej mastocytozy układowej (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

## **Jak działa lek AYVAKYT**

Lek AYVAKYT zatrzymuje działanie grupy występujących w organizmie białek zwanych kinazami. Komórki tuczne u pacjentów z AdvSM lub komórki tworzące nowotwór zwykle wykazują zmiany (mutacje) w genach zaangażowanych w wytwarzanie określonych kinaz związanych ze wzrostem i rozprzestrzenianiem się tych komórek.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku AYVAKYT albo powodów przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT**

### **Kiedy nie przyjmować leku AYVAKYT:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na awaprytynib albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli w okresie ostatniego roku **u pacjenta wystąpił tętniak** (wybrzuszenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) albo **krwawienie w obrębie mózgu**;
- **jeśli pacjent ma małą liczbę płytek krwi**;
- **jeśli pacjent przyjmuje leki o działaniu rozrzedzającym krew stosowane w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi, takie jak warfaryna lub fenpropakumon.**

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania tego leku.

- Mogą wystąpić objawy takie jak **silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność albo ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia w obrębie mózgu)**. W przypadku ich wystąpienia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i tymczasowo przerwać leczenie. U pacjentów z AdvSM lekarz oznaczy liczbę płytek krwi przed rozpoczęciem leczenia i w razie konieczności będzie ją kontrolował w trakcie leczenia awaprytynibem.
- Leczenie z zastosowaniem tego leku może prowadzić do **zwiększonego ryzyka występowania krwawień**. Awaprytynib może powodować krwawienie w układzie pokarmowym, na przykład w żołądku, odbytnicy albo jelitach. U pacjentów z GIST awaprytynib może powodować też krwawienie w wątrobie, a także krwawienie w obrębie guza nowotworowego. Należy poinformować lekarza o wszelkich występujących w przeszłości albo obecnie problemach związanych z krwawieniami. Przed rozpoczęciem przyjmowania awaprytynibu lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badań krwi. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia następujących objawów: wydalenie krwi w stolcu albo smoliste stolce, ból brzucha, kaszel/wymioty z krwią.
- Mogą również wystąpić **utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu leku na czynności poznawcze)**. Awaprytynib może czasami wpływać na sposób myślenia i zapamiętywania informacji. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów albo gdy członek rodziny, opiekun albo inna osoba dobrze znająca pacjenta zauważy u niego słabszą pamięć albo splątanie.
- W trakcie terapii z zastosowaniem tego leku należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku **szybkiego wzrostu masy ciała, wystąpienia obrzęku twarzy albo kończyn, trudności w oddychaniu albo duszności**. Ten lek może powodować zatrzymywanie wody w organizmie (nasilone zatrzymanie płynów).
- Awaprytynib może powodować **zaburzenia rytmu serca**. Lekarz może przeprowadzić badania w celu oceny tych dolegliwości w trakcie terapii z zastosowaniem awaprytynibu. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, omdleń albo nieprawidłowego bicia serca w trakcie przyjmowania tego leku.
- Mogą wystąpić **ciężkie dolegliwości żołądkowe albo jelitowe (biegunka, nudności i wymioty)**. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia tych objawów.

- W trakcie przyjmowania tego leku może wystąpić **zwiększona wrażliwość na światło słoneczne**. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry wystawione na działanie słońca i stosować środek z filtrem UV o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (sun protection factor, SPF).

W trakcie przyjmowania awaprytynibu lekarz zaleci regularne wykonywanie badań krwi. Będą również wykonywane regularne pomiary masy ciała.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.

### **Dzieci i młodzież**

Nie badano działania leku AYVAKYT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek AYVAKYT a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek AYVAKYT może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku.

### **Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy poinformować lekarza albo farmaceutę w przypadku przyjmowania któregokolwiek z poniższych leków.**

Następujące leki mogą nasilać działanie awaprytynibu i mogą nasilać związane z nim działania niepożądane:

- boceprewir – lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- kobicystat, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna – leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol – leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych;
- koniwaptan – lek stosowany w leczeniu małego stężenia sodu we krwi (hiponatremii).

Następujące leki mogą osłabiać działanie awaprytynibu:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina, fosfenytoina, prymidon, fenobarbital – leki stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w przypadku depresji;
- bozentan – lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- efawirenz i etrawiryra – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- modafinil – lek stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- dabrafenib – lek stosowany w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych;
- nafcylina – lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych;
- deksametazon – lek stosowany w celu ograniczenia stanu zapalnego.

Ten lek może wpływać na skuteczność poniższych leków albo nasilać związane z nimi działania niepożądane:

- alfentanyl – lek stosowany do kontrolowania bólu podczas zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych;
- atazanawir – lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- midazolam – lek stosowany w celu znieczulenia, uspokojenia albo zmniejszenia lęku;
- symwastatyna – lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu;
- syrolimus, takrolimus – leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Stosowanie leku AYVAKYT z jedzeniem i pić**

Nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów w trakcie leczenia lekiem AYVAKYT.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### Ciąża

Stosowanie tego leku podczas ciąży nie jest zalecane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, gdyż może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AYVAKYT w trakcie ciąży.

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku lekarz może sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 tygodni po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy omówić z lekarzem skuteczne metody antykoncepcji odpowiednie dla danej osoby.

#### Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza w przypadku karmienia piersią albo planowanego karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek AYVAKYT przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie terapii tym lekiem i przez co najmniej dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę karmienia dziecka w tym okresie.

#### Płodność

Lek AYVAKYT może powodować problemy z płodnością u mężczyzn i kobiet. Związane z tym obawy należy omówić z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek AYVAKYT może powodować występowanie objawów, które wpływają na zdolność koncentracji uwagi i szybkość reakcji (patrz punkt 4). W związku z tym lek AYVAKYT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów albo obsługi maszyn.

### **Lek AYVAKYT zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek AYVAKYT**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką moc leku AYVAKYT należy stosować**

Zalecana dawka leku AYVAKYT będzie zależeć od choroby – patrz poniżej.

Lek AYVAKYT jest dostępny w tabletkach o różnej mocy: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Lekarz poinformuje pacjenta o mocy i liczbie tabletek, które należy przyjmować:

### **Leczenie GIST**

Zalecana dawka to 300 mg doustnie raz na dobę.

## **Leczenie AdvSM**

Zalecana dawka to 200 mg doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy dotyczące wątroby, lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę lub tymczasowo albo trwale przerwać leczenie. Nie należy samemu zmieniać dawki ani przerywać przyjmowania leku AYVAKYT, chyba że lekarz to zaleci.

Tabletkę (tabletki) leku AYVAKYT należy przyjmować na czczo i połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść co najmniej dwie godziny przed przyjęciem i co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku AYVAKYT nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zaplanowanej porze.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AYVAKYT**

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Może być konieczne udzielenie pomocy medycznej.

### **Pominięcie przyjęcia leku AYVAKYT**

W przypadku pominięcia dawki leku AYVAKYT należy przyjąć ją jak najszybciej, chyba że do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż osiem godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować dwóch dawek w ciągu ośmiu godzin w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Najcięższe działania niepożądane**

**Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia którejkolwiek z następujących dolegliwości (patrz również punkt 2.):**

- silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność, ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia do mózgu);
- utrata pamięci, zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu na czynności poznawcze).

### **Do pozostałych działań niepożądanych u pacjentów z GIST należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- osłabienie łaknienia;
- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- zawroty głowy;
- zmiany w odczuwaniu smaku;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- ból brzucha;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- biegunka;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zgaga;
- zmiana barwy włosów;
- wysypka;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;

- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie albo ból oczu, nieostre widzenie;
- odwodnienie;
- małe stężenie albumin we krwi;
- depresja;
- lęk;
- trudności z zasypianiem (bezsenność);
- krwawienie w obrębie mózgu;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- uczucie osłabienia albo nietypowa senność;
- zaburzenia mowy albo zachrypnięty głos;
- zaburzenia ruchów;
- ból głowy;
- drżenie;
- krwawienie w gałce ocznej;
- zwiększona wrażliwość na światło;
- podwyższone ciśnienie krwi;
- duszność;
- zatkany nos;
- kaszel, w tym kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- trudności z połykaniem;
- ból jamy ustnej, warg albo języka, pleśniawka;
- wzmożone wydzielanie śliny;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- przebarwienia skóry;
- wypadanie włosów;
- ból;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- gorączka albo uczucie ogólnego dyskomfortu;
- zmiany czynności elektrycznej serca;
- zwiększenie albo zmniejszenie masy ciała;
- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmiany stężenia składników mineralnych we krwi;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększony rozpad tkanki mięśniowej.

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- krwotok z guza;
- płyn wokół serca;
- krwotok z wątroby.

**Do pozostałych działań niepożądanych u pacjentów z AdvSM należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- zmiany w odczuwaniu smaku;

- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- biegunka;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- zmiana barwy włosów;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;
- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- krwawienie w obrębie mózgu;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- krwawienie z nosa;
- duszność;
- zgaga;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- ból brzucha;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- wysypka;
- wypadanie włosów;
- ból;
- zwiększenie masy ciała;
- zmiany czynności elektrycznej serca;
- skłonność do powstawania siniaków;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- płyn wokół serca;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można też zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek AYVAKYT**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku tekturowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.



Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że butelka jest uszkodzona albo wykazuje oznaki naruszenia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek AYVAKYT

- Substancją czynną leku jest awaprytynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 200 mg awaprytynibu.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, kopowidon, kroskarmelozę sodową i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek AYVAKYT zawiera sól”).
  - Otoczka tabletki zawiera: talk, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek (E171).
  - Tusz użyty do wykonania nadruku zawiera: szelak (20% estryfikowany) roztwór etanolowy 45%, błękit brylantowy FCF (E133), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy.

### Jak wygląda lek AYVAKYT i co zawiera opakowanie

AYVAKYT 200 mg tabletki powlekane ma postać owalnych białych tabletek o długości 16 mm i szerokości 8 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „200” po drugiej stronie.

Lek AYVAKYT jest dostarczany w butelce zawierającej 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Należy pozostawić wkład ze środkiem osuszającym w butelce.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<https://www.ema.europa.eu/en>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane awaprytynib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT
3. Jak przyjmować lek AYVAKYT
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AYVAKYT
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek AYVAKYT i w jakim celu się go stosuje

##### Co to jest lek AYVAKYT

AYVAKYT jest lekiem zawierającym substancję czynną – awaprytynib.

##### W jakim celu stosuje się lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT stosuje się u dorosłych w leczeniu rodzaju nowotworu układu pokarmowego określanego jako nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego (gastrointestinal stromal tumour, GIST), którego nie można leczyć chirurgicznie (postać nieresekcyjna) albo który rozprzestrzenił się na inne części ciała (postać przerzutowa), i z określoną mutacją (D842V) w genie odpowiedzialnym za wytwarzanie kinazy zwanej receptorem alfa płytkopochodnego czynnika wzrostu (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA).

##### Jak działa lek AYVAKYT

Lek AYVAKYT zatrzymuje działanie grupy występujących w organizmie białek zwanych kinazami. Komórki tworzące nowotwór zwykle wykazują zmiany (mutacje) w genach zaangażowanych w wytwarzanie określonych kinaz związanych ze wzrostem i rozprzestrzenianiem się tych komórek.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących działania leku AYVAKYT albo powodów przepisania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku AYVAKYT

### Kiedy nie przyjmować leku AYVAKYT:

- jeśli pacjent ma uczulenie na awaprytynib albo którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- **jeśli w okresie ostatniego roku u pacjenta wystąpił tętniak** (wybrzuszenie i osłabienie ściany naczyń krwionośnego) albo **krwawienie w obrębie mózgu**;
- **jeśli pacjent przyjmuje leki o działaniu rozrzedzającym krew stosowane w celu zapobiegania powstawaniu zakrzepów krwi, takie jak warfaryna lub fenpropakumon.**

Należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania tego leku:

- Mogą wystąpić objawy takie jak **silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasiloną senność albo ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia w obrębie mózgu)**. W przypadku ich wystąpienia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem i tymczasowo przerwać leczenie.
- Leczenie z zastosowaniem tego leku może prowadzić do **zwiększonego ryzyka występowania krwawień**. Awaprytynib może powodować krwawienie w układzie pokarmowym, na przykład w żołądku, odbytnicy albo jelitach. U pacjentów z GIST awaprytynib może powodować też krwawienie w wątrobie, a także krwawienie w obrębie guza nowotworowego. Należy poinformować lekarza o wszelkich występujących w przeszłości albo obecnie problemach związanych z krwawieniami. Przed rozpoczęciem przyjmowania awaprytynibu lekarz może podjąć decyzję o wykonaniu badań krwi. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia następujących objawów: wydalenie krwi w stolcu albo smoliste stolce, ból brzucha, kaszel/wymioty z krwią.
- Mogą również wystąpić **utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu leku na czynności poznawcze)**. Awaprytynib może czasami wpływać na sposób myślenia i zapamiętywania informacji. Należy skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia tych objawów albo gdy członek rodziny, opiekun albo inna osoba dobrze znająca pacjenta zauważy u niego słabszą pamięć albo splątanie.
- W trakcie terapii z zastosowaniem tego leku należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku **szybkiego wzrostu masy ciała, wystąpienia obrzęku twarzy albo kończyn, trudności w oddychaniu albo duszności**. Ten lek może powodować zatrzymywanie wody w organizmie (nasilone zatrzymanie płynów).
- Awaprytynib może powodować **zaburzenia rytmu serca**. Lekarz może przeprowadzić badania w celu oceny tych dolegliwości w trakcie terapii z zastosowaniem awaprytynibu. Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia zawrotów głowy, omdleń albo nieprawidłowego bicia serca w trakcie przyjmowania tego leku.
- Mogą wystąpić **ciężkie dolegliwości żołądkowe albo jelitowe (biegunka, nudności i wymioty)**. Należy niezwłocznie skorzystać z pomocy medycznej w przypadku wystąpienia tych objawów.
- W trakcie przyjmowania tego leku może wystąpić **zwiększona wrażliwość na światło słoneczne**. Ważne jest, aby zakrywać obszary skóry wystawione na działanie słońca i stosować środek z filtrem UV o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (sun protection factor, SPF).

W trakcie przyjmowania awaprytynibu lekarz zaleci regularne wykonywanie badań krwi. Będą również wykonywane regularne pomiary masy ciała.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 4.

### Dzieci i młodzież

Nie badano działania leku AYVAKYT u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek AYVAKYT a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Lek AYVAKYT może wpływać na działanie innych leków, a inne leki mogą wpływać na działanie tego leku.

**Przed rozpoczęciem przyjmowania leku AYVAKYT należy poinformować lekarza albo farmaceutę w przypadku przyjmowania któregośkolwiek z poniższych leków.**

Następujące leki mogą nasilać działanie awaprytynibu i mogą nasilać związane z nim działania niepożądane:

- boceprewir – lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C;
- kobicystat, indynawir, lopinawir, nelfinawir, rytonawir, sakwinawir – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- klarytromycyna, erytromycyna, telitromycyna – leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- itrakonazol, ketokonazol, pozakonazol, worykonazol – leki stosowane w leczeniu ciężkich zakażeń grzybiczych;
- koniwaptan – lek stosowany w leczeniu małego stężenia sodu we krwi (hiponatremii).

Następujące leki mogą osłabiać działanie awaprytynibu:

- ryfampicyna – lek stosowany w leczeniu gruźlicy i niektórych innych zakażeń bakteryjnych;
- karbamazepina, fenytoina, fosfenytoina, prymidon, fenobarbital – leki stosowane w leczeniu padaczki;
- ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) – lek ziołowy stosowany w przypadku depresji;
- bozentan – lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego;
- efawirenz i etrawiryra – leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV/AIDS;
- modafinil – lek stosowany w leczeniu zaburzeń snu;
- dabrafenib – lek stosowany w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych;
- nafcylina – lek stosowany w leczeniu niektórych zakażeń bakteryjnych;
- deksametazon – lek stosowany w celu ograniczenia stanu zapalnego.

Ten lek może wpływać na skuteczność poniższych leków albo nasilać związane z nimi działania niepożądane:

- alfentanyl – lek stosowany do kontrolowania bólu podczas zabiegów chirurgicznych i procedur medycznych;
- atazanawir – lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV/AIDS;
- midazolam – lek stosowany w celu znieczulenia, uspokojenia albo zmniejszenia lęku;
- symwastatyna – lek stosowany w leczeniu dużego stężenia cholesterolu;
- syrolimus, takrolimus – leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Stosowanie leku AYVAKYT z jedzeniem i pić**

Nie należy pić soku grejpfrutowego ani jeść grejpfrutów w trakcie leczenia lekiem AYVAKYT.

### **Ciąża, karmienie piersią i płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

#### Ciąża

Stosowanie tego leku podczas ciąży nie jest zalecane, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy unikać zajścia w ciążę w trakcie przyjmowania tego leku, gdyż może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Lekarz omówi z pacjentką potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku AYVAKYT w trakcie ciąży.

Przed rozpoczęciem przyjmowania tego leku lekarz może sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży.

Kobiety, które mogą zajść w ciążę, powinny stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 6 tygodni po jego zakończeniu. Mężczyźni, których partnerki mogą zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 2 tygodnie po jego zakończeniu. Należy omówić z lekarzem skuteczne metody antykoncepcji odpowiednie dla danej osoby.

#### Karmienie piersią

Należy poinformować lekarza w przypadku karmienia piersią albo planowanego karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek AYVAKYT przenika do mleka matki. Nie należy karmić piersią w trakcie terapii tym lekiem i przez co najmniej dwa tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki. Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę karmienia dziecka w tym okresie.

#### Płodność

Lek AYVAKYT może powodować problemy z płodnością u mężczyzn i kobiet. Związane z tym obawy należy omówić z lekarzem.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek AYVAKYT może powodować występowanie objawów, które wpływają na zdolność koncentracji uwagi i szybkość reakcji (patrz punkt 4). W związku z tym lek AYVAKYT może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów albo obsługi maszyn.

#### **Lek AYVAKYT zawiera sód**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **3. Jak przyjmować lek AYVAKYT**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### **Jaką moc leku AYVAKYT należy stosować**

Zalecana dawka leku AYVAKYT będzie zależeć od choroby – patrz poniżej.

Lek AYVAKYT jest dostępny w tabletkach o różnej mocy: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg i 300 mg. Lekarz poinformuje pacjenta o mocy i liczbie tabletek, które należy przyjmować:

#### **Leczenie GIST**

Zalecana dawka to 300 mg doustnie raz na dobę.

Jeśli pacjent ma problemy dotyczące wątroby, lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zmienić dawkę lub tymczasowo albo trwale przerwać leczenie. Nie należy samemu zmieniać dawki ani przerywać przyjmowania leku AYVAKYT, chyba że lekarz to zaleci.

Tabletkę (tabletki) leku AYVAKYT należy przyjmować na czczo i połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy nic jeść co najmniej dwie godziny przed przyjęciem i co najmniej jedną godzinę po przyjęciu leku AYVAKYT.

W przypadku wystąpienia wymiotów po przyjęciu dawki leku AYVAKYT nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć o zaplanowanej porze.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku AYVAKYT**

W przypadku przypadkowego przyjęcia zbyt wielu tabletek należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Może być konieczne udzielenie pomocy medycznej.

### **Pominięcie przyjęcia leku AYVAKYT**

W przypadku pominięcia dawki leku AYVAKYT należy przyjąć ją jak najszybciej, chyba że do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało mniej niż osiem godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze.

Nie należy przyjmować dwóch dawek w ciągu ośmiu godzin w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Najcięższe działania niepożądane**

**Niektóre działania niepożądane mogą być poważne. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza w przypadku wystąpienia którejkolwiek z następujących dolegliwości (patrz również punkt 2.):**

- silny ból głowy, problemy z widzeniem, nasilona senność, ciężkie osłabienie jednej strony ciała (objawy krwawienia do mózgu);
- utrata pamięci, zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (objawy dotyczące wpływu na czynności poznawcze).

### **Do pozostałych działań niepożądanych należą**

**Bardzo często** (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- osłabienie łaknienia;
- utrata pamięci, inne zmiany dotyczące pamięci albo splątanie (wpływ na czynności poznawcze);
- zawroty głowy;
- zmiany w odczuwaniu smaku;
- wzmożone wytwarzanie łez;
- ból brzucha;
- nudności, odruchy wymiotne i wymioty;
- biegunka;
- suchość oczu, warg, jamy ustnej i skóry;
- zgaga;
- zmiana barwy włosów;
- wysypka;
- obrzęk (np. stóp, kostki, twarzy, oka, stawu);
- zmęczenie;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmniejszenie liczby krwinek czerwonych (niedokrwistość) i krwinek białych;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększone obciążenie wątroby i podwyższone stężenie bilirubiny – substancji wytwarzanej przez wątrobę.

**Często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 10 osób):

- zaczerwienienie albo ból oczu, nieostre widzenie;
- odwodnienie;
- małe stężenie albumin we krwi;
- depresja;
- lęk;
- trudności z zasypianiem (bezsenna);
- krwawienie w obrębie mózgu;
- zmniejszone odczuwanie dotyku, drętwienie, mrowienie albo zwiększona wrażliwość na ból w obrębie rąk i nóg;
- uczucie osłabienia albo nietypowa senność;
- zaburzenia mowy albo zachrypnięty głos;

- zaburzenia ruchów;
- ból głowy;
- drżenie;
- krwawienie w gałce ocznej;
- zwiększona wrażliwość na światło;
- podwyższone ciśnienie krwi;
- duszność;
- zatkany nos;
- kaszel, w tym kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny;
- krwawienie z przewodu pokarmowego;
- zwiększona ilość płynu w brzuchu;
- zaparcie, wzdęcia (gazy);
- trudności z połykaniem;
- ból jamy ustnej, warg albo języka, pleśniawka;
- wzmożone wydzielanie śliny;
- zaczerwieniona albo swędząca skóra;
- przebarwienia skóry;
- wypadanie włosów;
- ból;
- skurcze mięśni;
- krew w moczu;
- gorączka albo uczucie ogólnego dyskomfortu;
- zmiany czynności elektrycznej serca;
- zwiększenie albo zmniejszenie masy ciała;
- wyniki badań krwi wskazujące na małą liczbę płytek krwi, często powiązaną ze skłonnością do powstawania siniaków albo krwawień;
- wyniki badań krwi wskazujące na zmiany stężenia składników mineralnych we krwi;
- wyniki badań krwi wskazujące na zaburzenia czynności nerek;
- wyniki badań krwi wskazujące na zwiększony rozpad tkanki mięśniowej.

**Niezbyt często** (mogą występować u nie więcej niż 1 na 100 osób):

- krwotok z guza;
- płyn wokół serca;
- krwotok z wątroby.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można też zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek AYVAKYT**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie butelki i pudełku tekturowym po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że butelka jest uszkodzona albo wykazuje oznaki naruszenia.



Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek AYVAKYT

- Substancją czynną leku jest awaprytynib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 300 mg awaprytynibu.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki zawiera: celulozę mikrokrystaliczną, kopowidon, kroscarmelozę sodową i magnezu stearynian (patrz punkt 2 „Lek AYVAKYT zawiera sól”).
  - Otoczka tabletki zawiera: talk, makrogol 3350, alkohol poliwinylowy i tytanu dwutlenek (E171).
  - Tusz użyty do wykonania nadruku zawiera: szelak (20% estryfikowany) roztwór etanolowy 45%, błękit brylantowy FCF (E133), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czarny (E172) i glikol propylenowy.

### Jak wygląda lek AYVAKYT i co zawiera opakowanie

AYVAKYT 300 mg tabletki powlekane ma postać owalnych białych tabletek o długości 18 mm i szerokości 9 mm z niebieskim nadrukiem „BLU” po jednej i „300” po drugiej stronie.

Lek AYVAKYT jest dostarczany w butelce zawierającej 30 tabletek powlekanych. Każdy kartonik zawiera jedną butelkę.

Należy pozostawić wkład ze środkiem osuszającym w butelce.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu.

Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:

<https://www.ema.europa.eu/en>.