

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety
AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety
AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety
AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety
AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety

Okrúhla, biela, filmom obalená tableta s priemerom 5 mm s vyrytým textom. Text „BLU“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety

Okrúhla, biela, filmom obalená tableta s priemerom 6 mm s vyrytým textom. Text „BLU“ na jednej strane a „50“ na druhej strane.

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety

Okrúhla, biela, filmom obalená tableta s priemerom 9 mm s označením „BLU“ na jednej strane a „100“ na druhej strane vytlačeným modrým atramentom.

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety

Oválna, biela, filmom obalená tableta s dĺžkou 16 mm a šírkou 8 mm s označením „BLU“ na jednej strane a „200“ na druhej strane vytlačeným modrým atramentom.

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety

Oválna, biela, filmom obalená tableta s dĺžkou 18 mm a šírkou 9 mm s označením „BLU“ na jednej strane a „300“ na druhej strane vytlačeným modrým atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Neresekovateľný alebo metastatický gastrointestinálny stromálny nádor (GIST)

AYVAKYT je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľnými alebo metastatickými gastrointestinálnymi stromálnymi nádormi (gastrointestinal stromal tumours, GIST) s výskytom mutácie D842V v receptore alfa pre doštičkový rastový faktor (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA).

Pokročilá systémová mastocytóza (advanced systemic mastocytosis, AdvSM)

AYVAKYT je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s agresívnou systémovou mastocytózou (ASM), so systémovou mastocytózou so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe.

Indolentná systémová mastocytóza (indolent systemic mastocytosis, ISM)

AYVAKYT je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s indolentnou systémovou mastocytózou (ISM) so stredne závažnými až závažnými príznakmi, ktoré nie sú dostatočne zvládnuteľne kontrolované symptomatickou liečbou (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať zdravotnícky pracovník so skúsenosťami v diagnostike a liečbe ochorení, na ktoré je avapritinib indikovaný (pozri časť 4.1).

Dávkovanie

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Pri GIST je odporúčaná začiatková dávka avapritinibu 300 mg perorálne jedenkrát denne nalačno (pozri časť Spôsob podávania).

V liečbe sa má pokračovať až do výskytu progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Výber pacienta na liečbu neresekovateľného alebo metastatického GIST s výskytom mutácie D842V v PDGFRA má vychádzať z validovanej testovacej metódy.

Musí sa vyhnúť súbežnému použitiu avapritinibu spolu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu so stredne silným inhibítorom CYP3A, začiatková dávka avapritinibu sa musí znížiť z 300 mg na 100 mg perorálne jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Pokročilá systémová mastocytóza

Pri AdvSM je odporúčaná začiatková dávka avapritinibu 200 mg perorálne jedenkrát denne nalačno (pozri časť Spôsob podávania). Táto dávka 200 mg jedenkrát denne je zároveň maximálnou

odporúčanou dávkou, ktorá sa nesmie prekročiť u pacientov s AdvSM. V liečbe sa má pokračovať až do výskytu progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity.

Liečba avapritinibom sa neodporúča u pacientov s počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ (pozri tabuľku 2 a časť 4.4).

Musí sa vyhnúť súbežnému použitiu avapritinibu spolu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu so stredne silným inhibítorom CYP3A, začiatková dávka avapritinibu sa musí znížiť z 200 mg na 50 mg perorálne jedenkrát denne (pozri časť 4.5).

Indolentná systémová mastocytóza

V prípade ISM je odporúčaná dávka avapritinibu 25 mg perorálne raz denne nalačno (pozri časť Spôsob podávania). Táto dávka 25 mg raz denne zároveň predstavuje maximálnu odporúčanú dávku, ktorá sa u pacientov s ISM nesmie prekročiť. V liečbe ISM sa má pokračovať, kým nedôjde k progresii ochorenia alebo neprijateľnej toxicite.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému užívaniu avapritinibu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri časť 4.5).

Úprava dávok pre nežiaduce reakcie

Bez ohľadu na indikáciu sa na základe závažnosti a klinického stavu môže zväziť prerušenie liečby so znížením dávky alebo bez zníženia na kontrolu nežiaducich reakcií.

Dávka sa má upraviť podľa odporúčania na základe bezpečnosti a znášanlivosti.

U pacientov s GIST, AdvSM alebo ISM sa odporúča znížiť dávku a upraviť ju v prípade nežiaducich reakcií a tieto informácie sú uvedené v tabuľkách 1 a 2.

Tabuľka 1. Odporúčané zníženia dávok AYVAKYTU pre nežiaduce reakcie

Zníženie dávky	GIST (začiatková dávka 300 mg)	AdvSM (začiatková dávka 200 mg)	ISM (začiatková dávka 25 mg)*
Prvé	200 mg jedenkrát denne	100 mg jedenkrát denne	25 mg každý druhý deň
Druhé	100 mg jedenkrát denne	50 mg jedenkrát denne	-
Tretie	-	25 mg jedenkrát denne	-

* Pacienti s ISM, u ktorých je potrebné znížiť dávku pod 25 mg každý druhý deň, musia liečbu ukončiť.

Tabuľka 2. Odporúčané úpravy dávok AYVAKYTU pre nežiaduce reakcie

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
Pacienti s GIST, AdvSM alebo ISM		
Intrakraniálne krvácanie (pozri časť 4.4)	Všetky stupne	Natrvalo ukončíte podávanie AYVAKYTU.
Účinky na kognitívne funkcie** (pozri časť 4.4)	1. stupeň	Pokračujte v rovnakej dávke, znížte dávku alebo prerušte liečbu až do zlepšenia na stav pred liečbou alebo do ustúpenia. Pokračujte v rovnakej dávke alebo so zníženou dávkou.
	2. alebo 3. stupeň	Prerušte liečbu až do zlepšenia na stav pred

Nežiaduca reakcia	Závažnosť*	Úprava dávky
		liečbou, 1. stupeň alebo ustúpenia. Pokračujte v rovnakej dávke alebo so zníženou dávkou.
	4. stupeň	Natrvalo ukončíte podávanie AYVAKYTU.
Iné nežiaduce reakcie (pozri tiež časť 4.4 a časť 4.8)	3. alebo 4. stupeň	Prerušte liečbu až do zmiernenia aspoň na 2. stupeň. Pokračujte v rovnakej dávke alebo so zníženou dávkou v opodstatnených prípadoch.
Pacienti s AdvSM		
Trombocytopénia (pozri časť 4.4)	Menej ako $50 \times 10^9/l$	Prerušte podávanie dávok až do dosiahnutia počtu krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$, potom pokračujte so zníženou dávkou (pozri tabuľku 1). Ak sa počet krvných doštičiek neupraví nad hodnotu $50 \times 10^9/l$, zvážte podporu krvných doštičiek.

* Závažnosť nežiaducich reakcií klasifikovaných podľa všeobecných terminologických kritérií pre nežiaduce udalosti (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) verzie 4.03 a 5.0, ktoré vydal Národný onkologický inštitút (National Cancer Institute, NCI).

** Nežiaduce reakcie s vplyvom na každodenné činnosti (Activities of Daily Living, ADL) v prípade nežiaducich reakcií najmenej 2. stupňa.

Vynechané dávky

Ak bola dávka avapritinibu vynechaná, pacient má užiť vynechanú dávku, ak do užívania najbližšej plánovanej dávky ostáva najmenej 8 hodín (pozri časť Spôsob podávania). Ak dávka nebola užitá najneskôr 8 hodín pred najbližšou dávkou, daná dávka sa musí vynechať a pacient má pokračovať v liečbe od najbližšej plánovanej dávky.

Ak po užití dávky avapritinibu dôjde k vracaniu, pacient nesmie užiť dodatočnú dávku, ale pokračovať od najbližšej plánovanej dávky.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku od 65 rokov sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). K dispozícii je len obmedzené množstvo klinických údajov u pacientov s ISM vo veku 75 rokov a viac (pozri časť 5.1).

Porucha funkcie pečene

Neodporúča sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín v rámci hornej hranice normálu [upper limit of normal, ULN] a aspartátaminotransferáza

(AST) > ULN alebo celkový bilirubín viac ako 1- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek AST) a so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín > 1,5- až 3,0-násobok ULN a akákoľvek AST). U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) sa odporúča upraviť začiatočnú dávku avapritinibu. Začiatočná dávka avapritinibu sa má u pacientov s GIST znížiť z 300 mg na 200 mg perorálne raz denne, u pacientov s AdvSM z 200 mg na 100 mg perorálne raz denne a u pacientov s ISM z 25 mg perorálne raz denne na 25 mg perorálne každý druhý deň (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLcr] 30 – 89 ml/min odhadom podľa Cockcrofta-Gaulta) sa neodporúča úprava dávky. Avapritinib sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLcr 15 – 29 ml/min) alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek (CLcr < 15 ml/min), preto jeho použitie u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek nemožno odporučiť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť AYVAKYTU u detí vo veku od 0 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

AYVAKYT je určený na perorálne použitie.

Tablety sa musia užívať nalačno najmenej 1 hodinu pred jedlom alebo najmenej 2 hodiny po jedle (pozri časť 5.2).

Pacient musí tablety prehltnúť celé a zapiť pohárom vody.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Krvácanie

S avapritinibom súvisel zvýšený výskyt hemoragických nežiadúcich reakcií vrátane závažných a ťažkých nežiaducich reakcií, ako je gastrointestinálne krvácanie a intrakraniálne krvácanie u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST a s AdvSM. Gastrointestinálne hemoragické nežiaduce reakcie boli najčastejšie hlásenými hemoragickými nežiaducimi reakciami počas liečby avapritinibom u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST. U pacientov s GIST sa takisto vyskytli pečenevé krvácanie a krvácanie nádoru (pozri časť 4.8).

Rutinné sledovanie hemoragických nežiaducich reakcií u pacientov s GIST alebo AdvSM musí zahŕňať fyzikálne vyšetrenie. Celkový krvný obraz vrátane krvných doštičiek a koagulačné parametre sa musia monitorovať u pacientov s GIST alebo AdvSM a najmä u pacientov s predispozíciou na krvácanie a u pacientov liečených antikoagulanciami (napr. warfarín a fenprokumón) alebo inými súbežne podávanými liekmi, ktoré zvyšujú riziko krvácania.

Intrakraniálne krvácanie

U pacientov s GIST alebo AdvSM, ktorí užívali avapritinib, sa vyskytli nežiaduce reakcie v podobe intrakraniálneho krvácania.

Pred začatím liečby avapritinibom v akejkol'vek dávke je potrebné dôkladne zvážiť riziko vzniku intrakraniálneho krvácania u pacientov s potenciálnym zvýšeným rizikom vrátane pacientov s anamnézou vaskulárnej aneurizmy, intrakraniálneho krvácania alebo cerebrovaskulárnej príhody v predchádzajúcom roku, súbežného užívania antikoagulantov alebo trombocytopenie.

Pacienti, u ktorých sa vyskytnú klinicky relevantné neurologické prejavy a príznaky (napr. silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, somnolencia a/alebo fokálna slabosť) počas liečby avapritinibom, musia prerušiť užívanie dávok avapritinibu a okamžite o tom informovať príslušného zdravotníckeho pracovníka. Zobrazovanie mozgu prostredníctvom magnetickej rezonancie (magnetic resonance imaging, MRI) alebo počítačovej tomografie (computed tomography, CT) sa môže vykonať podľa uváženia lekára na základe závažnosti a klinického stavu.

U pacientov s pozorovaným intrakraniálnym krvácaním počas liečby avapritinibom pri akejkol'vek indikácii bez ohľadu na stupeň závažnosti sa musí podávanie avapritinibu natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Závažné nežiaduce reakcie v podobe intrakraniálneho krvácania boli hlásené u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST užívajúcich avapritinib (pozri časť 4.8). Presný mechanizmus nie je známy.

Nie sú žiadne skúsenosti z klinických štúdií s použitím avapritinibu u pacientov s metastázami v mozgu.

Pokročilá systémová mastocytóza

Závažné nežiaduce reakcie v podobe intrakraniálneho krvácania boli hlásené u pacientov s AdvSM užívajúcich avapritinib (pozri časť 4.8). Presný mechanizmus nie je známy. Výskyt intrakraniálneho krvácania bol vyšší u pacientov s počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ a u pacientov so začiatočnou dávkou ≥ 300 mg.

Vzhľadom na vyššie uvedené sa pred začatím liečby musí skontrolovať počet krvných doštičiek. Podávanie avapritinibu sa neodporúča u pacientov s počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$. Po začatí liečby sa počet krvných doštičiek musí kontrolovať každé 2 týždne počas prvých 8 týždňov bez ohľadu na východiskový stav počtu krvných doštičiek. Po 8 týždňoch liečby monitorujte počet krvných doštičiek každé 2 týždne (alebo častejšie podľa klinickej indikácie), ak sú hodnoty nižšie ako $75 \times 10^9/l$, každé 4 týždne, ak sú hodnoty v rozmedzí od 75 do $100 \times 10^9/l$ a podľa klinickej indikácie, ak sú hodnoty vyššie ako $100 \times 10^9/l$.

Regulujte počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ dočasným prerušením liečby avapritinibom. Môže byť nevyhnutná podpora krvných doštičiek a musí sa dodržiavať odporúčaná úprava dávky uvedená v tabuľke 2 (pozri časť 4.2). Trombocytopenia bola vo všeobecnosti reverzibilná znížením alebo prerušením dávky avapritinibu v klinických štúdiách. Maximálna dávka u pacientov s AdvSM nesmie prekročiť 200 mg jedenkrát denne.

Účinky na kognitívne funkcie

U pacientov, ktorí užívajú avapritinib, sa môžu vyskytnúť účinky na kognitívne funkcie, ako sú poruchy pamäti, kognitívne poruchy, stav zmätenosti a encefalopatia (pozri časť 4.8). Mechanizmus účinkov na kognitívne funkcie nie je známy.

U pacientov s GIST alebo AdvSM sa odporúča klinicky monitorovať prejavy a príznaky kognitívnych udalostí, ako sú nová alebo zvýšená zabudlivosť, zmätenosť a/alebo ťažkosti s kognitívnym fungovaním. Pacienti s GIST alebo AdvSM musia okamžite informovať príslušného zdravotníckeho pracovníka, ak sa u nich vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa príznaky účinkov na kognitívne funkcie.

V prípade pacientov s GIST alebo AdvSM s pozorovanými účinkami liečby avapritinibom na kognitívne funkcie sa musí dodržiavať odporúčaná úprava dávky v tabuľke 2 (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách vykonaných na pacientoch s GIST alebo AdvSM sa pri znížení alebo prerušení dávky zmiernili účinky na kognitívne funkcie ≥ 2 . stupňa v porovnaní s prípadmi bez akéhokoľvek zásahu.

U pacientov s ISM môžu byť účinky na kognitívne funkcie jedným z príznakov ochorenia. Pacienti s ISM musia informovať svojho lekára, ak sa u nich objavia nové alebo zhoršujúce sa účinky na kognitívne funkcie.

Retencia tekutín

U pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST užívajúcich avapritinib boli hlásené výskytu retencie tekutín vrátane závažných prípadov lokalizovaného edému (tvárový, periorbitálny, periférny edém a/alebo pleurálny výpotok) alebo generalizovaných edémov, s kategóriou frekvencie minimálne časté. Iné lokalizované edémy (edém hrtanu a/alebo perikardiálny výpotok) boli hlásené ako menej časté (pozri časť 4.8).

U pacientov s AdvSM bol pozorovaný výskyt lokalizovaného edému (tvárový, periorbitálny, periférny, pulmonálny edém, perikardiálny a/alebo pleurálny výpotok) alebo generalizovaného edému a ascitu, pričom kategória frekvencie bola minimálne časté (pozri časť 4.8). Iné lokalizované edémy (laryngálny edém) boli hlásené menej často.

Preto sa odporúča, aby sa u pacientov s GIST alebo AdvSM hodnotili tieto nežiaduce reakcie vrátane pravidelného hodnotenia príznakov týkajúcich sa telesnej hmotnosti a dýchania. Musí sa dôkladne preskúmať neočakávaný rýchly nárast telesnej hmotnosti alebo respiračné príznaky naznačujúce retenciu tekutín a majú sa vykonať náležité podporné a liečebné opatrenia, ako je podávanie diuretík. U pacientov s GIST alebo AdvSM s ascitom sa odporúča vyhodnotiť etiológiu ascitu.

U pacientov s ISM boli hlásené lokalizované (periférne, tvárové) edémy s kategóriou výskytu minimálne časté (pozri časť 4.8).

Predĺženie QT intervalu

Predĺženie QT intervalu bolo pozorované u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST a s AdvSM liečených v klinických štúdiách avapritinibom (pozri časti 4.8 a 5.1). Predĺženie QT intervalu môže vyvolať väčšie riziko komorových arytmií vrátane *Torsade de pointes*.

Avapritinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s GIST alebo AdvSM so známym predĺžením QT intervalu alebo s rizikom vzniku predĺženia QT intervalu (napr. v dôsledku súbežne podávaných liekov, už existujúceho ochorenia srdca a/alebo porúch elektrolytov). Súbežnému podávaniu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A4 sa treba vyhnúť z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich reakcií vrátane predĺženia QT intervalu a súvisiacich arytmií (pozri časť 4.5). Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu stredne silných inhibítorov CYP3A4, pozrite si pokyny na úpravu dávky v časti 4.2.

Ak sa u pacientov s GIST alebo AdvSM avapritinib užíva súbežne s liekmi, ktoré môžu predĺžiť interval QT, majú sa zväziť hodnotenia intervalu QT prostredníctvom elektrokardiogramu (EKG).

U pacientov s ISM sa má zväziť hodnotenie intervalu QT pomocou EKG, najmä u pacientov so súbežnými faktormi, ktoré by mohli predĺžiť interval QT (napr. vek, už existujúce poruchy srdcového rytmu atď.).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Hnačka, nevoľnosť a vracanie boli najčastejšie hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST a s AdvSM (pozri časť 4.8). U pacientov s GIST alebo AdvSM, u ktorých sa vyskytuje hnačka, nevoľnosť a vracanie, sa má vykonať hodnotenie na vylúčenie etiológií súvisiacich s ochorením. K podpornej starostlivosti

o gastrointestinálne nežiaduce reakcie vyžadujúce si liečbu môžu patriť lieky s antiemetickými, protihnačkovými alebo antacidnými vlastnosťami.

Stav hydratácie pacientov s GIST alebo AdvSM s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami sa musí dôkladne monitorovať a liečiť podľa štandardnej klinickej praxe.

Laboratórne testy/vyšetrenia

Liečba avapritinibom u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST a s AdvSM súvisí s anémiou, neutropéniou a/alebo trombocytopéniou. U pacientov s GIST alebo AdvSM sa počas liečby avapritinibom musí pravidelne vykonávať vyšetrenie úplného krvného obrazu. Pozri takisto vyššie uvedené intrakraniálne krvácanie v tejto časti a v časti 4.8.

Liečba avapritinibom u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST a s AdvSM súvisí so zvýšenými hladinami bilirubínu a pečeňových transamináz (pozri časť 4.8). U pacientov s GIST alebo AdvSM užívajúcich avapritinib sa má pravidelne monitorovať funkcia pečene (transaminázy a bilirubín).

Inhibítory a induktory CYP3A4

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu spolu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A, pretože to môže zvýšiť plazmatickú koncentráciu avapritinibu (pozri časti 4.2 a 4.5).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu spolu so silnými alebo stredne silnými induktormi CYP3A, pretože to môže znížiť plazmatické koncentrácie avapritinibu (pozri časť 4.5).

Reakcia z fotosenzitívnosti

Musí sa vyhnúť vystaveniu sa priamemu slnečnému žiareniu alebo ho minimalizovať z dôvodu rizika vzniku fototoxicity súvisiacej s avapritinibom. Pacienti musia byť poučení, že majú zaviesť opatrenia, ako sú ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sun protection factor, SPF).

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu mať vplyv na avapritinib

Silné a stredne silné inhibítory CYP3A

Súbežné podávanie avapritinibu spolu so silným inhibítorom CYP3A zvýšilo plazmatické koncentrácie avapritinibu a môže mať za následok zvýšený výskyt nežiaducich reakcií. Súbežné podávanie itrakonazolu (200 mg dvakrát denne v 1. deň a následne 200 mg jedenkrát denne počas 13 dní) spolu s jednorazovou dávkou 200 mg avapritinibu na 4. deň u zdravých účastníkov zvýšilo C_{max} avapritinibu 1,4-násobne a AUC_{0-inf} 4,2-násobne v porovnaní s 200 mg dávkou avapritinibu podávanou v monoterapii.

Musí sa vyhnúť súbežnému použitiu avapritinibu spolu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (ako sú antimykotiká vrátane ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu; niektoré makrolidy, ako sú erytromycín, klaritromycín a telitromycín; liečivá na liečbu infekcií vírusom ľudskej imunodeficiencie/syndrómu získanej imunodeficiencie (human immunodeficiency virus infections, HIV/acquired immunodeficiency syndrome, AIDS), ako sú kobicistát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir a sachinavir; ako aj konivaptan na hyponatriémiu a boceprevir na liečbu hepatitídy) vrátane grapefruitu alebo grapefruitovej šťavy. Ak sa nedá vyhnúť súbežnému použitiu so

stredne silným inhibítorom CYP3A, začiatková dávka avapritinibusa má znížiť z 300 mg na 100 mg perorálne jedenkrát denne u pacientov s GIST a z 200 mg na 50 mg perorálne jedenkrát denne u pacientov s AdvSM. U pacientov s ISM sa treba vyhnúť súbežnému užívaniu avapritinibu so silnými alebo stredne silnými inhibítormi CYP3A (pozri časti 4.2 a 4.4).

Silné a stredne silné induktory CYP3A

Súbežné podávanie avapritinibu spolu so silným induktorom CYP3A znížilo plazmatické koncentrácie avapritinibu a môže mať za následok zníženú účinnosť avapritinibu. Súbežné podávanie rifampicínu (600 mg jedenkrát denne počas 18 dní) spolu s jednorazovou dávkou 400 mg avapritinibu na 9. deň u zdravých účastníkov znížilo C_{max} avapritinibu o 74 % a AUC_{0-inf} o 92 % v porovnaní so 400 mg dávkou avapritinibu podávanou v monoterapii.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu avapritinibu spolu so silnými a stredne silnými induktormi CYP3A (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbitál, fosfenytoín, primidón, bosentan, efavirenz, etravirín, modafinil, dabrafenib, nafcilín alebo *Hypericum perforatum*, známy tiež ako ľubovník bodkovaný).

Účinok avapritinibu na iné liečivá

Štúdie *in vitro* preukázali, že avapritinib je priamym inhibítorom CYP3A a časovo závislým inhibítorom CYP3A. Preto môže mať avapritinib potenciál zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A.

Štúdie *in vitro* naznačili, že avapritinib je induktorom CYP3A. Preto môže mať avapritinib potenciál znížiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A. Pri súbežnom podávaní avapritinibu spolu so substrátmi CYP3A s úzkym terapeutickým indexom sa musí postupovať s opatrnosťou, pretože ich plazmatické koncentrácie sa môžu zmeniť.

Avapritinib je inhibítorom P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K a BSEP *in vitro*. Preto má avapritinib potenciál zmeniť koncentrácie súbežne podávaných substrátov týchto transportérov.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia byť informované, že avapritinib môže spôsobiť poškodenie plodu (pozri časť 5.3).

Pred začatím liečby AYVAKYTOM sa musí preveriť tehotenský stav u žien s reprodukčným potenciálom.

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej počas 6 týždňov od užitia poslednej dávky AYVAKYTU. Muži s partnerkami vo fertilnom veku musia počas liečby a 2 týždne po poslednej dávke AYVAKYTU používať účinnú antikoncepciu.

Pacientky musia byť poučené, aby sa okamžite obrátili na príslušného zdravotníckeho pracovníka, ak počas liečby AYVAKYTOM otehotnejú alebo majú podozrenie na graviditu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití avapritinibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

AYVAKYT sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Ak sa AYVAKYT používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania AYVAKYTU, pacientka musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa avapritinib/metabolity vylučuje/vylučujú do ľudského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Dojčenie musí byť prerušené počas liečby AYVAKYTOM a po dobu 2 týždňov od užitia poslednej dávky.

Fertilita

Nie sú žiadne údaje o účinku AYVAKYTU na fertilitu u ľudí. Na základe neklinických zistení na zvieratách však môže liečba avapritinibom ohroziť plodnosť samcov a samíc (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AYVAKYT môže spôsobovať nežiaduce reakcie, ako sú účinky na kognitívne funkcie, ktoré môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti majú byť informovaní o možných nežiaducich reakciách ovplyvňujúcich schopnosť sústrediť sa a reagovať. Pacienti, u ktorých sa vyskytnú tieto nežiaduce účinky, musia venovať osobitnú pozornosť pri vedení vozidla alebo obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Databáza údajov o bezpečnosti zahŕňa celkovo 585 pacientov s GIST (všetky dávky), pričom z tohto počtu 550 pacientov užívalo avapritinib so začiatočnou dávkou 300 mg alebo 400 mg; 193 pacientov zaradených do klinických štúdií zameraných na AdvSM (všetky dávky), pričom z tohto počtu 126 pacientov užívalo avapritinib so začiatočnou dávkou 200 mg a 246 pacientov s ISM (dávky 25 mg až 100 mg), z ktorých 141 pacientov dostávalo avapritinib v odporúčanej dávke 25 mg v časti 2, pivotnej časti štúdie PIONEER (pozri časť 5.1).

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa počas liečby avapritinibom pri začiatočnej dávke 300 mg alebo 400 mg boli nauzea (45 %), únava (40 %), anémia (39 %), periorbitálny edém (33 %), opuch tváre (27 %), hyperbilirubinémia (28 %), hnačka (26 %), vracanie (24 %), periférny edém (23 %), zvýšená lakrimácia (22 %), znížená chuť na jedlo (21 %) a zhoršenie pamäti (20 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 23 % pacientov, ktorí užívali avapritinib. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami počas liečby avapritinibom boli anémia (6 %) a pleurálny výpotok (1 %).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami vedúcimi k trvalému ukončeniu liečby boli únava, encefalopatia a intrakraniálne krvácanie (vždy < 1 %). Medzi nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky patrili anémia, únava, znížený počet neutrofilov, zvýšená hladina bilirubínu v krvi, zhoršenie pamäti, kognitívna porucha, periorbitálny edém, nevoľnosť a opuch tváre.

Pokročilá systémová mastocytóza

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa počas liečby avapritinibom pri začiatočnej dávke 200 mg boli periorbitálny edém (38 %), trombocytopenia (37 %), periférny edém (33 %) a anémia (22 %).

Závažné nežiaduce reakcie sa vyskytli u 12 % pacientov, ktorí užívali avapritinib. Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami počas liečby avapritinibom boli subdurálny hematóm (2 %), anémia (2 %) a hemorágia (2 %).

Spomedzi pacientov s AdvSM liečených dávkou 200 mg malo 7,1 % pacientov nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby. U dvoch pacientov (1,6 %) sa vyskytol subdurálny hematóm. Kognitívna porucha, depresívna nálada, hnačka, porucha pozornosti, znížená hodnota hemoglobínu, zmeny vo farbe vlasov, znížené libido, nauzea, neutropénia, predčasná menopauza a trombocytopenia sa vyskytli u jedného pacienta (0,8 % v každom prípade). Medzi nežiaduce reakcie vedúce k zníženiu dávky patrili trombocytopenia, neutropénia, periorbitálny edém, kognitívna porucha, periférny edém, znížený počet krvných doštičiek, znížený počet neutrofilov, anémia, asténia, únava, artralgia, zvýšená hladina alkalického fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubínu v krvi a znížený počet bielych krviniek.

Indolentná systémová mastocytóza

V 2. časti skúšania PIONEER bol najčastejšou nežiaducou reakciou počas liečby avapritinibom v odporúčanej dávke 25 mg periférny edém (12 %). Celkovo bola väčšina hlásených nežiaducich reakcií – edémov 1. stupňa (94 % v prípade periférneho edému, 90 % v prípade edému tváre); žiadna nebola ≥ 3 . stupňa ani nevedla k ukončeniu liečby.

U 141 pacientov, ktorí dostávali avapritinib v odporúčanej dávke 25 mg v 2. časti skúšania PIONEER, sa nevyskytli žiadne závažné nežiaduce reakcie ani fatálne nežiaduce reakcie. Ukončenie liečby z dôvodu nežiaducich reakcií sa vyskytlo u < 1 % pacientov dostávajúcich avapritinib.

Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach u ≥ 1 % pacientov s GIST, sú uvedené nižšie (tabuľka 3) (okrem nežiaducich reakcií uvedených v časti 4.4, ktoré sú zahrnuté bez ohľadu na frekvenciu) podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Nežiaduce reakcie u pacientov s AdvSM hlásené v klinických skúšaníach u ≥ 3 % pacientov sú uvedené nižšie (tabuľka 4). Nežiaduce reakcie, ktoré boli hlásené u pacientov s ISM v 2. časti skúšania PIONEER u ≥ 5 % pacientov sú uvedené v tabuľke 5.

Frekvencie sú definované podľa týchto konvencií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Tabuľka 3. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST liečených avapritinibom

Trieda orgánových systémov/kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne %	≥ 3 . stupeň %
Infekcie a nákazy			
Časté	Zápal spojiviek	2,0	-
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Menej časté	krvácanie nádoru	0,2	0,2
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	anémia	39,6	20,4
	zníženie počtu bielych krviniek	14,0	3,1
	zníženie počtu neutrofilov	15,8	8,9

Trieda orgánových systémov/kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne %	≥ 3. stupeň %
Časté	trombocytopénia zníženie počtu lymfocytov	8,4 4,7	0,9 2,2
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	znížená chuť na jedlo	21,1	0,5
Časté	hypofosfatémia	8,9	2,5
	hypokaliémia	6,0	0,9
	hypomagneziémia	3,8	0,4
	hyponatriémia	1,3	0,7
	dehydratácia	1,8	0,5
	hypoalbuminémia hypokalcémia	2,4 2,2	- 0,4
Psychické poruchy			
Časté	stav zmätenosti	4,7	0,5
	depresia	4,2	0,4
	úzkosť	1,8	-
	insomnia	3,8	-
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	porucha pamäti	22,7	0,9
	kognitívna porucha	11,8	0,9
	závrat	10,5	0,2
	chuťový efekt	12,7	-
Časté	intrakraniálne krvácanie ¹	1,6	1,1
	duševná porucha ²	5,6	0,7
	periférna neuropatia	8,5	0,4
	somnolencia	1,8	-
	afázia	1,8	-
	hypokinéza	1,3	0,2
	bolesť hlavy	8,0	0,2
	porucha rovnováhy	1,6	-
	porucha reči	4,5	-
	tras	2,2	0,2
Menej časté	encefalopatia	0,9	0,5
Poruchy oka			
Veľmi časté	zvýšená lakrimácia	22,2	-
Časté	očná hemorágia ³	1,1	-
	rozmazané videnie	2,9	-
	konjunktiválna hemorágia	2,4	-
	fotofóbia	1,6	-
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté	vertigo	2,4	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	perikardiálny výpotok	0,9	0,2
Poruchy ciev			
Časté	hypertenzia	3,3	1,1
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Časté	pleurálny výpotok	6,0	0,9
	dyspnoe	6,0	0,7
	kongescia nosa	1,5	-
	kašeľ	2,2	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	bolesť brucha	10,9	1,1

Trieda orgánových systémov/kategória frekvencie	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne %	≥ 3. stupeň %
	vracanie	24,2	0,7
	hnačka	26,4	2,7
	nauzea	45,1	1,5
	suchosť	10,9	0,2
	gastroezofageálna refluxná choroba	12,9	0,5
Časté	gastrointestinálne krvácanie ⁴	2,2	1,6
	ascites	7,5	1,3
	zápcha	5,8	-
	dysfágia	2,4	0,4
	stomatitída	2,4	-
	flatulencia	1,6	-
	salivárna hypersekrecia	1,5	-
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Veľmi časté	hyperbilirubinémia	27,5	5,8
Menej časté	krvácanie pečene	0,2	0,2
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	zmeny sfarbenia vlasov	15,3	0,2
	vyrážka	12,7	1,6
Časté	syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie	1,3	-
	reakcia z fotosenzitívnosti	1,1	-
	hyperpigmentácia kože	1,1	-
	pruritus	2,9	-
	alopécia	9,6	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté	myalgia	2,0	-
	artralgia	1,8	-
	bolesť chrbta	1,1	-
	svalové kŕče	1,6	-
Poruchy obličiek a močových ciest			
Časté	akútne poškodenie obličky	2,0	0,9
	zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi	4,4	-
	hematúria	1,1	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	opuch ⁵	70,2	4,7
	únava	39,6	5,3
Časté	asténia	7,8	1,6
	pyrexia	1,8	0,2
	malátnosť	2,5	0,2
	pocit chladu	2,9	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté	zvýšenie hladín transamináz	12,4	0,9
Časté	predĺžený QT v elektrokardiograme	2,0	0,2
	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi	3,3	0,4
	pokles telesnej hmotnosti	7,5	0,2
	nárast telesnej hmotnosti	4,7	-
	zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	1,3	-

¹ Intrakraniálne krvácanie (vrátane cerebrálneho krvácania, intrakraniálneho krvácania, subdurálneho hematómu, mozgového hematómu)

² Duševná porucha (vrátane poruchy pozornosti, duševnej poruchy, zmien duševného stavu, demencie)

³ Očná hemorágia (vrátane očnej hemorágie, retinálnej hemorágie, hemorágie sklovca)

⁴ Gastrointestinálne krvácanie (vrátane gastrického krvácania, gastrointestinálneho krvácania, krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu, rektálneho krvácania, melény)

⁵ Opuch (vrátane periorbitálneho edému, periférneho edému, opuchu tváre, opuchu očných viečok, retencie tekutín, generalizovaného edému, orbitálneho edému, edému očí, edému, periférneho opuchu, opuchu tváre, opuchu očí, edému spojoviek, edému hrtanu, lokalizovaného edému, opuchu pier)

-: pri ≥ 3 . stupni žiadne hlásenia nežiaducich účinkov

Pokročilá systémová mastocytóza

Tabuľka 4. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách u pacientov s pokročilou systémovou mastocytózou liečených avapritinibom so začiatočnou dávkou 200 mg

Trieda orgánových systémov/katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne %	≥ 3 . stupeň %
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté	trombocytopenia*	46,8	23,0
	anémia*	23,0	11,9
	neutropénia*	21,4	19,0
Časté	leukopénia*	8,7	2,4
Psychické poruchy			
Časté	stav zmätenosti	1,6	-
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	chuťový efekt*	15,9	0,8
	kognitívna porucha	11,9	1,6
Časté	bolest' hlavy	7,9	-
	porucha pamäti*	5,6	-
	závrat	5,6	-
	periférna neuropatia ¹	4,8	-
	intrakraniálne krvácanie ²	2,4	0,8
Poruchy oka			
Časté	zvýšená lakrimácia	6,3	-
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Menej časté	perikardiálny výpotok	0,8	-
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			
Časté	epistaxia	5,6	-
	pleurálny výpotok	2,4	-
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	hnačka	14,3	1,6
	nauzea	12,7	-
Časté	vracanie*	8,7	0,8
	gastroezofageálna refluxná choroba*	4,8	-
	ascites*	4,0	0,8
	suchosť*	4,0	-
	zápcha	3,2	-
	bolest' brucha*	3,2	-
	gastrointestinálna hemorágia ³	2,4	1,6
Poruchy pečene a žlčových ciest			
Časté	hyperbilirubinémia*	7,9	0,8
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	zmeny sfarbenia vlasov	15,1	-
Časté	vyrážka*	7,9	0,8
	alopécia	7,1	-
Menej časté	reakcia z fotosenzitívnosti	0,8	-
Poruchy obličiek a močových ciest			

Trieda orgánových systémov/katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie	Všetky stupne %	≥ 3. stupeň %
Menej časté	akútne poškodenie obličky*	0,8	-
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Časté	artralgia	4,8	0,8
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	edém ⁴	69,8	4,8
	únava*	18,3	2,4
Časté	bolesť	3,2	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Časté	nárast telesnej hmotnosti	6,3	-
	zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	4,8	1,6
	zvýšená hladina transamináz*	4,8	-
	predĺžený QT v elektrokardiograme	1,6	0,8
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			
Časté	kontúzia	3,2	-

¹ Periférna neuropatia (vrátane parestézie, periférnej neuropatie, hypestézie)

² Intrakraniálne krvácanie (vrátane intrakraniálneho krvácania, subdurálneho hematómu)

³ Gastrointestinálna hemorágia (vrátane gastrickej hemorágie, gastrointestinálnej hemorágie, melény)

⁴ Opuch (vrátane periorbitálneho edému, periférneho edému, edému tváre, edému očných viečok, retencie tekutín, generalizovaného edému, periférneho opuchu, opuchu tváre, opuchu očí, konjunktiválneho edému, laryngálneho edému, lokalizovaného edému)

*Zahrňa súhrnné termíny zastupujúce podobné medicínske pojmy.

–: Neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie

Indolentná systémová mastocytóza

Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie hlásené v klinických štúdiách u pacientov s indolentnou systémovou mastocytózou

Trieda orgánových systémov/katégoria frekvencie	Nežiaduce reakcie	Avapritinib (25 mg raz denne) + najlepšia podporná liečba Všetky stupne %	Stupne ≥ 3 %
Psychické poruchy			
Časté	Nespavosť	5,7	-
Poruchy ciev			
Časté	Návaly horúčavy	9,2	1,4
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Časté	Fotosenzitívna reakcia	2,8	-
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	Periférny edém ¹	12,1	-
Časté	Edém tváre	7,1	-
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Časté	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi	6,4	0,7

¹ Periférny edém (vrátane periférneho edému a periférneho opuchu)

–: neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Intrakraniálne krvácanie

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Intrakraniálne krvácanie sa vyskytlo u 10 (1,7 %) z 585 pacientov s GIST (všetky dávky) a u 9 (1,6 %) z 550 pacientov s GIST, ktorí užívali avapritinibso začiatočnou dávkou 300 mg alebo 400 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4).

Udalosti intrakraniálneho krvácania (všetky stupne) sa vyskytli v rozmedzí od 8 týždňov do 84 týždňov po začatí liečby avapritinibom, pričom medián dĺžky času po prepuknutí bol 22 týždňov. Medián dĺžky času po zmiernení a vymiznutí bol 25 týždňov pri intrakraniálnom krvácaní ≥ 2 . stupňa.

Pokročilá systémová mastocytóza

Intrakraniálne krvácanie sa vyskytlo (bez ohľadu na kauzalitu) celkovo u 4 (3,2 %) zo 126 pacientov s AdvSM, ktorí užívali avapritinib so začiatočnou dávkou 200 mg jedenkrát bez ohľadu na počet krvných doštičiek pred začatím liečby. U 3 zo 4 pacientov sa táto udalosť vyhodnotila ako súvisiaca s avapritinibom (2,4 %). U pacientov s počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ je riziko výskytu intrakraniálneho krvácania vyššie. Intrakraniálne krvácanie sa vyskytlo (bez ohľadu na kauzalitu) celkovo u 3 (2,5 %) zo 121 pacientov s AdvSM, ktorí užívali začiatočnú dávku 200 mg jedenkrát denne a mali počet krvných doštičiek $\geq 50 \times 10^9/l$ pred začatím liečby (pozri časť 4.4).

U 2 z 3 pacientov sa táto udalosť vyhodnotila ako súvisiaca s avapritinibom (1,7 %). Spomedzi 126 pacientov liečených odporúčanou začiatočnou dávkou 200 mg jedenkrát denne malo 5 pacientov počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ pred začatím liečby a u jedného z nich sa vyskytlo intrakraniálne krvácanie.

Udalosti intrakraniálneho krvácania (všetky stupne) sa vyskytli v rozmedzí od 12,0 týždňov do 15,0 týždňov po začatí liečby avapritinibom, pričom medián dĺžky času po prepuknutí bol 12,1 týždňa.

V klinických štúdiách s avapritinibom výskyt intrakraniálneho krvácania bol vyšší u pacientov, ktorí užívali začiatočnú dávku ≥ 300 mg jedenkrát denne, než u pacientov, ktorí užívali odporúčanú začiatočnú dávku 200 mg jedenkrát denne. Spomedzi 50 pacientov, ktorí užívali začiatočnú dávku ≥ 300 mg jedenkrát denne, sa intrakraniálne krvácanie (bez ohľadu na kauzalitu) vyskytlo u 8 pacientov (16,0 %) bez ohľadu na počet krvných doštičiek pred začatím liečby. U 6 z 8 pacientov sa táto udalosť vyhodnotila ako súvisiaca s avapritinibom (12,0 %). Spomedzi týchto 50 pacientov malo 7 pacientov počet krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ pred začatím liečby a u 4 z nich sa vyskytlo intrakraniálne krvácanie, pričom 3 zo 4 prípadov sa pokladali za súvisiace s avapritinibom. U štyroch zo 43 pacientov s počtom krvných doštičiek $< 50 \times 10^9/l$ pred začatím liečby sa vyskytlo intrakraniálne krvácanie, pričom 3 zo 4 prípadov sa pokladali za súvisiace s avapritinibom.

Smrteľné udalosti pre intrakraniálne krvácanie sa vyskytli u menej ako 1 % pacientov s AdvSM (všetky dávky).

Maximálna dávka u pacientov s AdvSM nesmie prekročiť 200 mg jedenkrát denne.

Indolentná systémová mastocytóza

U 141 pacientov s ISM, ktorí dostávali 25 mg avapritinibu počas 24 týždňov trvania 2. časti štúdie PIONEER, nebolo hlásené žiadne intrakraniálne krvácanie.

Účinky na kognitívne funkcie

U pacientov užívajúcich avapritinib sa môže vyskytnúť široké spektrum účinkov na kognitívne funkcie, ktoré sú vo všeobecnosti reverzibilné (s intervenciou). U pacientov s GIST a AdvSM boli účinky na kognitívne funkcie regulované prerušením a/alebo znížením dávky a u 2,7 % sa vyžadovalo trvalé ukončenie liečby avapritinibom.

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Účinky na kognitívne funkcie sa vyskytli u 194 (33 %) z 585 pacientov s GIST (všetky dávky) a u 182 (33 %) z 550 pacientov s GIST, ktorí užívali avapritinib so začiatocnými dávkami 300 mg alebo 400 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.4). U pacientov s udalosťou (akýkoľvek stupeň) bol medián dĺžky času po prepuknutí 8 týždňov.

Väčšina účinkov na kognitívne funkcie bola 1. stupňa, pričom ≥ 2 . stupeň sa vyskytol u 11 % z 550 pacientov. U pacientov s ≥ 2 . stupňom účinku na kognitívne funkcie (ovplyvňujúci každodenné činnosti) bol priemerný medián dĺžky času po zmiernení 15 týždňov.

Porucha pamäti sa vyskytla u 20 % pacientov, pričom < 1 % týchto udalostí boli 3. stupňa. Kognitívna porucha sa vyskytla u 12 % pacientov, pričom < 1 % týchto udalostí boli 3. stupňa. Stav zmätenosti sa vyskytol u 5 % pacientov, pričom < 1 % týchto udalostí boli 3. stupňa. Encefalopatia sa vyskytla u < 1 % pacientov, pričom < 1 % týchto udalostí bolo 3. stupňa. Závažné nežiaduce reakcie v podobe účinkov na kognitívne funkcie boli hlásené u 9 z 585 (1,5 %) pacientov s GIST (všetky dávky), pričom 7 z 550 (1,3 %) pacientov boli pozorovaní v skupine s GIST, ktorá užívala začiatocnú dávku 300 alebo 400 mg jedenkrát denne.

Celkovo sa u 1,3 % pacientov vyžadovalo trvalé ukončenie liečby avapritinibom pre účinky na kognitívne funkcie.

Účinky na kognitívne funkcie sa vyskytli u 37 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí užívali začiatocnú dávku 300 alebo 400 mg jedenkrát denne.

Pokročilá systémová mastocytóza

Účinky na kognitívne funkcie sa vyskytli u 51 (26 %) zo 193 pacientov s AdvSM (všetky dávky) a u 23 (18 %) zo 126 pacientov s AdvSM, ktorí užívali avapritinib so začiatocnou dávkou 200 mg (pozri časť 4.4). U pacientov s AdvSM liečených začiatocnou dávkou 200 mg, u ktorých sa vyskytla udalosť (akéhokolvek stupňa), bol medián dĺžky času po prepuknutí 12 týždňov (rozmedzie: od 0,1 týždňov do 108,1 týždňa).

Väčšina účinkov na kognitívne funkcie bola 1. stupňa, pričom ≥ 2 . stupeň sa vyskytol u 7 % zo 126 pacientov liečených začiatocnou dávkou 200 mg. U pacientov s ≥ 2 . stupňom účinku na kognitívne funkcie (ovplyvňujúci každodenné činnosti) bol medián dĺžky času po zmiernení 6 týždňov.

U pacientov s AdvSM liečených začiatocnou dávkou 200 mg sa kognitívna porucha vyskytla u 12 % pacientov, porucha pamäti sa vyskytla u 6 % pacientov a stav zmätenosti sa vyskytol u 2 % pacientov. Žiadne z týchto udalostí neboli 4. stupňa.

Závažné nežiaduce reakcie v podobe účinkov na kognitívne funkcie boli hlásené u 1 zo 193 (< 1 %) pacientov s AdvSM (všetky dávky), pričom v skupine s AdvSM, ktorá užívala začiatocnú dávku 200 mg jedenkrát denne, neboli pozorované žiadne.

Celkovo u sa 1,6 % pacientov s AdvSM (všetky dávky) vyžadovalo trvalé ukončenie liečby avapritinibom pre kognitívnu nežiaducu reakciu, u 8 % sa vyžadovalo prerušenie dávky a u 9 % sa vyžadovalo zníženie dávky.

Účinky na kognitívne funkcie sa vyskytli u 20 % pacientov vo veku ≥ 65 rokov, ktorí užívali začiatocnú dávku 200 mg jedenkrát denne.

Indolentná systémová mastocytóza

V 2. časti štúdie PIONEER sa účinky na kognitívne funkcie vyskytli u 2,8 % pacientov s ISM, ktorí dostávali 25 mg avapritinibu (pozri časť 4.4); všetky účinky na kognitívne funkcie boli 1. alebo 2. stupňa. Celkovo žiadny z pacientov, ktorí dostávali avapritinib v 2. časti štúdie PIONEER, nevyžadoval trvalé ukončenie liečby z dôvodu účinkov na kognitívne funkcie.

Anafylaktické nežiaduce reakcie

Indolentná systémová mastocytóza

Anafylaxia je častým klinickým prejavom ISM. V 2. časti štúdie PIONEER mali pacienti, ktorí dostávali 25 mg avapritinibu, v priebehu času menej epizód anafylaxie (5 % počas približne 8-týždňového skríningového obdobia v porovnaní s 1 % počas 2. časti).

Starší pacienti

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

V klinických štúdiách NAVIGATOR a VOYAGER (N = 550) (pozri časť 5.1) bolo 39 % pacientov vo veku najmenej 65 rokov a 9 % vo veku najmenej 75 rokov. V porovnaní s mladšími pacientmi (< 65 rokov) viac pacientov vo veku \geq 65 rokov hlásilo nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky (55 % oproti 45 %) a k ukončeniu podávania dávky (18 % oproti 4 %). Druhy hlásených nežiaducich reakcií boli podobné bez ohľadu na vek. Starší pacienti hlásili viac nežiaducich reakcií najmenej 3. stupňa v porovnaní s mladšími pacientmi (63 % oproti 50 %).

Pokročilá systémová mastocytóza

Spomedzi pacientov liečených dávkou 200 mg v klinickom skúšaní EXPLORER a PATHFINDER (N = 126) (pozri časť 5.1) bolo 63 % pacientov vo veku najmenej 65 rokov a 21 % vo veku najmenej 75 rokov. V porovnaní s mladšími pacientmi (< 65 rokov) viac pacientov vo veku \geq 65 rokov hlásilo nežiaduce reakcie, ktoré viedli k zníženiu dávky (62 % oproti 73 %). U podobného podielu pacientov boli hlásené nežiaduce reakcie, ktoré viedli k ukončeniu podávania dávky (9 % oproti 6 %). Druhy hlásených nežiaducich reakcií boli podobné bez ohľadu na vek. Starší pacienti hlásili viac nežiaducich reakcií najmenej 3. stupňa (63,3 %) v porovnaní s mladšími pacientmi (53,2 %).

Indolentná systémová mastocytóza

V 2. časti skúšania PIONEER (N = 141) (pozri časť 5.1) malo 9 (6 %) pacientov 65 rokov alebo viac a 1 (< 1 %) pacient mal 75 rokov alebo viac. Súčasťou skúšania neboli žiadni pacienti starší ako 84 rokov. Celkovo sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v bezpečnosti medzi pacientmi \geq 65 rokov a pacientmi < 65 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Skúsenosti s prípadmi predávkovania hlásenými v klinických štúdiách s avapritinibom sú limitované. Maximálna klinicky skúmaná dávka avapritinibu je 600 mg podávaná perorálne jedenkrát denne. Nežiaduce reakcie pozorované pri tejto dávke zodpovedali profilu bezpečnosti pri 300 mg alebo 400 mg dávke jedenkrát denne (pozri časť 4.8).

Liečba

Nie je známe žiadne antidotum pri predávkovaní avapritinibom. V prípade podozrenia na predávkovanie sa má užívanie avapritinibu prerušiť a má sa zaviesť podporná starostlivosť. Vzhľadom na veľký distribučný objem avapritinibu a extenzívne viazanie proteínu nie je pravdepodobné, že by dialýza viedla k významnému odstraňovaniu avapritinibu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, kód ATC: L01EX18.

Mechanizmus účinku

Avapritinib je inhibítor kinázy typu 1, ktorý preukázal biochemickú aktivitu *in vitro* voči mutantom D842V v PDGFRA a D816V v KIT v súvislosti s rezistenciou voči imatinibu, sunitinibu a regorafenibu s polovičnými maximálnymi inhibičnými koncentráciami (IC_{50}) 0,24 nM, a 0,27 nM, v príslušnom poradí, a väčšiu potenciou voči klinicky relevantným mutantom exónu 11 v KIT, exónu v KIT 11/77 a exónu 17 v KIT než voči KIT enzýmu divokého typu.

Pri bunkových analýzach avapritinib inhiboval autofosforyláciu D816V v KIT a D842V v PDGFRA, pričom hodnota IC_{50} bola 4 nM a 30 nM v uvedenom poradí. Pri bunkových analýzach avapritinib inhiboval proliferáciu v mutantných bunkových líniiach KIT vrátane myšej mastocytómovej bunkovej línie a ľudskej mastocytómovej bunkovej línie. Avapritinib takisto preukázal rastovú inhibičnú aktivitu v xenoinplantátom modeli myšieho mastocytómu s mutáciou exónu 17 v KIT.

Farmakodynamické účinky

Potenciál predĺžiť interval QT

Schopnosť avapritinibu predĺžiť QT interval sa hodnotila u 27 pacientov, ktorým bol podávaný avapritinib v dávkach 300/400 mg (1,33-násobok 300 mg dávky odporúčanej pre pacientov s GIST, 12- až 16-násobok 25 mg dávky odporúčanej pre pacientov s ISM) jedenkrát denne, v nezaslepenej štúdii s jedným ramenom u pacientov s GIST. Odhadovaná priemerná zmena oproti východiskovému stavu v QTcF bola 6,55 ms (90 % interval spoľahlivosti [IS]: 1,80 až 11,29) pri pozorovanom geometrickom priemere C_{max} 899 ng/ml v rovnovážnom stave (12,8-násobne vyššia ako geometrický priemer C_{max} avapritinibu v rovnovážnom stave pri dávke 25 mg raz denne u pacientov s ISM). Nepozoroval sa žiadny účinok na srdcovú frekvenciu ani na srdcovú kondukciu (intervaly PR, QRS a RR).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie zamerané na neresekovateľný alebo metastatický GIST

Účinnosť a bezpečnosť avapritinibu bola hodnotená v multicentrickej, nezaslepenej, klinickej štúdii s jedným ramenom (**BLU-285-1101; NAVIGATOR**). Do klinickej štúdie boli zaradení pacienti s potvrdenou diagnózou GIST a so stavom výkonnosti (performance status, PS) podľa Východnej kooperatívnej onkologickej skupiny (Eastern Clinical Oncology Group, ECOG) 0 až 2 (58 % a 3 % pacientov malo stav 1 a 2 podľa ECOG v príslušnom poradí). Spolu 217 pacientov užívalo začiatočnú dávku 300 mg alebo 400 mg jedenkrát denne.

Účinnosť sa hodnotila na základe celkovej miery odpovede (overall response rate, ORR) podľa kritérií pre hodnotenie odpovedí solídnych tumorov (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST) v. 1.1 modifikovaných pre pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST (mRECIST v. 1.1) a na základe trvania odpovede (duration of response, DOR), a to podľa hodnotenia zaslepeným, nezávislým, centrálnym preskúmaním (Blinded Independent Central Review. BICR).

Okrem toho spolu 239 pacientov dostávalo liečbu avapritinibom v príslušnej začiatočnej dávke v prebiehajúcej, nezaslepenej, randomizovanej štúdii v 3. fáze (**BLU-285-1303; VOYAGER**), v ktorom je primárnym cieľovým ukazovateľom PFS. Ďalších deväťdesiatšesť pacientov užívalo v tejto štúdii avapritinib po progresii ochorenia počas kontrolnej liečby regorafenibom (prekriženie). K poslednému dátumu uzávierky údajov 9. marca 2020 bol medián dĺžky trvania liečby 8,9 mesiaca u pacientov s GIST s výskytom mutácie D842V v PDGFRA zaradených do tejto štúdie, čo poskytuje niektoré predbežné porovnávacie údaje o bezpečnosti.

Mutácia D842V v PDGFRA

Celkovo bolo zaradených 38 pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST s výskytom mutácie D842V v PDGFRA, ktorí boli liečení avapritinibom so začiatčnou dávkou 300 mg alebo 400 mg jedenkrát denne. V štúdií NAVIGATOR sa u 71 % pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST s výskytom mutácie D842V v PDGFRA v priebehu liečby znížili dávky na 200 mg alebo 100 mg jedenkrát denne. Medián dĺžky času po znížení dávky bol 12 týždňov. Od pacientov s GIST sa vyžadovalo neresekovateľné alebo metastatické ochorenie a zdokumentovaná mutácia D842V v PDGFRA zistená lokálne dostupným diagnostickým testom. Po 12 mesiacoch 27 pacientov stále užívalo avapritinib, pričom 22 % užívalo dávku 300 mg jedenkrát denne, 37 % užívalo dávku 200 mg jedenkrát denne a 41 % užívalo dávku 100 mg jedenkrát denne.

Východiskovými demografickými údajmi a charakteristikami ochorenia boli priemerný vek 64 rokov (rozmedzie: 29 až 90 rokov), 66 % muži, 66 % belosi, PS podľa ECOG 0 – 2 (61 % a 5 % pacientov malo stav podľa ECOG 1 a 2, v príslušnom poradí), 97 % malo metastatické ochorenie, najväčšia cieľová lézia bola > 5 cm u 58 %, 90 % predtým podstúpilo chirurgickú resekciu, a stredný počet predchádzajúcich líní inhibítorov tyrozínkinázy 1 (rozmedzie: 0 až 5).

Výsledky účinnosti z klinickej štúdie BLU-285-1101 (NAVIGATOR) u pacientov s GIST s výskytom mutácie D842V v PDGFRA sú zosumarizované v tabuľke 6. Údaje predstavujú strednú dĺžku 26-mesačného ďalšieho sledovania u všetkých žijúcich pacientov s mutáciami D842V v PDGFRA, pričom medián OS nebol dosiahnutý u 74 % pacientov počas života. Medián prežívania bez progresie bol 24 mesiacov. Rádiografická redukcia nádoru bola pozorovaná u 98 % pacientov.

Tabuľka 6. Výsledky účinnosti v prípade mutácie D842V v PDGFRA u pacientov s GIST (klinická štúdia NAVIGATOR)

Parameter účinnosti	N = 38
ORR podľa mRECIST v. 1.1¹, (%) (95 % IS)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (mesiace), medián (IS)	22,1 (14,1; NE)

Skratky: IS = interval spoľahlivosti; CR = complete response = úplná odpoveď; DOR = duration of response = dĺžka trvania odpovede; mRECIST v. 1.1 = Response Evaluation Criteria In Solid Tumours v1.1 modified for patients with unresectable or metastatic GIST = kritériá pre hodnotenie odpovedí solídnych tumorov verzie 1.1 modifikované pre pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST; N = number of patients = počet pacientov; NE = not estimable = nemožno odhadnúť; ORR = overall response rate = celková miera odpovede; PR = partial response = čiastočná odpoveď

¹ ORR je definovaná ako pacienti, ktorí dosiahli CR alebo PR (CR + PR)

U pacientov s GIST s D842V-mutantnou PDGFRA liečených pri začiatčných dávkach 300 alebo 400 mg jedenkrát denne bola ORR na základe centrálného rádiologického hodnotenia podľa kritéria mRECIST v. 1.1 95 %.

Predbežné výsledky z prebiehajúcej štúdie fázy 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) v podskupine 13 pacientov s mutáciami PDGFRA D842V, u 3 zo 7 pacientov v skupine avapritinibu bola hlásená čiastočná odpoveď (43 % ORR) a u žiadneho zo 6 pacientov v skupine regorafenibu (0 % ORR). Stredný PFS nebol odhadnuteľný u pacientov s mutáciou PDGFRA D842V randomizovaných na avapritinib (95 % IS: 9,7, NE) v porovnaní s hodnotou 4,5 mesiaca u pacientov dostávajúcich regorafenib (95 % IS: 1,7, NE).

Klinické štúdie zamerané na pokročilú systémovú mastocytózu

Účinnosť a bezpečnosť avapritinibu bola hodnotená v multicentrickej, nezaslepanej klinickej štúdií 2. fázy s jedným ramenom BLU-285-2202 (PATHFINDER). Od pacientov spĺňajúcich podmienky sa

vyžadovalo dosiahnutie PS podľa ECOG v rozmedzí od 0 do 3. Pacienti s vysokým a veľmi vysokým rizikom vzniku AHN, ako je AML alebo vysoké riziko vzniku MDS, a s malignitami s pozitívnym chromozómom Philadelphia boli vylúčení. Boli povolené lieky na paliatívnu a podpornú starostlivosť. Do populácie s hodnotiteľnými odpoveďami podľa modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM na základe posúdenia centrálnej komisie patrili pacienti s diagnózou AdvSM, ktorí už užili najmenej 1 dávku avapritinibu, absolvovali už najmenej 2 povýchodiskové hodnotenia kostnej drene a zúčastňovali sa už klinickej štúdie najmenej 24 týždňov alebo absolvovali návštevu pri skončení klinickej štúdie. Primárnym meradlom výsledkov účinnosti bola ORR podľa modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM na základe posúdenia centrálnej komisie.

Zo 107 pacientov zaradených do klinickej štúdie 67 pacientov absolvovalo najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu a boli liečení začiatočnou dávkou 200 mg perorálne jedenkrát denne.

Hodnotenie primárneho ukazovateľa účinnosti vychádzalo z celkového počtu 47 pacientov s AdvSM, ktorí boli hodnotiteľní podľa modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM pre odpovede, ktorí boli zaradení do klinickej štúdie, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu a užívali začiatočnú dávku 200 mg avapritinibu perorálne jedenkrát denne, pričom 78,7 % pacientov predtým užívalo midostaurín, 17,0 % predtým užívalo kladribín, 14,9 % predtým užívalo interferón alfa, 10,6 % predtým užívalo hydroxykarbamid a 6,4 % predtým užívalo azacytidín. U tridsiatich siedmich (79 %) zo 47 pacientov s AdvSM, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu a užívali začiatočnú dávku 200 mg avapritinibu, došlo v priebehu liečby k najmenej jednej redukcii dávky, pričom medián dĺžky času po redukcii bol 6 týždňov. Populácia klinickej štúdie mala tieto charakteristiky: priemerný vek 69 rokov (rozmedzie: 31 až 86 rokov), 70 % muži, 92 % belosi, PS podľa ECOG 0 – 3 (66 % a 34 % pacientov dosiahlo PS podľa ECOG v rozmedzí 0 – 1 a 2 – 3 v uvedenom poradí) a 89 % malo zistiteľnú mutáciu D816V v KIT. Pred začatím liečby avapritinibom bol medián infiltrátu mastocytov kostnej drene 70 %, medián hladiny tryptázy v sére bol 325 ng/ml a medián frakcie mutantnej alely (MAF) D816V v KIT bol 26,2 %.

Súhrn výsledkov účinnosti u pacientov s AdvSM zaradených do klinickej štúdie, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu a užívali začiatočnú dávku 200 mg avapritinibu jedenkrát denne s mediánom dĺžky trvania ďalšieho sledovania 12 mesiacov, je uvedený v Tabuľke 7.

Tabuľka 7. Výsledky účinnosti u pacientov s pokročilou systémovou mastocytózou, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu v klinickom skúšaní PATHFINDER

Parameter účinnosti	Celkovo	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ podľa modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % interval spoľahlivosti)	N = 47 28 (60) (44,3; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2; 73,8)
Odpoveď podľa modifikovanej kategórie IWG-MRT-ECNM, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
IS	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR² (mesiace), medián (95 % interval spoľahlivosti)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)

Parameter účinnosti	Celkovo	ASM	SM-AHN	MCL
Miera DOR po 12 mesiacoch, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Miera DOR po 24 mesiacoch, %	85,6	NE	83,3	NE
Dĺžka času po odpoveď (mesiace), medián (min., max.)	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
Dĺžka času po CR/CRh (mesiace), medián (min., max.)	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Skratky: CI = clinical improvement = klinické zlepšenie; CR = complete response = úplná odpoveď; CRh = complete remission with partial recovery of peripheral blood counts = úplná odpoveď s čiastočným zlepšením periférneho krvného obrazu; DOR = duration of response = dĺžka trvania odpovede; NE = not estimable = nemožno odhadnúť; NR = not reached = nedosiahnuté; ORR = overall response rate = celková miera odpovede; PR = partial response = čiastočná odpoveď

¹ ORR podľa modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM je definovaná ako pacienti, ktorí dosiahli CR, CRh, PR alebo CI (CR + CRh + PR+CI)

² Odhad podľa Kaplanovej-Meierovej analýzy

Spomedzi pacientov liečených avapritinibom so začiatočnou dávkou 200 mg jedenkrát denne po najmenej jednej predchádzajúcej systémovej liečbe 83,1 % pacientov dosiahlo ≥ 50 % zníženie mastocytov kostnej drene, pričom 58,5 % pacientov dosiahlo úplnú elimináciu agregátov mastocytov kostnej drene; 88,1 % pacientov dosiahlo ≥ 50 % zníženie sérovej hladiny tryptázy, pričom u 49,3 % sa znížila sérová hladina tryptázy o < 20 ng/ml; 68,7 % pacientov dosiahlo ≥ 50 % zníženie MAF D816V v KIT v krvi a 60,0 % pacientov dosiahlo ≥ 35 % zníženie objemu sleziny oproti východiskovému stavu.

V podpornej multicentrickej nezaslepanej klinickej štúdií s jedným ramenom v 1. fáze BLU-285-2101 (EXPLORER) bola ORR podľa kritérií mIWG-MRT-ECNM 73 % (95 % interval spoľahlivosti: 39,0; 94,0) u 11 pacientov s AdvSM, ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu a užívali začiatočnú dávku 200 mg avapritinibu jedenkrát denne.

Klinické štúdie zamerané na indolentnú systémovú mastocytózu

Účinnosť a bezpečnosť avapritinibu sa hodnotila v štúdií BLU-285-2203 (PIONEER), randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdií pozostávajúcej z troch častí, vykonanej u dospelých pacientov s ISM so stredne závažnými až závažnými príznakmi, ktoré neboli dostatočne kontrolované najlepšou podpornou liečbou. V 2. časti (pivotná časť) boli pacienti randomizovaní tak, aby dostávali avapritinib v odporúčanej dávke 25 mg perorálne raz denne s najlepšou podpornou starostlivosťou (141 pacientov) v porovnaní s placebom s najlepšou podpornou starostlivosťou (71 pacientov). Randomizovaná časť štúdie trvala 24 týždňov. 3. časť štúdie BLU-285-2203 prebieha.

Primárnym koncovým ukazovateľom v 2. časti bola priemerná zmena z východiskovej hodnoty do 24. týždňa v celkovom skóre príznakov (total symptom score, TSS) meraním pomocou formulára na hodnotenie príznakov ISM (ISM Symptom Assessment Form, ISM-SAF). ISM-SAF je nástroj na hlásenie výsledkov pacientom, ktorý pozostáva z 12- bodového dotazníka vyvinutého špeciálne na hodnotenie príznakov u pacientov s ISM. Pacientmi nahlásené skóre závažnosti 11 príznakov ISM (bolesť kostí, bolesť brucha, nevoľnosť, špinenie, svrbenie, návaly horúčavy, únava, závraty, zahmlené myslenie, bolesť hlavy, hnačka; 0 = žiadna, 10 = najhoršia predstaviteľná) sa sčítajú a vypočíta sa TSS (rozsah 0 – 110), pričom vyššie skóre predstavuje väčšiu záťaž spôsobenú príznakmi. V 12. bode dotazníka sa hodnotí počet epizód hnačky.

Na účely štúdie museli mať pacienti zaradení do štúdie pri skríningu celkové skóre príznakov (TSS) 28 alebo viac. Vyžadovalo sa, aby sa u pacientov nedosiahlo primerané zvládnutie 1 alebo viacerých východiskových príznakov pomocou aspoň 2 symptomatických terapií, okrem iného vrátane nasledujúcich: antihistaminiká H1, antihistaminiká H2 inhibítory protónovej pumpy, inhibítory leukotriénov, kromolín sodný, kortikosteroidy alebo omalizumab.

Ďalšími kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi účinnosti hlásenými pacientmi bol podiel pacientov liečených avapritinibom, ktorí dosiahli $\geq 50\%$ a $\geq 30\%$ zníženie TSS z východiskovej hodnoty do 24. týždňa v porovnaní s placebom. Objektívne merania množstva mastocytov boli tiež hlásené ako kľúčové sekundárne koncové ukazovatele účinnosti a zahŕňali podiel pacientov s $\geq 50\%$ znížením z východiskovej hodnoty do 24. týždňa v sérovej hladine tryptázy, frakcii alely KIT D816V v periférnej krvi a mastocytoch kostnej drene.

Charakteristiky populácie štúdie boli: medián veku 51 rokov (rozpätie: 18 až 79 rokov), 73 % bolo žien, 80 % bolo belochov a 94 % účastníkov malo mutáciu KIT D816V. Vo východiskovom stave bolo priemerné TSS 50,93 (rozsah: 12,1 až 104,4), medián sérovej hladiny tryptázy bol 39,20 ng/ml (rozsah: 3,6 až 501,6 ng/ml), medián frakcie mutantných alel KIT D816V pomocou digitálnej polymerázovej reťazovej reakcie (digital droplet PCR, ddPCR) bol 0,32 % a medián infiltrátu mastocytov kostnej drene bol 7 %.

Väčšina pacientov (99,5 %) dostávala na začiatku súbežne najlepšiu podpornú liečbu (medián 3 terapií). Najčastejšími spôsobmi liečby boli antihistaminiká H1 (98,1 %), antihistaminiká H2 (66 %), inhibítory leukotriénov (34,9 %) a kromolín sodný (32,1 %).

Liečba avapritinibom preukázala štatisticky významné zlepšenie všetkých primárnych a kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľov účinnosti v porovnaní s placebom tak, ako je zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8. Zníženie ISM-SAF TSS a meranie množstva mastocytov u pacientov s indolentnou systémovou mastocytózou v 24. týždni štúdie PIONEER

Parameter účinnosti	AYVAKYT (25 mg raz denne) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Jednostranná p-hodnota
ISM-SAF TSS			
Priemerná zmena TSS			
Zmena oproti východiskovej hodnote (95 % IS)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-6,43* (-10,90, -1,96)		
% pacientov, ktorí dosiahli $\geq 50\%$ zníženie TSS (95 % IS)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% pacientov, ktorí dosiahli $\geq 30\%$ zníženie TSS (95 % IS)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Merania množstva mastocytov			

% pacientov so znížením sérovej hladiny tryptázy o \geq 50 % (95 % IS)	N = 141 54 (45,3; 62,3)	N = 71 0 (0,0; 5,1)	< 0,0001
% pacientov s \geq 50 % znížením frakcie alel KIT D816V v periférnej krvi alebo bez zistenia (95 % IS)	N = 118 68 (58,6; 76,1)	N = 63 6 (1,8; 15,5)	< 0,0001
% pacientov s \geq 50 % znížením množstva mastocytov v kostnej dreni alebo bez agregátov (95 % IS)	N = 106 53 (42,9; 62,6)	N = 57 23 (12,7; 35,8)	< 0,0001

Skratky: BSC = najlepšia podporná starostlivosť, IS = interval spoľahlivosti, ISM-SAF = formulár na hodnotenie príznakov indolentnej systémovej mastocytózy, TSS = celkové skóre príznakov
* Zníženie TSS je výsledkom priemerného zníženia všetkých jednotlivých príznakov, ktoré tvoria ISM-SAF.

Dlhodobá účinnosť avapritinibu sa hodnotí v otvorenej rozšírenej štúdií PIONEER u pacientov, ktorí dostávajú 25 mg avapritinibu (3. časť). Z 2. časti do 3. časti skúšania PIONEER prešlo celkovo 201 pacientov. Pacienti liečení avapritinibom z 2. časti naďalej vykazovali zlepšenie TSS v priebehu času až do približne 48 týždňov (3. časť C7D1) liečby s priemernou zmenou TSS oproti východiskovej hodnote -18,05 bodov (95 % IS -21,55, -14,56). Pacienti liečení placebom z 2. časti, ktorí dostávali avapritinib v 3. časti, hlásili podstatné ďalšie zníženie skóre TSS počas prvých 24 týždňov liečby (3. časť C7D1) s celkovou priemernou zmenou TSS oproti východiskovej hodnote -19,71 bodov (95 % IS -24,32, -15,11), čo zahŕňalo ďalšie zníženie o 10,78 bodov oproti východiskovej hodnote z 3. časti tesne pred prechodom na avapritinib.

Staršia populácia

Neresekovateľný alebo metastatický GIST

Štyridsaťdva percent pacientov, ktorí užívali AYVAKYT v začiatkovej dávke 300 mg a 400 mg jedenkrát denne v štúdií NAVIGATOR, bolo vo veku najmenej 65 rokov. V porovnaní s mladšími pacientmi neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti. K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití avapritinibu u pacientov vo veku najmenej 75 rokov (8 % (3 z 38)).

Pokročilá systémová mastocytóza

Zo 47 pacientov, ktorí užívali AYVAKYT so začiatkovou dávkou 200 mg a ktorí absolvovali najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu v klinickom skúšaní PATHFINDER, 64 % bolo vo veku najmenej 65 rokov, pričom 21 % bolo vo veku najmenej 75 rokov. Neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v účinnosti u pacientov vo veku \geq 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov.

Indolentná systémová mastocytóza

Zo 141 pacientov s ISM, ktorí dostávali AYVAKYT v 2. časti (pivotalná časť) štúdie PIONEER, bolo 9 (6 %) pacientov starších ako 65 rokov a 1 (< 1 %) pacient bol starší ako 75 rokov. Súčasťou štúdie neboli žiadni pacienti starší ako 84 rokov. Celkovo sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v účinnosti medzi pacientmi \geq 65 rokov a pacientmi < 65 rokov.

Pediatická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s AYVAKYDOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie s recidivovaným/refraktérnym solídnym nádorom s výskytom mutácií v KIT alebo v PDGFRA (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s AYVAKYATOM vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s mastocytózou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní avapritinibu jedenkrát denne sa rovnovážny stav dosiahol do 15 dní.

Neresekovateľný alebo metastatický GIST (dávka 300 mg jedenkrát denne)

Po jednorazovej dávke a po opakovaných dávkach avapritinibu bola systémová expozícia avapritinibu úmerná dávke v rozmedzí dávok od 30 do 400 mg jedenkrát denne u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST. Geometrická stredná (CV %) maximálna koncentrácia (C_{max}) v rovnovážnom stave a plocha pod krivkou koncentrácie a času (AUC_{0-tau}) avapritinibu pri dávke 300 mg jedenkrát denne boli 813 ng/ml (52 %) a 15400 h•ng/ml (48 %) v príslušnom poradí. Geometrický stredný pomer akumulácie po opakovanom podaní dávky bol 3,1 až 4,6.

Pokročilá systémová mastocytóza (dávka 200 mg jedenkrát denne)

Hodnota C_{max} v rovnovážnom stave a AUC avapritinibu sa proporcionálne zvýšili v rozmedzí dávok 30 mg až 400 mg jedenkrát denne u pacientov s AdvSM. Geometrický medián (CV %) C_{max} v rovnovážnom stave a hodnota AUC_{0-24} avapritinibu pri dávke 200 mg jedenkrát denne bola 377 ng/ml (62 %) a 6600 h•ng/ml (54 %) v uvedenom poradí. Geometrický priemerný pomer akumulácie po opakovanom podaní dávky (30 – 400 mg) bol 2,6 až 5,8.

Indolentná systémová mastocytóza (dávka 25 mg raz denne)

Hodnoty C_{max} a AUC avapritinibu sa u pacientov s ISM proporcionálne zvyšovali v rozmedzí dávok 25 mg až 100 mg jedenkrát denne. Geometrický medián (CV %) C_{max} v rovnovážnom stave a hodnota AUC_{0-24} avapritinibu pri dávke 25 mg jedenkrát denne bola 70,2 ng/ml (47,8 %) a 1 330 h•ng/ml (49,5 %) v uvedenom poradí. Geometrický priemer akumulácie po opakovanom podaní dávky bol 3,59.

Absorpcia

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky avapritinibu v rozmedzí od 25 do 400 mg bol medián dĺžky času po dosiahnutie maximálnej koncentrácie (T_{max}) v rozmedzí od 2 do 4 hodín od podania dávky. Absolútna biologická dostupnosť nebola stanovená. Odhadovaná priemerná perorálna biologická dostupnosť avapritinibu v populácii u pacientov s GIST a AdvSM je o 16 % a 47 % (v uvedenom poradí) nižšia v porovnaní s hodnotou u pacientov s ISM.

Vplyv jedla

Hodnoty C_{max} a AUC_{inf} avapritinibu sa zvýšili o 59 % a 29 % v príslušnom poradí u zdravých účastníkov, ktorým sa podával avapritinib po jedle s vysokým obsahom tuku (približne 909 kalórií, 58 gramov sacharidov, 56 gramov tuku a 43 gramov bielkovín) v porovnaní s hodnotami C_{max} a AUC_{inf} pri stave nalačno od predchádzajúceho večera.

Distribúcia

Avapritinib sa v rozsahu 98,8 % viaže na ľudské plazmatické proteíny *in vitro* a väzba nie je závislá od koncentrácie. Pomer medzi krvou a plazmou je 0,95. Odhadovaný zdanlivý centrálny distribučný objem avapritinibu (V_c/F) v populácii je 971 l pri mediáne aktívnej telesnej hmotnosti 54 kg. Interindividuálna variabilita V_c/F je 50,1 %.

Biotransformácia

Klinické štúdie *in vitro* preukázali, že oxidačný metabolizmus avapritinibu je prevažne sprostredkovaný CYP3A4, CYP3A5 a v menšej miere prostredníctvom CYP2C9. Relatívne príspevok CYP2C9 a CYP3A k metabolizmu avapritinibu *in vitro* bolo 15,1 % a 84,9 %, v príslušnom poradí. Tvorba glukuronidu M690 je katalyzovaná hlavne pomocou UGT1A3.

Po jednorazovej dávke približne 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C] avapritinibu podanej zdravým účastníkom, oxidácia, glukuronidácia, oxidačná deaminácia a *N*-dealkylácia boli primárnymi metabolickými cestami. Hlavnými cirkulujúcimi rádioaktívnymi zložkami boli nezmenený avapritinib (49 %) a metabolity, M690 (hydroxyglukuronid; 35 %) a M499 (oxidačná deaminácia; 14 %). Po perorálnom podávaní pacientom 300 mg avapritinibu jedenkrát denne AUC konštitučných enantiomérov M499, BLU111207 a BLU111208 v rovnovážnom stave predstavuje približne 35 % a 42 % AUC avapritinibu. Pri dávke 25 mg jedenkrát denne bol pomer metabolitu k materskej látke 10,3 % pre BLU111207 a 17,5 % pre BLU111208 v uvedenom poradí. V porovnaní s avapritinibom (IC₅₀ = 4 nM), enantioméry BLU111207 (IC₅₀ = 41,8 nM) a BLU111208 (IC₅₀ = 12,4 nM) sú 10,5- a 3,1-násobne menej účinné v uvedenom poradí proti D816V v KIT *in vitro*.

Štúdie *in vitro* preukázali, že avapritinib je priamym inhibítorom CYP3A a časovo závislým inhibítorom CYP3A4 v klinicky relevantných koncentráciách (pozri časť 4.5). *In vitro* avapritinib neinhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6 v klinicky relevantných koncentráciách.

In vitro v klinicky relevantných koncentráciách avapritinib indukoval CYP3A (pozri časť 4.5). *In vitro* avapritinib neindukoval CYP1A2 ani CYP2B6 v klinicky relevantných koncentráciách.

Eliminácia

Po jednorazových dávkach AYVAKYTU u pacientov s GIST, AdvSM a ISM bol stredný plazmatický eliminačný polčas avapritinibu 32 až 57 hodín, 20 až 39 hodín a 38 až 45 hodín v uvedenom poradí.

Odhadovaný priemerný zdanlivý klírens (CL/F) avapritinibu v populácii je 16,9 l/h. U pacientov s AdvSM sa CL/F v závislosti od času na 9. deň znížil na 39,4 % v porovnaní s pacientmi s GIST a ISM. Interindividuálna variabilita CL/F je 44,4 %.

Po jednorazovej perorálnej dávke približne 310 mg (~100 µCi) [¹⁴C] avapritinibu zdravým účastníkom sa 70 % rádioaktívnej dávky obnovilo v stolici a 18 % sa vylúčilo v moči. Nezmenený avapritinib predstavoval 11 % a 0,23 % podanej rádioaktívnej dávky vylúčenej v stolici a v moči v príslušnom poradí.

Účinky avapritinibu na transportné proteíny

In vitro avapritinib nie je substrátom P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K a BSEP v klinicky relevantných koncentráciách.

Avapritinib je inhibítorom P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K a BSEP *in vitro* (pozri časť 4.5). *In vitro* avapritinib neinhiboval OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ani OCT2 v klinicky relevantných koncentráciách.

Liečivá redukujúce žalúdočne kyseliny

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie liekových interakcií. Na základe populačných aj nekompartmentových farmakokinetických analýz účinkov látok znižujúcich žalúdočnú kyselinu na biologickú dostupnosť avapritinibu nie je klinicky relevantný.

Osobitné populácie

Populačné farmakokinetické analýzy naznačujú, že vek (18 – 90 rokov), telesná hmotnosť (40 – 156 kg), pohlavie a koncentrácia albumínu nemajú žiaden vplyv na expozíciu avapritinibu. Súbežné užívanie inhibítorov protónovej pumpy (PPI) na biologickú dostupnosť (F) a aktívna telesná hmotnosť na zdanlivý centrálny distribučný objem (V_c/F) boli označené za štatisticky významné kovariáty s vplyvom na expozíciu avapritinibu. Aktívna telesná hmotnosť (30 kg až 80 kg) preukázala mierny vplyv na C_{max} v rovnovážnom stave ($\pm 5\%$), zatiaľ čo súbežné užívanie PPI viedlo k zníženiu o ~19 % v AUC a C_{max} . Tieto menšie vplyvy na expozíciu nie sú klinicky významné vzhľadom na FK variabilitu ($> 40\%$ CV) a neočakáva sa, že budú mať vplyv na účinnosť alebo bezpečnosť. Nezistil sa žiaden významný vplyv rasy na farmakokinetiku avapritinibu, hoci nízky počet černošských (N = 27) a ázijských (N = 26) účastníkov obmedzuje závery, ktoré možno vyvodit' na základe rasy.

Porucha funkcie pečene

Keďže eliminácia v pečeni je hlavným spôsobom vylučovania avapritinibu, porucha funkcie pečene môže mať za následok zvýšenie plazmatických koncentrácií avapritinibu. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli expozície avapritinibu podobné u 72 účastníkov s miernou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín v rámci hornej hranice normálu [ULN] a AST $>$ ULN alebo celkový bilirubín $>$ 1- až 1,5-násobok ULN a akákoľvek AST), u 13 účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (celkový bilirubín $>$ 1,5- až 3,0-násobok ULN a akákoľvek AST) a u 402 účastníkov s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín a AST v rámci ULN). V klinickej štúdií skúmajúcej vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku avapritinibu po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg avapritinibu bola priemerná neviazaná AUC o 61 % vyššia u jedincov so závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) v porovnaní so zodpovedajúcimi zdravými jedincami s normálnou funkciou pečene. U pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča nižšia začiatková dávka (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy boli expozície avapritinibu podobné u 136 účastníkov s miernou poruchou funkcie obličiek (CLCr 60 – 89 ml/min), u 52 účastníkov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CLCr 30 – 59 ml/min) a u 298 účastníkov s normálnou funkciou obličiek (CLCr \geq 90 ml/min), čo naznačuje, že u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Farmakokinetika avapritinibu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CLCr 15 – 29 ml/min) alebo s konečným štádiom ochorenia obličiek (CLCr $<$ 15 ml/min) sa neskúmala.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie zamerané na toxicitu po opakovaných dávkach

U psov sa vyskytlo krvácanie do mozgu a miechy pri dávkach vyšších alebo rovných 15 mg/kg/deň (približne 9,0-, 1,8- a 0,8-násobok expozície u ľudí na základe AUC pri dávke 25 mg, 200 mg a 300 mg jedenkrát denne v uvedenom poradí) a edém plexus choroideus v mozgu sa vyskytol u psov pri dávkach vyšších alebo rovných 7,5 mg/kg/deň (približne 4,7-, 1,0- a 0,4-násobok expozície u ľudí na základe AUC pri klinickej dávke 25 mg, 200 mg a 300 mg jedenkrát denne v uvedenom poradí). U potkanov sa prejavili kŕče, ktoré boli potenciálne sekundárne popri inhibícii Nav 1.2, pri systémových expozíciách \geq 96, 12 a \geq 8-násobne vyšších ako expozícia u pacientov pri klinickej dávke 25 mg, 200 mg a 300 mg jedenkrát denne.

V 6-mesačnej toxikologickej štúdií opakovaných dávok na potkanoch sa u potkanov prejavila hemoragická a cystická degenerácia žltého telieska vaječníkov a vaginálna mucifikácia pri dávkach vyšších alebo rovných 3 mg/kg/deň s rozpätiami expozície 15,3- a 1,3-násobku expozície u ľudí na základe AUC pri dávkach 25 mg, 200 mg a 300 mg v uvedenom poradí. V 9-mesačnej toxikologickej štúdií opakovaných dávok u psov sa pri najvyššej testovanej dávke 5 mg/kg/deň pozorovala hypospermatogenéza (3/4 samcov) (5,7-, 1,2- a $<$ 1-násobok expozície u ľudí (AUC) pri dávke 25 mg, 200 mg a 300 mg v uvedenom poradí).

Genotoxicita/karcinogenita

Avapritinib nebol mutagénny *in vitro* pri analýze bakteriálnej reverznej mutácie (Amesov test). Pozitívny bol pri *in vitro* teste chromozómovej aberácie v kultivovaných ľudských lymfocytoch z periférnej krvi, ale negatívny u potkanov pri mikronukleových testoch kostnej drene aj pri kométovej analýze pečene zameraných na poškodenie chromozómov, a teda celkovo negenotoxický. Karcinogénny potenciál avapritinibu sa hodnotil v 6-mesačnej štúdiu na transgénnych myšiach, kde sa pri dávkach 10 a 20 mg/kg/deň zaznamenali vyššie incidencie nižších buniek kôry týmusu. V súčasnosti prebieha dlhodobá štúdia karcinogenity avapritinibu.

Toxicita pre reprodukciu a vývin

U potkanov sa vykonala špecializovaná kombinovaná štúdia zameraná na fertilitu u samcov a samíc a na raný embryonálny vývin pri perorálnych dávkach avapritinibu 3, 10 a 30 mg/kg/deň u samcov a 3, 10 a 20 mg/kg/deň u samíc. Pri najvyšších hladinách dávok testovaných v tejto štúdiu (100,8- a 62,6-násobok expozície u ľudí (AUC) pri dávke 25 mg, 20,3- a 9,5-násobok expozície u ľudí (AUC) pri dávke 200 mg a 8,7- a 4,1-násobok expozície u ľudí (AUC) pri dávke 300 mg) sa nezaznamenali žiadne priame účinky na fertilitu u samcov alebo samíc.

Avapritinib sa rozdelil do semenných tekutín až do 0,1-násobku koncentrácie zistenej v ľudskej plazme pri dávke 25 mg. Pri klinických dávkach 25 mg, 200 mg a 300 mg došlo k zvýšeniu preimplantačných strát a predčasných resorpcií s rozpätím expozície 15,3- až 1,3-násobku expozície u ľudí (AUC). Zníženie produkcie spermií a relatívnej hmotnosti semenníkov sa pozorovalo u samcov potkanov, ktorým sa podával avapritinib pri expozíciách zodpovedajúcich 7- a 30-násobku, 1- a 5-násobku a 0,6- a 3-násobku dávok 25 mg, 200 mg a 300 mg u ľudí v uvedenom poradí.

V štúdiu toxicity embryofetálneho vývoja na potkanoch avapritinib vykazoval embryotoxické a teratogénne účinky (zníženie hmotnosti a životaschopnosti plodu a zvýšenie viscerálnych a kostrových malformácií). Perorálne podávanie avapritinibu počas obdobia organogenézy bolo u potkanov teratogénne a embryotoxické pri expozíciách zodpovedajúcich približne 31,4-, 6,3- a 2,7-násobku expozície u ľudí (AUC) pri dávke 25 mg, 200 mg a 300 mg v uvedenom poradí.

Štúdie zamerané na fototoxicitu

Klinická štúdia *in vitro* zameraná na fototoxicitu v prípade myšacích fibroblastov 3T3, ako aj štúdia zameraná na fototoxicitu v prípade pigmentovaných potkanov, preukázali, že avapritinib má mierny potenciál spôsobiť fototoxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
kopovidón
sodná soľ kroskarmelózy
stearát horečnatý

Obal tablety

mastec
makrogol 3350
polyvinylalkohol
oxid titaničitý (E171)

Tlačiarský atrament (len pri 100 mg, 200 mg a 300 mg filmom obalených tabletách)

glazúrovací šelak 45% (20 % esterifikovaný) v etanole
žiarivá modrá FCF (E133)
oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (high-density polyethylene, HDPE) s detskou poistkou (polypropylén) s vyvložkovaným indukčným uzáverom s fóliou (tepelná indukčná fólia s výstelkou) a desikantom v nádobke.

Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu obsahujúcu 30 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety
EU/1/20/1473/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. septembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24. júla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej potvrdiť bezpečnosť a účinnosť avapritinibu pri liečbe dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST s výskytom mutácie D842V v PDGFRA, držiteľ rozhodnutia o registrácii má predložiť výsledky observačnej štúdie zameranej na bezpečnosť a účinnosť u pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým GIST s mutáciou D842V v PDGFRA.	1. kvartál 2027

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 25 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AYVAKYT 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FľaŠE – 25 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 50 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AYVAKYT 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FľaŠE – 50 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 100 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AYVAKYT 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FľaŠE – 100 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 200 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AYVAKYT 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FľaŠE – 200 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL 300 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AYVAKYT 300 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FľaŠE – 300 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety
avapritinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalené tablety
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie.
Nepreháľajte nádobku s vysušovadlom nachádzajúcu sa vo fľaši.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/20/1473/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME****17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD****18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety avapritinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT
3. Ako užívať AYVAKYT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AYVAKYT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa

Čo je AYVAKYT

AYVAKYT je liek, ktorý obsahuje liečivo avapritinib.

Na čo sa AYVAKYT používa

AYVAKYT sa používa u dospelých na liečbu agresívnej systémovej mastocytózy (ASM), systémovej mastocytózy so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe. Sú to poruchy, pri ktorých sa v tele tvorí príliš veľa mastocytov, druhu bielej krvinky. Príznaky sa začnú vyskytovať, keď sa príliš veľa mastocytov dostane do rôznych orgánov v tele, ako sú pečeň, kostná dreň alebo slezina. Tieto mastocyty takisto vylučujú látky, ako je histamín, ktoré spôsobujú rôzne celkové príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ako aj poškodenie postihnutých orgánov. ASM, SM-AHN a MCL sa spoločne uvádzajú ako pokročilá systémová mastocytóza (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

AYVAKYT sa tiež používa u dospelých na liečbu indolentnej systémovej mastocytózy (ISM) so stredne závažnými až závažnými príznakmi, ktoré nie sú dostatočne zvädnuteľné liečbou zameranou na zmiernenie príznakov. Ide o poruchu, pri ktorej sa vo vašom tele nachádza veľa abnormálnych mastocytov. Mastocyty sú biele krvinky zodpovedné za alergické reakcie. Tieto bunky sa môžu nachádzať v ktoromkoľvek tkanive vášho tela, ale často sa nachádzajú v pokožke, črevách a kostnej dreni. Tieto abnormálne mastocyty môžu spôsobovať príznaky, ako sú závažné alergické reakcie, hnačka, vyrážka a problémy s myslením.

Ako AYVAKYT účinkuje

AYVAKYT zastavuje činnosť určitej skupiny bielkovín v tele, ktoré sa nazývajú kinázy.

V mastocytoch u pacientov s AdvSM a ISM obvykle dochádza k zmenám (mutáciám) v génoch, ktoré sa podieľajú na tvorbe konkrétnych kináz súvisiacich s rastom a šírením týchto buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa spôsobu účinkovania AYVAKYTU alebo dôvodu, pre ktorý vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT

Neužívajte AYVAKYT:

- ak ste alergický na avapritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať AYVAKYT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **ak ste prekonalí vaskulárnu aneurizmu** (vydutie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo **krvácanie v mozgu** v uplynulom roku,
- **ak máte nízky počet krvných doštičiek,**
- **ak užívate liek, ktorý riedi krv, aby sa zabránilo vzniku krvných zrazenín, ako je warfarín alebo fenpropumón.**

Buďte zvlášť opatrný pri používaní tohto lieku:

- Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú **silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť alebo závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)**. Ak sa vyskytnú takéto príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára a dočasne prerušte liečbu. Ak ste pacient s AdvSM, váš lekár vám vyhodnotí počet krvných doštičiek pred začatím liečby a bude ho sledovať podľa potreby počas liečby avapritinibom.
- Liečba týmto liekom môže u pacientov s AdvSM viesť k **vyššiemu riziku vzniku krvácania**. Avapritinib môže spôsobiť krvácanie v tráviacej sústave, ako je žalúdok, konečník alebo črevo. Povedzte to svojmu lekárovi, ak ste mali alebo máte akékoľvek ťažkosti s krvácaním. Predtým, ako začnete užívať avapritinib, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vykoná krvné testy. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú nasledovné príznaky: vylučovanie krvi v stolici alebo vylučovanie čiernej stolice, bolesť žalúdka, vykašľanie/vyvracanie krvi.
- Môže sa u vás vyskytnúť **strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)**. Avapritinib môže niekedy zmeniť spôsob myslenia a pamätania si informácií. Kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás prejavujú takéto príznaky, alebo v prípade, ak niekto z vašej rodiny, opatrovateľ alebo niekto, kto vás pozná, spozoruje, že začínate zabúdať alebo byť zmätený.
- Povedzte to ihneď svojmu lekárovi, ak počas liečby **začnete veľmi rýchlo priberať, vyskytnete sa u vás opuch tváre alebo končatín, ak budete mať ťažkosti s dýchaním alebo sa u vás vyskytne dýchavičnosť**. Tento liek môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (závažnú retenciu tekutín u pacientov s AdvSM).
- Avapritinib môže spôsobiť **abnormalitu srdcového rytmu**. Váš lekár môže počas vašej liečby avapritinibom vykonať testy na zhodnotenie týchto ťažkostí. Povedzte to svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku budete pociťovať závraty, omdliete alebo ak budete mať neobvyklý srdcový rytmus.
- Ak máte AdvSM, môžu sa u vás vyskytnúť **závažné žalúdočné a črevné ťažkosti (hnačka, nevoľnosť a vracanie)**. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Počas užívania tohto lieku sa u vás môže **zvýšiť citlivosť na slnko**. Je dôležité zakryvať si časti kože vystavené slnečnému žiareniu a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sun protection factor, SPF).

Ak máte AdvSM, počas užívania avapritinibu váš lekár vás požiada, aby ste absolvovali pravidelné krvné testy a merania telesnej hmotnosti.

Ďalšie informácie nájdete v časti 4.

Deti a dospievajúci

AYVAKYT sa neskúmal u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Nepodávajte tento liek deťom alebo dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a AYVAKYT

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. AYVAKYT môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky, a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje tento liek.

Skôr ako začnete užívať AYVAKYT, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

Nasledovné lieky môžu zvýšiť účinky avapritinibu a môžu zvýšiť jeho vedľajšie účinky:

- Boceprevir – používa sa na liečbu hepatitídy typu C
- Kobicistát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Klaritromycín, erytromycín, telitromycín – používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií
- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používajú sa na liečbu závažných plesňových infekcií
- Konivaptan – používa sa na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (hyponatriémie)

Tieto lieky môžu znižovať účinky avapritinibu:

- Rifampicín – používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých iných bakteriálnych infekcií
- Karbamazepín, fenytoín, fosfenytoín, primidón, fenobarbitál – používajú sa na liečbu epilepsie
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylinný liek, ktorý sa používa na depresiu
- Bosentan – používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku
- Efavirenz a etravirín – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Modafinil – používa sa na liečbu porúch spánku
- Dabrafenib – používa sa na liečbu niektorých druhov rakoviny
- Nafcilín – používa sa na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií
- Dexametazón – používa sa na zmiernenie zápalu

Tento liek môže ovplyvniť účinnosť nasledovných liekov alebo môže zvýšiť ich vedľajšie účinky:

- Alfentanil – používa sa na reguláciu bolesti počas operácií a liečebných zákrokov
- Atazanavir – používa sa na liečbu infekcie vírusom HIV/AIDS
- Midazolam – používa sa na anestéziu, upokojenie alebo na zmiernenie úzkostí
- Simvastatín – používa sa na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- Sirolimus, takrolimus – používajú sa na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

AYVAKYT a jedlo a nápoje

Počas liečby AYVAKYTOM nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruity.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Počas liečby týmto liekom sa chráňte pred otehotnením, pretože tento liek by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania AYVAKYTU v tehotenstve.

Pred začatím liečby týmto liekom váš lekár môže skontrolovať, či nie ste tehotná.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do najmenej 6 týždňov po liečbe. Muži s partnerkami, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby

a najmenej 2 týždne po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojim lekárom o účinných metódach antikoncepcie, ktoré môžu byť pre vás vhodné.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či AYVAKYT prechádza do materského mlieka. Nesmiete dojčiť počas liečby týmto liekom a po dobu najmenej 2 týždňov po užití poslednej dávky. Poradte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa v tom období.

Plodnosť

AYVAKYT môže spôsobiť problémy s plodnosťou u mužov a žien. Ak to pre vás predstavuje problém, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AYVAKYT môže spôsobovať príznaky, ktoré ovplyvňujú schopnosť sústrediť sa a reagovať (pozri časť 4). Preto AYVAKYT môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Buďte obzvlášť opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky.

AYVAKYT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať AYVAKYT

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ktorú silu AYVAKYTU treba užívať

Odporúčaná dávka AYVAKYTU bude závisieť od ochorenia – pozri nižšie.

AYVAKYT je dostupný v tabletách s rôznou silou. Tieto sily sú 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Váš lekár vám odporučí silu a počet tabliet, ktoré máte užívať:

Liečba AdvSM

Odporúčaná dávka je 200 mg ústami jedenkrát denne.

Liečba ISM

Odporúčaná dávka je 25 mg ústami jedenkrát denne.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár vám môže najprv predpísať nižšiu dávku AYVAKYTU.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo zastaviť liečbu. Nemeňte dávku ani neprestávajte užívať AYVAKYT, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár.

Prehltnite tabletu (tablety) AYVAKYTU celú a zapite pohárom vody nalačno. Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a najmenej 1 hodinu po užití AYVAKYTU.

Ak po užití dávky AYVAKYTU dôjde k vracaniu, neužite dodatočnú dávku. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Ak užijete viac AYVAKYTU, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť AYWAKYT

Ak vynecháte dávku AYWAKYTU, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ do najbližšej plánovanej dávky ostáva viac ako 8 hodín. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase. Neužívajte dve dávky v priebehu 8 hodín, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky u pacientov s AdvSM

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z týchto príznakov (pozri tiež časť 2):

- silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalivosť, závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)

Medzi ďalšie vedľajšie účinky u pacientov s AdvSM môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zmena v pociťovaní chute
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- hnačka
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- zmena sfarbenia vlasov
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce nízky počet krvných doštičiek, ktorý často súvisí s ľahkou tvorbou modrín alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- závrat
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- krvácanie v mozgu
- zvýšená tvorba slz
- krvácanie z nosa
- dýchavičnosť
- pálenie záhy
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- bolesť brucha
- krvácanie do zažívacieho traktu
- vyrážka
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- nárast telesnej hmotnosti
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- tvorba modrín
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- červená alebo svrbivá koža
- výsledky krvných testov preukazujúce zhoršené fungovanie obličiek

Medzi vedľajšie účinky u pacientov s ISM môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- opuch na rukách a nohách

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- problémy so zaspávaním (nespavosť)
- návaly horúčavy
- červená alebo svrbivá pokožka
- opuch tváre
- krvné testy preukazujúce vplyv na kosti (zvýšená hladina alkalickej fosfatázy v krvi)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AYVAKYT

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že fľaša je poškodená alebo že sa s ňou pravdepodobne manipulovalo.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AYVAKYT obsahuje

- Liečivo je avapritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety obsahuje: mikrokryštalickú celulózu, kopovidón, sodnú soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý (pozri časť 2 „AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Obal tablety obsahuje: mastenec, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá AYVAKYT a obsah balenia

AYVAKYT 25 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, biele tablety s priemerom 5 mm s vyrazeným nápisom „BLU“ na jednej strane a „25“ na druhej strane.

AYVAKYT sa dodáva vo fľaši obsahujúcej 30 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Nádobku s vysušovadlom ponechajte vo fľaši.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplnujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Písomná informácia pre používateľa

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety avapritinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT
3. Ako užívať AYVAKYT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AYVAKYT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa

Čo je AYVAKYT

AYVAKYT je liek, ktorý obsahuje liečivo avapritinib.

Na čo sa AYVAKYT používa

AYVAKYT sa používa u dospelých na liečbu agresívnej systémovej mastocytózy (ASM), systémovej mastocytózy so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe. Sú to poruchy, pri ktorých sa v tele tvorí príliš veľa mastocytov, druhu bielej krvinky. Príznaky sa začnú vyskytovať, keď sa príliš veľa mastocytov dostane do rôznych orgánov v tele, ako sú pečeň, kostná dreň alebo slezina. Tieto mastocyty takisto vylučujú látky, ako je histamín, ktoré spôsobujú rôzne celkové príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ako aj poškodenie postihnutých orgánov. ASM, SM-AHN a MCL sa spoločne uvádzajú ako pokročilá systémová mastocytóza (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

Ako AYVAKYT účinkuje

AYVAKYT zastavuje činnosť určitej skupiny bielkovín v tele, ktoré sa nazývajú kinázy. V mastocytoch u pacientov s AdvSM obvykle dochádza k zmenám (mutáciám) v génoch, ktoré sa podieľajú na tvorbe konkrétnych kináz súvisiacich s rastom a šírením týchto buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa spôsobu účinkovania AYVAKYTU alebo dôvodu, pre ktorý vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT

Neužívajte AYVAKYT:

- ak ste alergický na avapritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať AYVAKYT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **ak ste prekonalí vaskulárnu aneurizmu** (vydutie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo **krvácanie v mozgu** v uplynulom roku,
- **ak máte nízky počet krvných doštičiek,**
- **ak užívate liek, ktorý riedi krv, aby sa zabránilo vzniku krvných zrazenín, ako je warfarín alebo fenpropumón.**

Buďte zvlášť opatrný pri používaní tohto lieku:

- Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú **silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť alebo závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)**. Ak sa vyskytnú takéto príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára a dočasne prerušte liečbu. Ak ste pacient s AdvSM, váš lekár vám vyhodnotí počet krvných doštičiek pred začatím liečby a bude ho sledovať podľa potreby počas liečby avapritinibom.
- Liečba týmto liekom môže viesť k **vyššiemu riziku vzniku krvácania**. Avapritinib môže spôsobiť krvácanie v tráviacej sústave, ako je žalúdok, konečník alebo črevo. Povedzte to svojmu lekárovi, ak ste mali alebo máte akékoľvek ťažkosti s krvácaním. Predtým, ako začnete užívať avapritinib, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vykoná krvné testy. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú nasledovné príznaky: vylučovanie krvi v stolici alebo vylučovanie čiernej stolice, bolesť žalúdka, vykašľanie/vyvracanie krvi.
- Môže sa u vás vyskytnúť **strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)**. Avapritinib môže niekedy zmeniť spôsob myslenia a pamätania si informácií. Kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás prejavia takéto príznaky, alebo v prípade, ak niekto z vašej rodiny, opatrovateľ alebo niekto, kto vás pozná, spozoruje, že začínate zabúdať alebo byť zmätený.
- Povedzte to ihneď svojmu lekárovi, ak počas liečby **začnete veľmi rýchlo priberať, vyskytnú sa u vás opuch tváre alebo končatín, ak budete mať ťažkosti s dýchaním alebo sa u vás vyskytnú dýchavičnosť**. Tento liek môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (závažnú retenciu tekutín).
- Avapritinib môže spôsobiť **abnormalitu srdcového rytmu**. Váš lekár môže počas vašej liečby avapritinibom vykonať testy na zhodnotenie týchto ťažkostí. Povedzte to svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku budete pociťovať závraty, omdliete alebo ak budete mať neobvyklý srdcový rytmus.
- Môžu sa u vás vyskytnúť **závažné žalúdočné a črevné ťažkosti (hnačka, nevoľnosť a vracanie)**. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Počas užívania tohto lieku sa u vás môže **zvýšiť citlivosť na slnko**. Je dôležité zakrývať si časti kože vystavené slnečnému žiareniu a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sun protection factor, SPF).

Počas užívania avapritinibu váš lekár vás požiada, aby ste absolvovali pravidelné krvné testy. Takisto vám budú pravidelne sledovať telesnú hmotnosť.

Ďalšie informácie nájdete v časti 4.

Deti a dospelávajúci

AYVAKYT sa neskúmal u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov. Nepodávajte tento liek deťom alebo dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a AYVAKYT

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. AYVAKYT môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky, a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje tento liek.

Skôr ako začnete užívať AYVAKYT, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

Nasledovné lieky môžu zvýšiť účinky avapritinibu a môžu zvýšiť jeho vedľajšie účinky:

- Boceprevir – používa sa na liečbu hepatitídy typu C
- Kobicistát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Klaritromycín, erytromycín, telitromycín – používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií
- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používajú sa na liečbu závažných plesňových infekcií
- Konivaptan – používa sa na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (hyponatriémie)

Tieto lieky môžu znižovať účinky avapritinibu:

- Rifampicín – používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých iných bakteriálnych infekcií
- Karbamazepín, fenytoín, fosfenytoín, primidón, fenobarbitál – používajú sa na liečbu epilepsie
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylenný liek, ktorý sa používa na depresiu
- Bosentan – používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku
- Efavirenz a etravirín – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Modafinil – používa sa na liečbu porúch spánku
- Dabrafenib – používa sa na liečbu niektorých druhov rakoviny
- Nafcilín – používa sa na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií
- Dexametazón – používa sa na zmiernenie zápalu

Tento liek môže ovplyvniť účinnosť nasledovných liekov alebo môže zvýšiť ich vedľajšie účinky:

- Alfentanil – používa sa na reguláciu bolesti počas operácií a liečebných zákrokov
- Atazanavir – používa sa na liečbu infekcie vírusom HIV/AIDS
- Midazolam – používa sa na anestéziu, upokojenie alebo na zmiernenie úzkosti
- Simvastatín – používa sa na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- Sirolimus, takrolimus – používajú sa na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

AYVAKYT a jedlo a nápoje

Počas liečby AYVAKYTOM nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruity.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Počas liečby týmto liekom sa chráňte pred otehotnením, pretože tento liek by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania AYVAKYTU v tehotenstve.

Pred začatím liečby týmto liekom váš lekár môže skontrolovať, či nie ste tehotná.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do najmenej 6 týždňov po liečbe. Muži s partnerkami, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 2 týždne po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojím lekárom o účinných metódach antikoncepcie, ktoré môžu byť pre vás vhodné.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či AYVAKYT prechádza do materského mlieka. Nesmiete dojčiť počas liečby týmto liekom a po dobu najmenej 2 týždňov po užití poslednej dávky. Poradte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa v tom období.

Plodnosť

AYVAKYT môže spôsobiť problémy s plodnosťou u mužov a žien. Ak to pre vás predstavuje problém, poradte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AYVAKYT môže spôsobovať príznaky, ktoré ovplyvňujú schopnosť sústrediť sa a reagovať (pozri časť 4). Preto AYVAKYT môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Buďte obzvlášť opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky.

AYVAKYT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať AYVAKYT

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ktorú silu AYVAKYTU treba užívať

Odporúčaná dávka AYVAKYTU bude závisieť od ochorenia – pozri nižšie.

AYVAKYT je dostupný v tabletách s rôznou silou. Tieto sily sú 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Váš lekár vám odporučí silu a počet tabliet, ktoré máte užívať:

Liečba AdvSM

Odporúčaná dávka je 200 mg ústami jedenkrát denne.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár vám môže najprv predpísať nižšiu dávku AYVAKYTU.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo zastaviť liečbu. Nemeňte dávku ani neprestávajte užívať AYVAKYT, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár.

Prehltnite tabletu (tablety) AYVAKYTU celú a zapite pohárom vody nalačno. Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a najmenej 1 hodinu po užití AYVAKYTU.

Ak po užití dávky AYVAKYTU dôjde k vracaniu, neužite dodatočnú dávku. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Ak užijete viac AYVAKYTU, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet, ihneď sa porozprávajte so svojím lekárom. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť AYVAKYT

Ak vynecháte dávku AYVAKYTU, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ do najbližšej plánovanej dávky ostáva viac ako 8 hodín. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase. Neužívajte dve dávky v priebehu 8 hodín, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z týchto príznakov (pozri tiež časť 2):

- silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalivosť, závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)

Medzi ďalšie vedľajšie účinky môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zmena v pociťovaní chuti
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- hnačka
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- zmena sfarbenia vlasov
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce nízky počet krvných doštičiek, ktorý často súvisí s ľahkou tvorbou modrín alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- závrat
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- krvácanie v mozgu
- zvýšená tvorba slz
- krvácanie z nosa
- dýchavičnosť
- pálenie záhy
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- bolesť brucha
- krvácanie do zažívacieho traktu
- vyrážka
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- nárast telesnej hmotnosti
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- tvorba modrín
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Menej časté (môžu postihovať 1 zo 100 osôb):

- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- červená alebo svrbivá koža
- výsledky krvných testov preukazujúce zhoršené fungovanie obličiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytnú akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AYVAKYT

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že fľaša je poškodená alebo že sa s ňou pravdepodobne manipulovalo.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AYVAKYT obsahuje

- Liečivo je avapritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety obsahuje: mikrokryštalickú celulózu, kopovidón, sodnú soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý (pozri časť 2 „AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Obal tablety obsahuje: mastenec, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá AYVAKYT a obsah balenia

AYVAKYT 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, biele tablety s priemerom 6 mm s vyrazeným nápisom „BLU“ na jednej strane a „50“ na druhej strane.

AYVAKYT sa dodáva vo fľaši obsahujúcej 30 filmom obalených tablet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Nádobku s vysušovadlom ponechajte vo fľaši.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

e-mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Písomná informácia pre používateľa

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety avapritinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT
3. Ako užívať AYVAKYT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AYVAKYT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa

Čo je AYVAKYT

AYVAKYT je liek, ktorý obsahuje liečivo avapritinib.

Na čo sa AYVAKYT používa

AYVAKYT sa používa u dospelých na liečbu:

- rakoviny tráviaceho ústrojenstva, ktorá sa nazýva gastrointestinálny stromálny nádor (gastrointestinal stromal tumour, GIST), a to vtedy, keď sa nádor nedá liečiť chirurgickým zákrokom (je neresekovateľný) alebo keď sa rozšíril do iných častí tela (je metastatický), a ktorý má špecifickú mutáciu (D842V) v géne proteínkinázy receptor alfa pre doštičkový rastový faktor (PDGFRA).
- agresívnej systémovej mastocytózy (ASM), systémovej mastocytózy so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe. Sú to poruchy, pri ktorých sa v tele tvorí príliš veľa mastocytov, druhu bielej krvinky. Príznaky sa začnú vyskytovať, keď sa príliš veľa mastocytov dostane do rôznych orgánov v tele, ako sú pečeň, kostná dreň alebo slezina. Tieto mastocyty takisto vylučujú látky, ako je histamín, ktoré spôsobujú rôzne celkové príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ako aj poškodenie postihnutých orgánov. ASM, SM-AHN a MCL sa spoločne uvádzajú ako pokročilá systémovej mastocytóza (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

Ako AYVAKYT účinkuje

AYVAKYT zastavuje činnosť určitej skupiny bielkovín v tele, ktoré sa nazývajú kinázy.

V mastocytoch u pacientov s AdvSM alebo v bunkách nádoru obvykle dochádza k zmenám (mutáciám) v génoch, ktoré sa podieľajú na tvorbe konkrétnych kináz súvisiacich s rastom a šírením týchto buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa spôsobu účinkovania AYVAKYTU alebo dôvodu, pre ktorý vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT

Neužívajte AYVAKYT:

- ak ste alergický na avapritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať AYVAKYT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **ak ste prekonalí vaskulárnu aneurysmu** (vydutie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo **krvácanie v mozgu** v uplynulom roku,
- **ak máte nízky počet krvných doštičiek.**
- **ak užívate liek, ktorý riedi krv, aby sa zabránilo vzniku krvných zrazenín, ako je warfarín alebo fenpropumón.**

Buďte zvlášť opatrní pri používaní tohto lieku:

- Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú **silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť alebo závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)**. Ak sa vyskytnú takéto príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára a dočasne prerušte liečbu. Ak ste pacient s AdvSM, váš lekár vám vyhodnotí počet krvných doštičiek pred začatím liečby a bude ho sledovať podľa potreby počas liečby avapritinibom.
- Liečba týmto liekom môže viesť k **vyššiemu riziku krvácania**. Avapritinib môže spôsobiť krvácanie v tráviacej sústave, ako je žalúdok, konečník alebo črevo. V prípade pacientov s GIST avapritinib môže takisto spôsobiť krvácanie v pečeni, ako aj krvácanie nádoru. Povedzte to svojmu lekárovi, ak ste mali alebo máte akékoľvek ťažkosti s krvácaním. Predtým, ako začnete užívať avapritinib, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vykoná krvné testy. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú nasledovné príznaky: vylučovanie krvi v stolici alebo vylučovanie čiernej stolice, bolesť žalúdka, vykašľanie/vyvracanie krvi.
- Môže sa u vás vyskytnúť **strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)**. Avapritinib môže niekedy zmeniť spôsob myslenia a pamätania si informácií. Kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás prejavujú takéto príznaky, alebo v prípade, ak niekto z vašej rodiny, opatrovateľ alebo niekto, kto vás pozná, spozoruje, že začínate zabúdať alebo byť zmätený.
- Povedzte to ihneď svojmu lekárovi, ak počas liečby **začnete veľmi rýchlo priberať, vyskytne sa u vás opuch tváre alebo končatín, ak budete mať ťažkosti s dýchaním alebo sa u vás vyskytne dýchavičnosť**. Tento liek môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (závažnú retenciu tekutín).
- Avapritinib môže spôsobiť **abnormalitu srdcového rytmu**. Váš lekár môže počas vašej liečby avapritinibom vykonať testy na zhodnotenie týchto ťažkostí. Povedzte to svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku budete pociťovať závraty, omdliete alebo ak budete mať neobvyklý srdcový rytmus.
- Môžu sa u vás vyskytnúť **závažné žalúdočné a črevné ťažkosti (hnačka, nevoľnosť a vracanie)**. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Počas užívania tohto lieku sa u vás môže **zvýšiť citlivosť na slnko**. Je dôležité zakrývať si časti kože vystavené slnečnému žiareniu a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sun protection factor, SPF).

Počas užívania avapritinibu váš lekár vás požiada, aby ste absolvovali pravidelné krvné testy. Takisto vám budú pravidelne sledovať telesnú hmotnosť.

Ďalšie informácie nájdete v časti 4.

Deti a dospelávajúci

AYVAKYT sa neskúmal u detí a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov. Nepodávajúte tento liek deťom alebo dospelávajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a AYVAKYT

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. AYVAKYT môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky, a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje tento liek.

Skôr ako začnete užívať AYVAKYT, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

Nasledovné lieky môžu zvýšiť účinky avapritinibu a môžu zvýšiť jeho vedľajšie účinky:

- Boceprevir – používa sa na liečbu hepatitídy typu C
- Kobicistát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Klaritromycín, erytromycín, telitromycín – používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií
- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používajú sa na liečbu závažných plesňových infekcií
- Konivaptan – používa sa na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (hyponatriémie)

Tieto lieky môžu znižovať účinky avapritinibu:

- Rifampicín – používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých iných bakteriálnych infekcií
- Karbamazepín, fenytoín, fosfenytoín, primidón, fenobarbitál – používajú sa na liečbu epilepsie
- Lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylinný liek, ktorý sa používa na depresiu
- Bosentan – používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku
- Efavirenz a etravirín – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Modafinil – používa sa na liečbu porúch spánku
- Dabrafenib – používa sa na liečbu niektorých druhov rakoviny
- Nafcilín – používa sa na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií
- Dexametazón – používa sa na zmiernenie zápalu

Tento liek môže ovplyvniť účinnosť nasledovných liekov alebo môže zvýšiť ich vedľajšie účinky:

- Alfentanil – používa sa na reguláciu bolesti počas operácií a liečebných zákrokov
- Atazanavir – používa sa na liečbu infekcie vírusom HIV/AIDS
- Midazolam – používa sa na anestéziu, upokojenie alebo na zmiernenie úzkosti
- Simvastatín – používa sa na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- Sirolimus, takrolimus – používajú sa na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

AYVAKYT a jedlo a nápoje

Počas liečby AYVAKYTOM nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruity.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Počas liečby týmto liekom sa chráňte pred otehotnením, pretože tento liek by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania AYVAKYTU v tehotenstve.

Pred začatím liečby týmto liekom váš lekár môže skontrolovať, či nie ste tehotná.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do najmenej 6 týždňov po liečbe. Muži s partnerkami, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 2 týždne po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojim lekárom o účinných metódach antikoncepcie, ktoré môžu byť pre vás vhodné.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či AYVAKYT prechádza do materského mlieka. Nesmiete dojčiť počas liečby týmto liekom a po dobu najmenej 2 týždňov po užití poslednej dávky. Poradte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa v tom období.

Plodnosť

AYVAKYT môže spôsobiť problémy s plodnosťou u mužov a žien. Ak to pre vás predstavuje problém, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AYVAKYT môže spôsobovať príznaky, ktoré ovplyvňujú schopnosť sústrediť sa a reagovať (pozri časť 4). Preto AYVAKYT môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Buďte obzvlášť opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky.

AYVAKYT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať AYVAKYT

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ktorú silu AYVAKYTU treba užívať

Odporúčaná dávka AYVAKYTU bude závisieť od ochorenia – pozri nižšie.

AYVAKYT je dostupný v tabletách s rôznou silou. Tieto sily sú 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Váš lekár vám odporučí silu a počet tabliet, ktoré máte užívať:

Liečba GIST

Odporúčaná dávka je 300 mg ústami jedenkrát denne.

Liečba AdvSM

Odporúčaná dávka je 200 mg ústami jedenkrát denne.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár vám môže najprv predpísať nižšiu dávku AYVAKYTU.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo zastaviť liečbu. Nemeňte dávku ani neprestávajte užívať AYVAKYT, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár.

Prehltnite tabletu (tablety) AYVAKYTU celú a zapite pohárom vody nalačno. Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a najmenej 1 hodinu po užití AYVAKYTU.

Ak po užití dávky AYVAKYTU dôjde k vracaniu, neužite dodatočnú dávku. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Ak užijete viac AYVAKYTU, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť AYVAKYT

Ak vynecháte dávku AYVAKYTU, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ do najbližšej plánovanej dávky ostáva viac ako 8 hodín. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase. Neužívajte dve dávky v priebehu 8 hodín, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z týchto príznakov (pozri tiež časť 2):

- silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť, závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)

Medzi ďalšie vedľajšie účinky u pacientov s GIST môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť na jedlo
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- závrat
- zmena v pociťovaní chuti
- zvýšená tvorba slz
- bolesť brucha
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- hnačka
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- pálenie záhy
- zmena sfarbenia vlasov
- vyrážka
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb):

- červené alebo bolestivé oko, nejasné videnie
- dehydratácia
- nízka hladina albumínu v krvi
- depresia
- úzkosť
- ťažkosti so zaspávaním (nespavosť)
- krvácanie v mozgu
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- pocit slabosti alebo nezvyčajnej ospalosti
- porucha reči alebo chrapľavý hlas
- porucha pohybov
- bolesť hlavy
- tras
- krvácanie v oku
- zvýšená citlivosť na svetlo

- zvýšený krvný tlak
- dýchavičnosť
- upchatý nos
- kašeľ vrátane kašľa s tvorbou hlienu
- krvácanie v žalúdku alebo črevách
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- ťažkosti s prehĺtaním
- bolestivé miesta na ústach, perách alebo jazyku, afta
- zvýšená tvorba slín
- červená alebo svrbivá koža
- zmena sfarbenia kože
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- svalové kŕče
- prítomnosť krvi v moči
- horúčka alebo celkové nepríjemné pocity
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- nárast alebo úbytok telesnej hmotnosti
- krvné testy preukazujúce nízke hladiny krvných doštičiek často spojené s ľahkou tvorbou podliatin alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce zmeny v množstve minerálov v krvi
- krvné testy preukazujúce zníženú funkciu obličiek
- krvné testy preukazujúce zvýšený rozpad svalov

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie nádoru
- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- krvácanie pečene

Medzi ďalšie vedľajšie účinky u pacientov s AdvSM môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- zmena v pociťovaní chute
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- hnačka
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- zmena sfarbenia vlasov
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce nízky počet krvných doštičiek, ktorý často súvisí s ľahkou tvorbou modrín alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- závrat
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- krvácanie v mozgu
- zvýšená tvorba slz
- krvácanie z nosa
- dýchavičnosť
- pálenie záhy
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- bolesť brucha
- krvácanie do zažívacieho traktu

- vyrážka
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- nárast telesnej hmotnosti
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- tvorba modrín
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- červená alebo svrbivá koža
- výsledky krvných testov preukazujúce zhoršené fungovanie obličiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AYVAKYT

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že fľaša je poškodená alebo že sa s ňou pravdepodobne manipulovalo.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AYVAKYT obsahuje

- Liečivo je avapritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety obsahuje: mikrokryštalickú celulózu, kopovidón, sodnú soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý (pozri časť 2 „AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Obal tablety obsahuje: mastenec, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E171).
 - Tlačiarenský atrament obsahuje: 45 % šelak (20 % esterifikovaný) v etanole, žiarivú modrú FCF (E133), oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol.

Ako vyzerá AYVAKYT a obsah balenia

AYVAKYT 100 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, biele tablety s priemerom 9 mm s označením „BLU“ na jednej strane a „100“ na druhej strane vytlačeným modrým atramentom.

AYVAKYT sa dodáva vo fľaši obsahujúcej 30 filmom obalených tablet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Nádobku s vysušovadlom ponechajte vo fľaši.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Písomná informácia pre používateľa

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety avapritinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT
3. Ako užívať AYVAKYT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AYVAKYT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa

Čo je AYVAKYT

AYVAKYT je liek, ktorý obsahuje liečivo avapritinib.

Na čo sa AYVAKYT používa

AYVAKYT sa používa u dospelých na liečbu:

- rakoviny tráviaceho ústrojenstva, ktorá sa nazýva gastrointestinálny stromálny nádor (gastrointestinal stromal tumour, GIST), a to vtedy, keď sa nádor nedá liečiť chirurgickým zákrokom (je neresekovateľný) alebo keď sa rozšíril do iných častí tela (je metastatický), a ktorý má špecifickú mutáciu (D842V) v géne proteínkinázy receptor alfa pre doštičkový rastový faktor (PDGFRA).
- agresívnej systémovej mastocytózy (ASM), systémovej mastocytózy so súvisiacim hematologickým novotvarom (systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN) alebo s mastocytovou leukémiou (mast cell leukaemia, MCL) po najmenej jednej systémovej liečbe. Sú to poruchy, pri ktorých sa v tele tvorí príliš veľa mastocytov, druhu bielej krvinky. Príznaky sa začnú vyskytovať, keď sa príliš veľa mastocytov dostane do rôznych orgánov v tele, ako sú pečeň, kostná dreň alebo slezina. Tieto mastocyty takisto vylučujú látky, ako je histamín, ktoré spôsobujú rôzne celkové príznaky, ktoré sa môžu vyskytnúť, ako aj poškodenie postihnutých orgánov. ASM, SM-AHN a MCL sa spoločne uvádzajú ako pokročilá systémovej mastocytóza (advanced systemic mastocytosis, AdvSM).

Ako AYVAKYT účinkuje

AYVAKYT zastavuje činnosť určitej skupiny bielkovín v tele, ktoré sa nazývajú kinázy.

V mastocytoch u pacientov s AdvSM alebo v bunkách nádoru obvykle dochádza k zmenám (mutáciám) v génoch, ktoré sa podieľajú na tvorbe konkrétnych kináz súvisiacich s rastom a šírením týchto buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa spôsobu účinkovania AYVAKYTU alebo dôvodu, pre ktorý vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT

Neužívajte AYVAKYT:

- ak ste alergický na avapritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať AYVAKYT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- **ak ste prekonalí vaskulárnu aneurysmu** (vydutie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo **krvácanie v mozgu** v uplynulom roku,
- **ak máte nízky počet krvných doštičiek,**
- **ak užívate liek, ktorý riedi krv, aby sa zabránilo vzniku krvných zrazenín, ako je warfarín alebo fenprokumón.**

Buďte zvlášť opatrní pri používaní tohto lieku:

- Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú **silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť alebo závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)**. Ak sa vyskytnú takéto príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára a dočasne prerušte liečbu. Ak ste pacient s AdvSM, váš lekár vám vyhodnotí počet krvných doštičiek pred začatím liečby a bude ho sledovať podľa potreby počas liečby avapritinibom.
- Liečba týmto liekom môže viesť k **vyššiemu riziku vzniku krvácania**. Avapritinib môže spôsobiť krvácanie v tráviacej sústave, ako je žalúdok, konečník alebo črevo. V prípade pacientov s GIST avapritinib môže takisto spôsobiť krvácanie v pečeni, ako aj krvácanie nádoru. Povedzte to svojmu lekárovi, ak ste mali alebo máte akékoľvek ťažkosti s krvácaním. Predtým, ako začnete užívať avapritinib, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vykoná krvné testy. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú nasledovné príznaky: vylučovanie krvi v stolici alebo vylučovanie čiernej stolice, bolesť žalúdka, vykašľanie/vyvracanie krvi.
- Môže sa u vás vyskytnúť **strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)**. Avapritinib môže niekedy zmeniť spôsob myslenia a pamätania si informácií. Kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás prejavujú takéto príznaky, alebo v prípade, ak niekto z vašej rodiny, opatrovateľ alebo niekto, kto vás pozná, spozoruje, že začínate zabúdať alebo byť zmätený.
- Povedzte to ihneď svojmu lekárovi, ak počas liečby **začnete veľmi rýchlo priberať, vyskytne sa u vás opuch tváre alebo končatín, ak budete mať ťažkosti s dýchaním alebo sa u vás vyskytne dýchavičnosť**. Tento liek môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (závažnú retenciu tekutín).
- Avapritinib môže spôsobiť **abnormalitu srdcového rytmu**. Váš lekár môže počas vašej liečby avapritinibom vykonať testy na zhodnotenie týchto ťažkostí. Povedzte to svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku budete pociťovať závraty, omdliete alebo ak budete mať neobvyklý srdcový rytmus.
- Môžu sa u vás vyskytnúť **závažné žalúdočné a črevné ťažkosti (hnačka, nevoľnosť a vracanie)**. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Počas užívania tohto lieku sa u vás môže **zvýšiť citlivosť na slnko**. Je dôležité zakrývať si časti kože vystavené slnečnému žiareniu a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sun protection factor, SPF).

Počas užívania avapritinibu váš lekár vás požiada, aby ste absolvovali pravidelné krvné testy. Takisto vám budú pravidelne sledovať telesnú hmotnosť.

Ďalšie informácie nájdete v časti 4.

Deti a dospelí

AYVAKYT sa neskúmal u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Nepodávajte tento liek deťom alebo dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a AYVAKYT

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. AYVAKYT môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky, a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje tento liek.

Skôr ako začnete užívať AYVAKYT, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

Nasledovné lieky môžu zvýšiť účinky avapritinibu a môžu zvýšiť jeho vedľajšie účinky:

- Boceprevir – používa sa na liečbu hepatitídy typu C
- Kobicistát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Klaritromycín, erytromycín, telitromycín – používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií
- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používajú sa na liečbu závažných plesňových infekcií
- Konivaptan – používa sa na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (hyponatriémie)

Tieto lieky môžu znižovať účinky avapritinibu:

- Rifampicín – používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých iných bakteriálnych infekcií
- Karbamazepín, fenytoín, fosfenytoín, primidón, fenobarbitál – používajú sa na liečbu epilepsie
- Lubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylinný liek, ktorý sa používa na depresiu
- Bosentan – používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku
- Efavirenz a etravirín – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Modafinil – používa sa na liečbu porúch spánku
- Dabrafenib – používa sa na liečbu niektorých druhov rakoviny
- Nafcilín – používa sa na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií
- Dexametazón – používa sa na zmiernenie zápalu

Tento liek môže ovplyvniť účinnosť nasledovných liekov alebo môže zvýšiť ich vedľajšie účinky:

- Alfentanil – používa sa na reguláciu bolesti počas operácií a liečebných zákrokov
- Atazanavir – používa sa na liečbu infekcie vírusom HIV/AIDS
- Midazolam – používa sa na anestéziu, upokojenie alebo na zmiernenie úzkosti
- Simvastatín – používa sa na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- Sirolimus, takrolimus – používajú sa na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

AYVAKYT a jedlo a nápoje

Počas liečby AYVAKYTOM nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruity.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Počas liečby týmto liekom sa chráňte pred otehotnením, pretože tento liek by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania AYVAKYTU v tehotenstve.

Pred začatím liečby týmto liekom váš lekár môže skontrolovať, či nie ste tehotná.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do najmenej 6 týždňov po liečbe. Muži s partnerkami, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 2 týždne po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojim lekárom o účinných metódach antikoncepcie, ktoré môžu byť pre vás vhodné.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či AYVAKYT prechádza do materského mlieka. Nesmiete dojčiť počas liečby týmto liekom a po dobu najmenej 2 týždňov po užití poslednej dávky. Poradte sa so svojim lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa v tom období.

Plodnosť

AYVAKYT môže spôsobiť problémy s plodnosťou u mužov a žien. Ak to pre vás predstavuje problém, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AYVAKYT môže spôsobovať príznaky, ktoré ovplyvňujú schopnosť sústrediť sa a reagovať (pozri časť 4). Preto AYVAKYT môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Buďte obzvlášť opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky.

AYVAKYT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať AYVAKYT

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ktorú silu AYVAKYTU treba užívať

Odporúčaná dávka AYVAKYTU bude závisieť od ochorenia – pozri nižšie.

AYVAKYT je dostupný v tabletách s rôznou silou. Tieto sily sú 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Váš lekár vám odporučí silu a počet tabliet, ktoré máte užívať:

Liečba GIST

Odporúčaná dávka je 300 mg ústami jedenkrát denne.

Liečba AdvSM

Odporúčaná dávka je 200 mg ústami jedenkrát denne.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár vám môže najprv predpísať nižšiu dávku AYVAKYTU.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo zastaviť liečbu. Nemeňte dávku ani neprestávajte užívať AYVAKYT, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár.

Prehltnite tabletu (tablety) AYVAKYTU celú a zapite pohárom vody nalačno. Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a najmenej 1 hodinu po užití AYVAKYTU.

Ak po užití dávky AYVAKYTU dôjde k vracaniu, neužite dodatočnú dávku. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Ak užijete viac AYVAKYTU, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet, ihneď sa poroďte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť AYVAKYT

Ak vynecháte dávku AYVAKYTU, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ do najbližšej plánovanej dávky ostáva viac ako 8 hodín. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase. Neužívajte dve dávky v priebehu 8 hodín, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z týchto príznakov (pozri tiež časť 2):

- silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť, závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)

Medzi ďalšie vedľajšie účinky u pacientov s GIST môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť na jedlo
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- závrat
- zmena v pociťovaní chuti
- zvýšená tvorba slz
- bolesť brucha
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- hnačka
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- pálenie záhy
- zmena sfarbenia vlasov
- vyrážka
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Časté (môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb):

- červené alebo bolestivé oko, nejasné videnie
- dehydratácia
- nízka hladina albumínu v krvi
- depresia
- úzkosť
- ťažkosti so zaspávaním (nespavosť)
- krvácanie v mozgu
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- pocit slabosti alebo nezvyčajnej ospalosti
- porucha reči alebo chrapľavý hlas
- porucha pohybov
- bolesť hlavy
- tras
- krvácanie v oku
- zvýšená citlivosť na svetlo

- zvýšený krvný tlak
- dýchavičnosť
- upchatý nos
- kašeľ vrátane kašľa s tvorbou hlienu
- krvácanie v žalúdku alebo črevách
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- ťažkosti s prehĺtaním
- bolestivé miesta na ústach, perách alebo jazyku, afta
- zvýšená tvorba slín
- červená alebo svrbivá koža
- zmena sfarbenia kože
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- svalové kŕče
- prítomnosť krvi v moči
- horúčka alebo celkové nepríjemné pocity
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- nárast alebo úbytok telesnej hmotnosti
- krvné testy preukazujúce nízke hladiny krvných doštičiek často spojené s ľahkou tvorbou podliatin alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce zmeny v množstve minerálov v krvi
- krvné testy preukazujúce zníženú funkciu obličiek
- krvné testy preukazujúce zvýšený rozpad svalov

Menej časté (môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie nádoru
- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- krvácanie pečene

Medzi ďalšie vedľajšie účinky u pacientov s AdvSM môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- zmena v pociťovaní chuti
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- hnačka
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- zmena sfarbenia vlasov
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce nízky počet krvných doštičiek, ktorý často súvisí s ľahkou tvorbou modrín alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy
- závrat
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- krvácanie v mozgu
- zvýšená tvorba slz
- krvácanie z nosa
- dýchavičnosť
- pálenie záhy
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- bolesť brucha
- krvácanie do zažívacieho traktu

- vyrážka
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- nárast telesnej hmotnosti
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- tvorba modrín
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- červená alebo svrbivá koža
- výsledky krvných testov preukazujúce zhoršené fungovanie obličiek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AYVAKYT

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že fľaša je poškodená alebo že sa s ňou pravdepodobne manipulovalo.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AYVAKYT obsahuje

- Liečivo je avapritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety obsahuje: mikrokryštalickú celulózu, kopovidón, sodnú soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý (pozri časť 2 „AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Obal tablety obsahuje: mastenec, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E171).
 - Tlačiarenský atrament obsahuje: 45 % šelak (20 % esterifikovaný) v etanole, žiarivú modrú FCF (E133), oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol.

Ako vyzerá AYVAKYT a obsah balenia

AYVAKYT 200 mg filmom obalené tablety sú oválne, biele tablety s dĺžkou 16 mm a šírkou 8 mm s označením „BLU“ na jednej strane a „200“ na druhej strane vytlačeným modrým atramentom.

AYVAKYT sa dodáva vo fľaši obsahujúcej 30 filmom obalených tablet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Nádobku s vysušovadlom ponechajte vo fľaši.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou.

To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Písomná informácia pre používateľa

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety avapritinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT
3. Ako užívať AYVAKYT
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AYVAKYT
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je AYVAKYT a na čo sa používa

Čo je AYVAKYT

AYVAKYT je liek, ktorý obsahuje liečivo avapritinib.

Na čo sa AYVAKYT používa

AYVAKYT sa používa u dospelých na liečbu rakoviny tráviaceho ústrojenstva, ktorá sa nazýva gastrointestinálny stromálny nádor (gastrointestinal stromal tumour, GIST), a to vtedy, keď sa nádor nedá liečiť chirurgickým zákrokom (je neresekovateľný) alebo keď sa rozšíril do iných častí tela (je metastatický), a ktorý má špecifickú mutáciu (D842V) v gène proteínkinázy receptor alfa pre doštičkový rastový faktor (PDGFRA).

Ako AYVAKYT účinkuje

AYVAKYT zastavuje činnosť určitej skupiny bielkovín v tele, ktoré sa nazývajú kinázy. V bunkách nádoru obvykle dochádza k zmenám (mutáciám) v génoch, ktoré sa podieľajú na tvorbe konkrétnych kináz súvisiacich s rastom a šírením týchto buniek.

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa spôsobu účinkovania AYVAKYTU alebo dôvodu, pre ktorý vám bol tento liek predpísaný, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete AYVAKYT

Neužívajte AYVAKYT:

- ak ste alergický na avapritinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať AYVAKYT, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- – **ak ste prekonalí vaskulárnu aneurizmu** (vydutie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo **krvácanie v mozgu** v uplynulom roku,
- **ak užívate liek, ktorý riedi krv, aby sa zabránilo vzniku krvných zrazenín, ako je warfarín alebo fenpropumón.**

Buďte zvlášť opatrní pri používaní tohto lieku:

- Môžu sa u vás vyskytnúť príznaky, ako sú **silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalosť alebo závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)**. Ak sa vyskytnú takéto príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára a dočasne prerušte liečbu.
- Liečba týmto liekom môže viesť k **vyššiemu riziku vzniku krvácania**. Avapritinib môže spôsobiť krvácanie v tráviacej sústave, ako je žalúdok, konečník alebo črevo. V prípade pacientov s GIST avapritinib môže takisto spôsobiť krvácanie v pečeni, ako aj krvácanie nádoru. Povedzte to svojmu lekárovi, ak ste mali alebo máte akékoľvek ťažkosti s krvácaním. Predtým, ako začnete užívať avapritinib, váš lekár sa môže rozhodnúť, že vykoná krvné testy. Ihneď vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytnú nasledovné príznaky: vylučovanie krvi v stolici alebo vylučovanie čiernej stolice, bolesť žalúdka, vykašľanie/vyvracanie krvi.
- Môže sa u vás vyskytnúť **strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)**. Avapritinib môže niekedy zmeniť spôsob myslenia a pamätania si informácií. Kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás prejavujú takéto príznaky, alebo v prípade, ak niekto z vašej rodiny, opatrovateľ alebo niekto, kto vás pozná, spozoruje, že začínate zabúdať alebo byť zmätený.
- Povedzte to ihneď svojmu lekárovi, ak počas liečby **začnete veľmi rýchlo priberať, vyskytnete sa u vás opuch tváre alebo končatín, ak budete mať ťažkosti s dýchaním alebo sa u vás vyskytne dýchavičnosť**. Tento liek môže spôsobiť zadržiavanie vody v tele (závažnú retenciu tekutín).
- Avapritinib môže spôsobiť **abnormalitu srdcového rytmu**. Váš lekár môže počas vašej liečby avapritinibom vykonať testy na zhodnotenie týchto ťažkostí. Povedzte to svojmu lekárovi, ak počas užívania tohto lieku budete pociťovať závraty, omdliete alebo ak budete mať neobvyklý srdcový rytmus.
- Môžu sa u vás vyskytnúť **závažné žalúdočné a črevné ťažkosti (hnačka, nevoľnosť a vracanie)**. Ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.
- Počas užívania tohto lieku sa u vás môže **zvýšiť citlivosť na slnko**. Je dôležité zakrývať si časti kože vystavené slnečnému žiareniu a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom proti slnečnému žiareniu (sun protection factor, SPF).

Počas užívania avapritinibu váš lekár vás požiada, aby ste absolvovali pravidelné krvné testy. Takisto vám budú pravidelne sledovať telesnú hmotnosť.

Ďalšie informácie nájdete v časti 4.

Deti a dospelí

AYVAKYT sa neskúmal u detí a dospelých mladších ako 18 rokov. Nepodávajte tento liek deťom alebo dospelým mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a AYVAKYT

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. AYVAKYT môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú iné lieky, a niektoré iné lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým účinkuje tento liek.

Skôr ako začnete užívať AYVAKYT, povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z týchto liekov:

Nasledovné lieky môžu zvýšiť účinky avapritinibu a môžu zvýšiť jeho vedľajšie účinky:

- Boceprevir – používa sa na liečbu hepatitídy typu C
- Kobicistát, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Klaritromycín, erytromycín, telitromycín – používajú sa na liečbu bakteriálnych infekcií
- Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používajú sa na liečbu závažných plesňových infekcií
- Konivaptan – používa sa na liečbu nízkych hladín sodíka v krvi (hyponatriémie)

Tieto lieky môžu znižovať účinky avapritinibu:

- Rifampicín – používa sa na liečbu tuberkulózy (TBC) a niektorých iných bakteriálnych infekcií
- Karbamazepín, fenytoín, fosfenytoín, primidón, fenobarbitál – používajú sa na liečbu epilepsie
- Ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) – bylinný liek, ktorý sa používa na depresiu
- Bosentan – používa sa na liečbu vysokého krvného tlaku
- Efavirenz a etravirín – používajú sa na liečbu infekcií vírusom HIV/AIDS
- Modafinil – používa sa na liečbu porúch spánku
- Dabrafenib – používa sa na liečbu niektorých druhov rakoviny
- Nafcilín – používa sa na liečbu niektorých bakteriálnych infekcií
- Dexametazón – používa sa na zmiernenie zápalu

Tento liek môže ovplyvniť účinnosť nasledovných liekov alebo môže zvýšiť ich vedľajšie účinky:

- Alfentanil – používa sa na reguláciu bolesti počas operácií a liečebných zákrokov
- Atazanavir – používa sa na liečbu infekcie vírusom HIV/AIDS
- Midazolam – používa sa na anestéziu, upokojenie alebo na zmiernenie úzkosti
- Simvastatín – používa sa na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- Sirolimus, takrolimus – používajú sa na prevenciu odmietnutia transplantovaného orgánu

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

AYVAKYT a jedlo a nápoje

Počas liečby AYVAKYTOM nepite grapefruitový džús ani nejedzte grapefruity.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Počas liečby týmto liekom sa chráňte pred otehotnením, pretože tento liek by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa. Váš lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania AYVAKYTU v tehotenstve.

Pred začatím liečby týmto liekom váš lekár môže skontrolovať, či nie ste tehotná.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby až do najmenej 6 týždňov po liečbe. Muži s partnerkami, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 2 týždne po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu. Porozprávajte sa so svojím lekárom o účinných metódach antikoncepcie, ktoré môžu byť pre vás vhodné.

Dojčenie

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Nie je známe, či AYVAKYT prechádza do materského mlieka. Nesmiete dojčiť počas liečby týmto liekom a po dobu najmenej 2 týždňov po užití poslednej dávky. Poradte sa so svojím lekárom o najlepšom spôsobe kŕmenia dieťaťa v tom období.

Plodnosť

AYVAKYT môže spôsobiť problémy s plodnosťou u mužov a žien. Ak to pre vás predstavuje problém, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AYVAKYT môže spôsobovať príznaky, ktoré ovplyvňujú schopnosť sústrediť sa a reagovať (pozri časť 4). Preto AYVAKYT môže ovplyvňovať schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Buďte obzvlášť opatrný pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov, ak sa u vás vyskytnú tieto vedľajšie účinky.

AYVAKYT obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v každej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať AYVAKYT

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ktorú silu AYVAKYTU treba užívať

Odporúčaná dávka AYVAKYTU bude závisieť od ochorenia – pozri nižšie.

AYVAKYT je dostupný v tabletoch s rôznou silou. Tieto sily sú 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Váš lekár vám odporučí silu a počet tabliet, ktoré máte užívať:

Liečba GIST

Odporúčaná dávka je 300 mg ústami jedenkrát denne.

Ak máte problémy s pečeňou, lekár vám môže najprv predpísať nižšiu dávku AYVAKYTU.

Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, dočasne prerušiť alebo natrvalo zastaviť liečbu. Nemeňte dávku ani neprestávajte užívať AYVAKYT, pokiaľ vám to nenariadil váš lekár.

Prehltajte tabletu (tablety) AYVAKYTU celú a zapite pohárom vody nalačno. Nejedzte najmenej 2 hodiny pred užitím a najmenej 1 hodinu po užití AYVAKYTU.

Ak po užití dávky AYVAKYTU dôjde k vracaniu, neužite dodatočnú dávku. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Ak užijete viac AYVAKYTU, ako máte

Ak ste omylom užili priveľa tabliet, ihneď sa porozprávajte so svojim lekárom. Možno budete potrebovať lekársku pomoc.

Ak zabudnete užiť AYVAKYT

Ak vynecháte dávku AYVAKYTU, užite ju hneď, ako si na to spomeniete, pokiaľ do najbližšej plánovanej dávky ostáva viac ako 8 hodín. Ďalšiu dávku užite v pravidelnom čase.

Neužívajte dve dávky v priebehu 8 hodín, aby ste nahradili vynechanú dávku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Povedzte ihneď svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytnú ktorýkoľvek z týchto príznakov (pozri tiež časť 2):

- silná bolesť hlavy, ťažkosti s videním, závažná ospalivosť, závažné oslabenie jednej strany tela (prejavy krvácania v mozgu)
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (prejavy účinku na kognitívne funkcie)

Medzi ďalšie vedľajšie účinky môžu patriť

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížená chuť na jedlo
- strata pamäti, zmeny v pamäti alebo zmätenosť (účinky na kognitívne funkcie)
- závrat
- zmena v pociťovaní chuti
- zvýšená tvorba slz
- bolesť brucha
- nevoľnosť, napínanie na vracanie a vracanie
- hnačka
- suchosť postihujúca oči, pery, ústa a kožu
- pálenie záhy
- zmena sfarbenia vlasov
- vyrážka
- opuch (napr. na chodidle, členku, tvári, oku, kĺbe)
- únava
- krvné testy preukazujúce pokles počtu červených krviniek (anémia) a bielych krviniek
- krvné testy preukazujúce zvýšenú záťaž v pečeni a vysoké hladiny bilirubínu, látky produkovanej v pečeni

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- červené alebo bolestivé oko, nejasné videnie
- dehydratácia
- nízka hladina albumínu v krvi
- depresia
- úzkosť
- ťažkosti so zaspávaním (nespavosť)
- krvácanie v mozgu
- znížená citlivosť, znecitlivenie, brnenie alebo zvýšená citlivosť na bolesť v rukách a nohách
- pocit slabosti alebo nezvyčajnej ospalivosti
- porucha reči alebo chraplavý hlas
- porucha pohybov
- bolesť hlavy
- tras
- krvácanie v oku
- zvýšená citlivosť na svetlo
- zvýšený krvný tlak
- dýchavičnosť
- upchatý nos
- kašeľ vrátane kašľa s tvorbou hlienu
- krvácanie v žalúdku alebo črevách
- upchatie nosa
- zvýšený objem tekutiny v bruchu
- zápcha, plynatosť (nadúvanie)
- ťažkosti s prehĺtaním
- bolestivé miesta na ústach, perách alebo jazyku, afta

- zvýšená tvorba slín
- červená alebo svrbivá koža
- zmena sfarbenia kože
- vypadávanie vlasov
- bolesť
- svalové kŕče
- prítomnosť krvi v moči
- horúčka alebo celkové nepríjemné pocity
- zmeny v elektrickej aktivite srdca
- nárast alebo úbytok telesnej hmotnosti
- krvné testy preukazujúce nízke hladiny krvných doštičiek často spojené s ľahkou tvorbou podliatin alebo krvácaním
- krvné testy preukazujúce zmeny v množstve minerálov v krvi
- krvné testy preukazujúce zníženú funkciu obličiek
- krvné testy preukazujúce zvýšený rozpad svalov

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- krvácanie nádoru
- nahromadenie tekutiny v okolí srdca
- krvácanie pečene

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať AYVAKYT

Tento liek uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení fľaše a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete, že fľaša je poškodená alebo že sa s ňou pravdepodobne manipulovalo.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo AYVAKYT obsahuje

- Liečivo je avapritinib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety obsahuje: mikrokryštalickú celulózu, kopovidón, sodnú soľ kroskarmelózy a stearát horečnatý (pozri časť 2 „AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Obal tablety obsahuje: mastenec, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E171).
 - Tlačiarenský atrament obsahuje: 45 % šelak (20 % esterifikovaný) v etanole, žiarivú modrú FCF (E133), oxid titaničitý (E171), čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol.

Ako vyzerá AYVAKYT a obsah balenia

AYVAKYT 300 mg filmom obalené tablety sú oválne, biele tablety s dĺžkou 18 mm a šírkou 9 mm s označením „BLU“ na jednej strane a „300“ na druhej strane vytlačeným modrým atramentom.

AYVAKYT sa dodáva vo fľaši obsahujúcej 30 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje jednu fľašu.

Nádobku s vysušovadlom ponechajte vo fľaši.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

Ελλάδα, Κύπρος

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou.

To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/en>.