

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 25 mg potahované tablety
AYVAKYT 50 mg potahované tablety
AYVAKYT 100 mg potahované tablety
AYVAKYT 200 mg potahované tablety
AYVAKYT 300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

AYVAKYT 25 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.

AYVAKYT 50 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.

AYVAKYT 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.

AYVAKYT 200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.

AYVAKYT 300 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

AYVAKYT 25 mg potahované tablety

Kulatá, bílá potahovaná tableta o průměru 5 mm s vyraženým „BLU“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

AYVAKYT 50 mg potahované tablety

Kulatá, bílá potahovaná tableta o průměru 6 mm s vyraženým „BLU“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

AYVAKYT 100 mg potahované tablety

Kulatá, bílá potahovaná tableta o průměru 9 mm s modrým potiskem „BLU“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

AYVAKYT 200 mg potahované tablety

Oválná, bílá potahovaná tableta o délce 16 mm a šířce 8 mm s modrým potiskem „BLU“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

AYVAKYT 300 mg potahované tablety

Oválná, bílá potahovaná tableta o délce 18 mm a šířce 9 mm s modrým potiskem „BLU“ na jedné straně a „300“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Neresekovatelný nebo metastatazující gastrointestinální stromální tumor (*gastrointestinal stromal tumour, GIST*)

Přípravek AYVAKYT je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím gastrointestinálním stromálním tumorem (GIST) s přítomností mutace v genech receptoru pro destičkový růstový faktor alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA*) D842V.

Pokročilá systémová mastocytóza (*advanced systemic mastocytosis, AdvSM*)

Přípravek AYVAKYT je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s agresivní systémovou mastocytózou (*aggressive systemic mastocytosis, ASM*), systémovou mastocytózou s přidruženým hematologickým novotvarem (*systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm, SM-AHN*) nebo mastocytární leukémií (*mast cell leukaemia, MCL*) po nejméně jedné systémové léčbě.

Indolentní systémová mastocytóza (*indolent systemic mastocytosis, ISM*)

Přípravek AYVAKYT je indikován k léčbě dospělých pacientů s indolentní systémovou mastocytózou (ISM) se středně těžkými až těžkými symptomy, které nejsou dostatečně kontrolovány symptomatickou léčbou (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahajovat lékař se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou stavů, u kterých je avapritinib indikován (viz bod 4.1).

Dávkování

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Při GIST je doporučená počáteční dávka avapritinibu 300 mg perorálně jednou denně nalačno (viz Způsob podání). Léčba má pokračovat do progresu onemocnění nebo vzniku nepřijatelné toxicity.

Výběr pacientů vhodných k léčbě neresekovatelného nebo metastazujícího GIST s přítomností mutace PDGFRA D842V má vycházet z validovaného způsobu vyšetření.

Avapritinib se nemá podávat souběžně se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A. Pokud se nelze souběžně léčit středně silnými inhibitory CYP3A vyhnout, počáteční dávka avapritinibu se musí snížit z 300 mg na 100 mg perorálně jednou denně (viz bod 4.5).

Pokročilá systémová mastocytóza

Při AdvSM je doporučená počáteční dávka avapritinibu 200 mg perorálně jednou denně nalačno, (viz Způsob podání). Tato dávka 200 mg jednou denně je také maximální doporučená denní dávka, která se

u pacientů s AdvSM nesmí překročit. Léčba má pokračovat, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Léčba avapritinibem se nedoporučuje u pacientů s počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ (viz tabulka 2 a bod 4.4).

Avapritinib se nemá podávat souběžně se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A. Pokud se nelze souběžně léčit středně silnými inhibitory CYP3A vyhnout, počáteční dávka avapritinibu se musí snížit z 200 mg na 50 mg perorálně jednou denně (viz bod 4.5).

Indolentní systémová mastocytóza

Při ISM je doporučená dávka avapritinibu 25 mg perorálně jednou denně nalačno (viz Způsob podání). Tato dávka 25 mg jednou denně je zároveň maximální doporučenou dávkou, která nesmí být u pacientů s ISM překročena. Léčba ISM má pokračovat, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nepřijatelné toxicitě.

Je třeba se vyhnout souběžnému podání avapritinibu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz bod 4.5).

Úpravy dávky z důvodu nežádoucích účinků

Ke zvládnutí nežádoucích účinků lze bez ohledu na indikaci zvážit přerušení léčby se snížením nebo bez snížení dávky v závislosti na závažnosti těchto účinků a klinických projevech.

Dávka se má upravit dle doporučení na základě bezpečnosti a snášenlivosti.

U pacientů s GIST, AdvSM nebo ISM se z důvodu nežádoucích účinků doporučují snížení a úpravy dávky, které jsou uvedeny v tabulkách 1 a 2.

Tabulka 1. Doporučená snížení dávky přípravku AYVAKYT z důvodu nežádoucích účinků

Snížení dávky	GIST (počáteční dávka 300 mg)	AdvSM (počáteční dávka 200 mg)	ISM (počáteční dávka 25 mg)*
První	200 mg jednou denně	100 mg jednou denně	25 mg jednou za dva dny
Druhé	100 mg jednou denně	50 mg jednou denně	-
Třetí	-	25 mg jednou denně	-

* Pacienti s ISM, jejichž stav vyžaduje snížení dávky pod 25 mg jednou za dva dny, musí léčbu přerušit.

Tabulka 2. Doporučené úpravy dávky přípravku AYVAKYT z důvodu nežádoucích účinků

Nežádoucí účinek	Závažnost*	Úprava dávky
Pacienti s GIST, AdvSM nebo ISM		
Intrakraniální krvácení (viz bod 4.4)	Všechny stupně	Trvalé vysazení přípravku AYVAKYT.
Kognitivní účinky** (viz bod 4.4)	1. stupeň	Pokračování ve stejné dávce, snížení dávky nebo přerušení až do zlepšení na výchozí hodnoty nebo do vymizení. Obnovení léčby při stejné nebo snížené dávce.
	2. stupeň nebo 3. stupeň	Přerušení léčby až do zlepšení na výchozí hodnoty, 1. stupeň nebo do vymizení. Obnovení ve stejné nebo snížené dávce.

	4. stupeň	Trvalé vysazení přípravku AYVAKYT.
Jiné nežádoucí účinky (viz také bod 4.4 a bod 4.8)	3. stupeň nebo 4. stupeň	Přerušeni léčby až do zlepšení na 2. nebo nižší stupeň. Obnovení ve stejné nebo snížené dávce, je-li to vhodné.
Pacienti s AdvSM		
Trombocytopenie (viz bod 4.4)	Méně než $50 \times 10^9/l$	Přerušeni podávání dávek, dokud počet trombocytů nestoupne na $\geq 50 \times 10^9/l$, poté pokračování ve snížené dávce (viz tabulka 1). Pokud počet trombocytů nestoupne zpět nad $50 \times 10^9/l$, zvážení opatření na podporu zvýšení tvorby trombocytů.

* Stupně závažnosti nežádoucích účinků byly stanoveny podle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) amerického Národního onkologického institutu (*National Cancer Institute, NCI*), verze 4.03 a 5.0.

** Nežádoucí účinky s dopadem na aktivity denního života (*Activities of Daily Living, ADL*) pro 2. nebo vyšší stupeň nežádoucích účinků.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky avapritinibu, pacient má užít náhradu za vynechanou dávku, pokud k další plánované dávce nemá dojít během 8 hodin (viz Způsob podání). Pokud nebyla dávka užita alespoň 8 hodin před další dávkou, pak musí být dávka vynechána a pacient má pokračovat v léčbě užitím další plánované dávky.

Pokud dojde po užití dávky avapritinibu ke zvracení, pacient ji nesmí nahrazovat užitím dodatečné dávky, ale má pokračovat užitím další plánované dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších není doporučována žádná úprava dávky (viz bod 5.2). Klinické údaje u pacientů s ISM starších 75 let jsou omezené (viz bod 5.1).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin do horní hranice normy [*upper limit of normal, ULN*] a hladina aspartátaminotransferázy (AST) > ULN nebo celkový bilirubin vyšší než 1 až 1,5násobek ULN a libovolná hladina AST) a středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až 3násobek ULN a jakákoli hladina AST) nejsou doporučovány žádné úpravy dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) se doporučuje upravit počáteční dávku avapritinibu. Počáteční dávka avapritinibu se má u pacientů s GIST snížit z 300 mg na 200 mg perorálně jednou denně, u pacientů s AdvSM z 200 mg na 100 mg perorálně jednou denně a u pacientů s ISM z 25 mg perorálně jednou denně na 25 mg perorálně každý druhý den (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [Clcr] 30-89 ml/min podle odhadu s použitím Cockcroftovy-Gaultovy metody) nejsou doporučovány žádné úpravy dávky. Avapritinib nebyl doposud zkoumán u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Clcr 15-29 ml/min) nebo terminálním stadiem poruchy funkce ledvin (Clcr < 15 ml/min), a proto použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin nelze doporučit (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku AYVAKYT u dětí ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek AYVAKYT je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí užívat nalačno nejméně 1 hodinu před jídlem nebo nejméně 2 hodiny po jídle (viz bod 5.2).

Pacienti musí tablety polykat vcelku a zapít sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Krvácení

S avapritinibem se pojí zvýšený výskyt krvácivých nežádoucích příhod, včetně závažných a velmi závažných nežádoucích příhod, jako je gastrointestinální krvácení a intrakraniální krvácení u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST a AdvSM. Během léčby pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST avapritinibem byly nejčastěji hlášenými hemoragickými nežádoucími příhodami gastrointestinální hemoragické příhody, přičemž u pacientů s GIST došlo také k jaternímu a nádorovému krvácení (viz bod 4.8).

Rutiní sledování hemoragických nežádoucích příhod u pacientů s GIST nebo AdvSM musí zahrnovat fyzikální vyšetření. U pacientů s GIST nebo AdvSM se musí sledovat kompletní krevní obraz, vč. počtu trombocytů, a parametry koagulace, zejména u pacientů s predispozicí ke krvácení a u pacientů léčených antikoagulancii (např. warfarinem a fenprokumonem) nebo jinými souběžně podávanými léčivými přípravky, které zvyšují riziko krvácení.

Intrakraniální krvácení

Byly hlášeny nežádoucí účinky v podobě intrakraniálního krvácení u pacientů s GIST nebo AdvSM, kteří užívali avapritinib.

Před zahájením léčby avapritinibem v jakékoli dávce je třeba pečlivě zvážit riziko intrakraniálního krvácení u pacientů s možným zvýšeným rizikem včetně pacientů s cévním aneurysmatem, intrakraniálním krvácením nebo cerebrovaskulární příhodou během předchozího roku v anamnéze, a při souběžném užívání antikoagulancií anebo trombocytopenii.

Pacienti, u nichž se objeví klinicky významné neurologické symptomy (např. silná bolest hlavy, poruchy vidění, somnolence a/nebo fokální slabost) během léčby avapritinibem, musí přerušit užívání avapritinibu a ihned informovat svého lékaře. Podle závažnosti a klinických projevů je možné dle uvážení lékaře provést zobrazovací vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) nebo počítačovou tomografií (CT).

U pacientů s pozorovaným intrakraniálním krvácením během léčby avapritinibem v jakékoli indikaci, bez ohledu na stupeň závažnosti, se avapritinib musí trvale vysadit (viz bod 4.2).

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky v podobě intrakraniálního krvácení u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST, kteří užívali avapritinib (viz bod 4.8). Přesný mechanismus není znám.

Pro užívání avapritinibu u pacientů s mozkovými metastázami nejsou dostupné žádné zkušenosti z klinických studií.

Pokročilá systémová mastocytóza

U pacientů s AdvSM užívajících avapritinib byly hlášeny závažné nežádoucí účinky v podobě intrakraniálního krvácení (viz bod 4.8). Přesný mechanismus není znám. Incidence intrakraniálního krvácení byla vyšší u pacientů s počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ a u pacientů s počáteční dávkou ≥ 300 mg.

Vzhledem k výše uvedenému je před zahájením léčby nutné stanovit počet trombocytů. Avapritinib se nedoporučuje u pacientů s počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$. Po zahájení léčby musí být počet trombocytů stanovován každé 2 týdny po dobu prvních 8 týdnů bez ohledu na výchozí počet trombocytů. Po 8 týdnech léčby sledujte počet trombocytů každé 2 týdny (nebo častěji podle klinické indikace), pokud jsou hodnoty nižší než $75 \times 10^9/l$, každé 4 týdny, pokud jsou hodnoty mezi 75 a $100 \times 10^9/l$, a podle klinické indikace, pokud jsou hodnoty vyšší než $100 \times 10^9/l$.

Počet trombocytů upravte na $< 50 \times 10^9/l$ dočasným přerušением podávání avapritinibu. Může být nezbytná podpora tvorby trombocytů a je třeba dodržovat doporučenou úpravu dávky podle tabulky 2 (viz bod 4.2). Trombocytopenie byla v klinických studiích obecně reverzibilní po snížení nebo přerušení podávání avapritinibu. Maximální dávka pro pacienty s AdvSM nesmí překročit 200 mg jednou denně.

Kognitivní účinky

U pacientů, kteří užívají avapritinib, se mohou vyskytnout kognitivní účinky, například poruchy paměti, kognitivní poruchy, zmatenost a encefalopatie (viz bod 4.8). Mechanismus kognitivních účinků není znám.

Doporučuje se klinicky sledovat pacienty s GIST nebo AdvSM s ohledem na symptomy kognitivních příhod, jako je nová nebo zvýšená zapomnětlivost, zmatenost nebo problémy s kognitivními funkcemi. Pacienti s GIST nebo AdvSM musí ihned informovat svého lékaře v případě výskytu nových nebo zhoršujících se kognitivních symptomů.

U pacientů s GIST nebo AdvSM s pozorovanými kognitivními účinky v souvislosti s léčbou avapritinibem se musí dodržovat doporučené úpravy dávky podle tabulky 2 (viz bod 4.2). V klinických studiích provedených u pacientů s GIST a AdvSM vedlo snížení dávky nebo přerušení léčby ke zlepšení kognitivních účinků stupně ≥ 2 v porovnání se situací bez přijetí jakýchkoliv kroků.

U pacientů s ISM mohou být kognitivní účinky jedním ze symptomů onemocnění. Pacienti s ISM musí informovat svého lékaře, pokud se u nich objeví nové nebo zhoršující se kognitivní symptomy.

Retence tekutin

U pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST byly při užívání avapritinibu hlášeny případy retence tekutin včetně závažných případů lokalizovaného edému (faciální, periorbitální, periferní edém a/nebo pleurální výpotek) nebo generalizované edémy s kategorií frekvence přinejmenším časté. Jiné lokalizované edémy (laryngeální edém a/nebo perikardiální výpotek) byly hlášeny jako méně časté (viz bod 4.8).

U pacientů s AdvSM byl pozorován lokalizovaný (faciální, periorbitální, periferní, plicní edém, perikardiální a/nebo pleurální výpotek) nebo generalizovaný edém a ascites s kategorií frekvence přinejmenším časté (viz bod 4.8). Jiné lokalizované edémy (laryngeální edém) byly hlášeny méně často.

Proto se doporučuje vyšetřování pacientů s GIST nebo AdvSM s ohledem na tyto nežádoucí účinky, včetně pravidelného posouzení tělesné hmotnosti a respiračních symptomů. Musí se pečlivě vyšetřit nečekané rychlé zvýšení tělesné hmotnosti nebo respirační symptomy indikující retenci tekutin

a zahájit vhodná podpůrná péče a terapeutická opatření, např. podávání diuretik. U pacientů s GIST nebo AdvSM s ascitem se doporučuje zhodnotit etiologii ascitu.

U pacientů s ISM byly hlášeny lokalizované (periferní, faciální) edémy s kategorií četnosti přinejmenším časté (viz bod 4.8).

Prodloužení intervalu QT

U pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST a AdvSM léčených avapritinibem bylo v klinických studiích zaznamenáno prodloužení intervalu QT (viz body 4.8 a 5.1). Prodloužení QT intervalu může vyvolat zvýšené riziko ventrikulárních arytmií včetně torsade des pointes.

Avapritinib má být používán s opatrností u pacientů s GIST nebo AdvSM se známým prodloužením QT intervalu nebo s rizikem prodloužení QT intervalu (např. v důsledku souběžně užívaných léčivých přípravků, již existujícího onemocnění srdce a/nebo v důsledku poruch elektrolytů). Z důvodu zvýšeného rizika nežádoucích účinků včetně prodloužení intervalu QT a souvisejících arytmií se musí zamezit souběžnému podávání silných nebo středně silných inhibitorů CYP3A4 (viz bod 4.5). Jestliže nelze předejít podávání středně silných inhibitorů CYP3A4, instrukce k úpravě dávky viz bod 4.2.

U pacientů s GIST nebo AdvSM je třeba zvážit vyšetření intervalu QT pomocí elektrokardiogramu (EKG), pokud se avapritinib užívá souběžně s léčivými přípravky, které mohou interval QT prodlužovat.

U pacientů s ISM je třeba zvážit vyšetření intervalu QT pomocí EKG, zejména u pacientů se souběžnými faktory, které by mohly interval QT prodloužit (např. věk, již existující poruchy srdečního rytmu atd.).

Gastrointestinální poruchy

Nejčastěji hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST a AdvSM byly průjem, nauzea a zvracení (viz bod 4.8). Pacienti s GIST nebo AdvSM s průjemem, nauzeou a zvracením mají podstoupit vyšetření, aby se vyloučila etiologie související s onemocněním. Podpůrná péče v případě gastrointestinálních nežádoucích účinků, které vyžadují léčbu, může zahrnovat léčivé přípravky s antiemetickými, antidiarhoickými nebo antacidními vlastnostmi.

U pacientů s GIST nebo AdvSM s gastrointestinálními nežádoucími účinky musí být pečlivě monitorován stav hydratace a poskytnuta léčba podle standardní klinické praxe.

Laboratorní vyšetření

Léčba avapritinibem u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST a AdvSM je spojována s anemií, neutropenií a/nebo trombocytopenií. Během léčby pacientů s GIST nebo AdvSM avapritinibem se musí pravidelně provádět kompletní vyšetření krevního obrazu. Viz také část Intrakraniální krvácení výše v tomto bodu a v bodu 4.8.

Léčba avapritinibem u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST a AdvSM je spojována se zvýšenými hladinami bilirubinu a jaterních aminotransferáz (viz bod 4.8). U pacientů s GIST nebo AdvSM, kteří užívají avapritinib, je třeba pravidelně sledovat funkce jater (hladiny aminotransferáz a bilirubinu).

Inhibitory a induktory CYP3A4

Je nutné vyhnout se souběžnému podávání se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A, protože může dojít ke zvýšení koncentrace avapritinibu v plazmě (viz body 4.2 a 4.5).

Je nutné vyhnout se souběžnému podávání se silnými nebo středně silnými induktory CYP3A, protože může dojít ke snížení koncentrace avapritinibu v plazmě (viz bod 4.5).

Fotosenzitivní reakce

Musí se zamezit expozici přímému slunečnímu záření nebo ji minimalizovat kvůli riziku fototoxicity související s podáváním avapritinibu. Pacienti musí být poučeni, aby používali opatření, jako je ochranný oděv a opalovací krém s vysokým faktorem ochrany proti slunečnímu záření (SPF).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou ovlivnit avapritinib

Silné a středně silné inhibitory CYP3A

Souběžné podávání avapritinibu se silným inhibitorem CYP3A zvýšilo plazmatické koncentrace avapritinibu a může vést k zesílení nežádoucích účinků. Při souběžném podání itraconazolu (200 mg dvakrát denně 1. den, a poté 200 mg jednou denně po dobu 13 dnů) s jedinou dávkou 200 mg avapritinibu 4. den došlo u zdravých subjektů ke zvýšení C_{max} avapritinibu 1,4krát a AUC_{0-inf} 4,2krát ve srovnání s dávkou 200 mg avapritinibu podanou samostatně.

Souběžnému používání avapritinibu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (např. antimykotiky, včetně ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu; některými makrolidy jako erythromycin, klarithromycin a telithromycin; léčivými látkami k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency / syndromu získané imunitní nedostatečnosti [HIV/AIDS], např. kobicistatem, indinavirem, lopinavirem, nelfinavirem, ritonavirem a sachinavirem; a také konivaptanem k léčbě hyponatremie a boceprevirem k léčbě hepatitidy), včetně grapefruitu nebo grepové šťávy, je třeba se vyhnout. Pokud se nelze vyhnout souběžné léčbě se středně silným inhibitorem CYP3A, počáteční dávka avapritinibu má být u pacientů s GIST snížena ze 300 mg na 100 mg perorálně jednou denně a u pacientů s AdvSM z 200 mg na 50 mg perorálně jednou denně. U pacientů s ISM je třeba se vyhnout souběžnému užívání avapritinibu se silnými nebo středně silnými inhibitory CYP3A (viz body 4.2 a 4.4).

Silné a středně silné induktory CYP3A

Souběžné podávání avapritinibu se silným induktorem CYP3A snížilo plazmatické koncentrace avapritinibu a může vést k nižší účinnosti avapritinibu. Při souběžném podání rifampicinu (600 mg jednou denně po dobu 18 dnů) s jedinou dávkou 400 mg avapritinibu 9. den došlo u zdravých subjektů ke snížení C_{max} avapritinibu o 74 % a AUC_{0-inf} o 92 % ve srovnání s dávkou 400 mg avapritinibu podanou samostatně.

Souběžnému podávání avapritinibu se silnými a středně silnými induktory CYP3A (např. dexamethasonem, fenytoinem, karbamazepinem, rifampicinem, fenobarbitalem, fosfenytoinem, primidonem, bosentanem, efavirenzem, etravirinem, modafinilem, dabrafenibem, nafcilinem nebo *Hypericum perforatum* (třezalkou tečkovanou)) je třeba se vyhnout.

Vliv avapritinibu na jiné léčivé látky

Studie *in vitro* prokázaly, že avapritinib je přímý inhibitor CYP3A a časově závislý inhibitor CYP3A. Proto avapritinib může mít potenciál zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků, jež jsou substráty CYP3A.

Studie *in vitro* prokázaly, že avapritinib je induktor CYP3A. Proto avapritinib může mít potenciál snižovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných léčivých přípravků, které jsou substráty CYP3A.

Při souběžném podávání avapritinibu se substráty CYP3A s úzkým terapeutickým indexem se musí postupovat opatrně, protože může dojít ke změně jejich plazmatických koncentrací.

Avapritinib je inhibitor P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K a BSEP *in vitro*. Proto avapritinib má potenciál měnit koncentrace souběžně podávaných substrátů těchto transportérů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce pro muže a ženy

Ženy ve fertilním věku musí být informovány, že avapritinib může způsobit poškození plodu (viz bod 5.3).

U žen ve fertilním věku se musí před zahájením léčby přípravkem AYVAKYT vyloučit těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby a ještě 6 týdnů po podání poslední dávky přípravku AYVAKYT používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami ve fertilním věku musí během léčby a 2 týdny po poslední dávce přípravku AYVAKYT používat účinnou antikoncepci.

Pacientky musí být poučeny, aby ihned kontaktovaly svého lékaře, pokud otěhotní nebo pokud existuje podezření na těhotenství během užívání přípravku AYVAKYT.

Těhotenství

Údaje o podávání avapritinibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku AYVAKYT se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Pokud se přípravek AYVAKYT užívá během těhotenství nebo pokud během užívání přípravku AYVAKYT pacientka otěhotní, je nutno pacientku poučit o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se avapritinib/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit.

Kojení je nutné přerušit během léčby přípravkem AYVAKYT a ještě po dobu 2 týdnů po poslední dávce.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku AYVAKYT na fertilitu u člověka. Na základě neklinických nálezů u zvířat však může být při léčbě avapritinibem ohrožena fertilita samců a samic (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AYVAKYT může vyvolat nežádoucí účinky, jako jsou kognitivní účinky, které mohou mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pacienti musí být poučeni o potenciálních nežádoucích účincích, které ovlivňují schopnost koncentrace a reakce. Pacienti, u kterých se vyskytnou tyto nežádoucí účinky, musí dbát zvláštní opatrnosti při řízení vozidla nebo obsluhování strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní databáze zahrnuje celkem 585 pacientů s GIST (všechny dávky), z toho byl 550 pacientům podáván avapritinib v počáteční dávce 300 mg nebo 400 mg, 193 pacientů zařazených do studií AdvSM (všechny dávky), z toho byl 126 pacientům podáván avapritinib v počáteční dávce 200 mg, a 246 pacientů s ISM (dávky 25 mg – 100 mg), z toho 141 pacientů dostávalo avapritinib v doporučené dávce 25 mg v části 2, pivotní části studie PIONEER (viz bod 5.1).

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně během léčby avapritinibem v počáteční dávce 300 mg nebo 400 mg byly nauzea (45 %), únava (40 %), anemie (39 %), periorbitální edém (33 %), otok obličeje (27 %), hyperbilirubinemie (28 %), průjem (26 %), zvracení (24 %), periferní edém (23 %), zvýšené slzení (22 %), snížená chuť k jídlu (21 %) a poruchy paměti (20 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 23 % pacientů užívajících avapritinib. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky během léčby avapritinibem byly anemie (6 %) a pleurální výpotek (1 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby, byly únava, encefalopatie a intrakraniální krvácení (každý z nich < 1 %). Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky, zahrnovaly anemii, únavu, snížení počtu neutrofilů, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, poruchy paměti, kognitivní poruchy, periorbitální edém, nauzeu a otok obličeje.

Pokročilá systémová mastocytóza

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoli stupně během léčby avapritinibem v počáteční dávce 200 mg byly periorbitální edém (38 %), trombocytopenie (37 %), periferní edém (33 %) a anemie (22 %).

Závažné nežádoucí účinky se vyskytly u 12 % pacientů užívajících avapritinib. Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky během léčby avapritinibem byly subdurální hematom (2 %), anemie (2 %) a krvácení (2 %).

U pacientů s AdvSM léčených 200 mg mělo 7,1 % nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby. U dvou pacientů (1,6 %) došlo k subdurálnímu hematomu. Kognitivní poruchy, depresivní nálada, průjem, porucha pozornosti, snížená hladina hemoglobinu, změny barvy vlasů, snížení libida, nauzea, neutropenie, předčasná menopauza a trombocytopenie nastaly u jednoho pacienta (každý z účinků 0,8 %). Nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávky, zahrnovaly trombocytopenii, neutropenii, periorbitální edém, kognitivní poruchu, periferní edém, snížení počtu trombocytů, snížení počtu neutrofilů, anemii, astenii, únavu, artralgiu, zvýšenou alkalickou fosfatázu v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi a snížení počtu leukocytů.

Indolentní systémová mastocytóza

V části 2 studie PIONEER byl nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě avapritinibem v doporučené dávce 25 mg periferní edém (12 %). Celkově byla většina hlášených nežádoucích účinků v podobě edému stupně 1 (94 % u periferního edému, 90 % u faciálního edému); žádný nebyl stupně ≥ 3 ani nevedl k přerušení léčby.

U 141 pacientů, kteří dostávali avapritinib v doporučené dávce 25 mg v části 2 studie PIONEER, se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky ani fatální nežádoucí účinky. K přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u < 1 % pacientů, kterým byl podáván avapritinib.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u ≥ 1 % pacientů s GIST jsou uvedeny níže (tabulka 3) podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence, vyjma nežádoucích účinků uvedených v bodu 4.4, které jsou zahrnuty bez ohledu na frekvenci. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u ≥ 3 % pacientů s AdvSM jsou uvedeny níže (tabulka 4). U pacientů s ISM jsou v tabulce 5 uvedeny nežádoucí účinky hlášené v části 2 studie PIONEER u ≥ 5 % pacientů.

Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Tabulka 3. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST léčených avapritinibem

Třídy orgánových systémů / frekvence	Nežádoucí účinky	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %
Infekce a infestace			
Časté	Konjunktivitida	2,0	-
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)			
Méně časté	Nádorové krvácení	0,2	0,2
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	Anemie	39,6	20,4
	Snížený počet leukocytů	14,0	3,1
	Snížený počet neutrofilů	15,8	8,9
Časté	Trombocytopenie	8,4	0,9
	Snížený počet lymfocytů	4,7	2,2
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	Snížená chuť k jídlu	21,1	0,5
Časté	Hypofosfatemie	8,9	2,5
	Hypokalemie	6,0	0,9
	Hypomagnesemie	3,8	0,4
	Hyponatremie	1,3	0,7
	Dehydratace	1,8	0,5
	Hypalbuminemie	2,4	-
	Hypokalcemie	2,2	0,4
Psychiatrické poruchy			
Časté	Zmatenost	4,7	0,5
	Deprese	4,2	0,4
	Úzkost	1,8	-
	Insomnie	3,8	-
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	Poruchy paměti	22,7	0,9
	Kognitivní porucha	11,8	0,9
	Závrať	10,5	0,2
	Porucha chuti	12,7	-
Časté	Intrakraniální krvácení ¹	1,6	1,1
	Mentální poruchy ²	5,6	0,7
	Periferní neuropatie	8,5	0,4
	Somnolence	1,8	-
	Afázie	1,8	-

Třídy orgánových systémů / frekvence	Nežádoucí účinky	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %
	Hypokineze	1,3	0,2
	Bolest hlavy	8,0	0,2
	Porucha rovnováhy	1,6	-
	Porucha řeči	4,5	-
	Třes	2,2	0,2
Méně časté	Encefalopatie	0,9	0,5
Poruchy oka			
Velmi časté	Zvýšené slzení	22,2	-
Časté	Krvácení oka ³	1,1	-
	Rozmazané vidění	2,9	-
	Hemoragie spojivky	2,4	-
	Fotofobie	1,6	-
Poruchy ucha a labyrintu			
Časté	Vertigo	2,4	-
Srdeční poruchy			
Méně časté	Perikardiální výpotek	0,9	0,2
Cévní poruchy			
Časté	Hypertenze	3,3	1,1
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Časté	Pleurální výpotek	6,0	0,9
	Dyspnoe	6,0	0,7
	Nazální kongesce	1,5	-
	Kašel	2,2	-
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	Bolest břicha	10,9	1,1
	Zvracení	24,2	0,7
	Průjem	26,4	2,7
	Nauzea	45,1	1,5
	Suchost	10,9	0,2
	Gastroezofageální refluxní onemocnění	12,9	0,5
Časté	Gastrointestinální krvácení ⁴	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Zácpa	5,8	-
	Dysfagie	2,4	0,4
	Stomatitida	2,4	-
	Flatulence	1,6	-
	Hypersekrece slin	1,5	-
Poruchy jater a žlučových cest			
Velmi časté	Hyperbilirubinemie	27,5	5,8
Méně časté	Jaterní krvácení	0,2	0,2
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Velmi časté	Změny barvy vlasů	15,3	0,2
	Vyrážka	12,7	1,6
Časté	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie	1,3	-
	Fotosenzitivní reakce	1,1	-
	Hypopigmentace kůže	1,1	-
	Svědění	2,9	-
	Alopecie	9,6	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Časté	Myalgie	2,0	-
	Artralgie	1,8	-
	Bolest zad	1,1	-

Třídy orgánových systémů / frekvence	Nežádoucí účinky	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %
	Svalové spasmy	1,6	-
Poruchy ledvin a močových cest			
Časté	Akutní poškození ledvin	2,0	0,9
	Zvýšená hladina kreatininu v krvi	4,4	-
	Hematurie	1,1	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	Edém ⁵	70,2	4,7
	Únava	39,6	5,3
Časté	Astenie	7,8	1,6
	Pyrexie	1,8	0,2
	Malátnost	2,5	0,2
	Pocit chladu	2,9	-
Vyšetření			
Velmi časté	Zvýšená hladina aminotransferáz	12,4	0,9
Časté	Prodloužený interval QT na elektrokardiogramu	2,0	0,2
	Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi	3,3	0,4
	Snížení tělesné hmotnosti	7,5	0,2
	Zvýšení tělesné hmotnosti	4,7	-
	Zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi	1,3	-

¹ Intrakraniální krvácení (včetně cerebrálního krvácení, intrakraniálního krvácení, subdurálního hematomu, cerebrálního hematomu)

² Duševní porucha (včetně poruch pozornosti, duševní poruchy, změn duševního stavu, demence)

³ Oční krvácení (včetně hemoragie oka, retinální hemoragie, hemoragie sklivce)

⁴ Gastrointestinální krvácení (včetně gastrické hemoragie, gastrointestinální hemoragie, hemoragie horní části trávicího traktu, rektální hemoragie, meleny)

⁵ Edém (včetně periorbitálního edému, periferního edému, edému obličeje, edému očního víčka, retence tekutin, generalizovaného edému, orbitálního edému, edému očí, edému, otoků periferních oblastí, konjunktiválního edému, laryngeálního edému, lokalizovaného edému, otoku rtů)

-: nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky stupně ≥ 3

Pokročilá systémová mastocytóza

Tabulka 4. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s pokročilou systémovou mastocytózou léčených dávkou avapritinibu začínající na 200 mg

Třídy orgánových systémů / frekvence	Nežádoucí účinky	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté	Trombocytopenie*	46,8	23,0
	Anemie*	23,0	11,9
	Neutropenie*	21,4	19,0
Časté	Leukopenie*	8,7	2,4
Psychiatrické poruchy			
Časté	Zmatenost	1,6	-
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	Změněná chuť*	15,9	0,8
	Kognitivní porucha	11,9	1,6
Časté	Bolest hlavy	7,9	-
	Poruchy paměti*	5,6	-
	Závrať	5,6	-
	Periferní neuropatie ¹	4,8	-

Třídy orgánových systémů / frekvence	Nežádoucí účinky	Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %
	Intrakraniální krvácení ²	2,4	0,8
Poruchy oka			
Časté	Zvýšená tvorba slz	6,3	-
Srdeční poruchy			
Méně časté	Perikardiální výpotek	0,8	-
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Časté	Epistaxe	5,6	-
	Pleurální výpotek	2,4	-
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	Průjem	14,3	1,6
	Nauzea	12,7	-
Časté	Zvracení*	8,7	0,8
	Gastroezofageální refluxní choroba*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Suchost*	4,0	-
	Zácpa	3,2	-
	Bolest břicha*	3,2	-
	Gastrointestinální krvácení ³	2,4	1,6
Poruchy jater a žlučových cest			
Časté	Hyperbilirubinemie*	7,9	0,8
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Velmi časté	Změna barvy vlasů	15,1	-
Časté	Vyrážka*	7,9	0,8
	Alopecie	7,1	-
Méně časté	Fotosenzitivní reakce	0,8	-
Poruchy ledvin a močových cest			
Méně časté	Akutní poškození ledvin*	0,8	-
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Časté	Artralgie	4,8	0,8
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	Edém ⁴	69,8	4,8
	Únava*	18,3	2,4
Časté	Bolest	3,2	-
Vyšetření			
Časté	Zvýšení tělesné hmotnosti	6,3	-
	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi	4,8	1,6
	Zvýšená hladina aminotransferáz*	4,8	-
	Prodloužený QT interval na EKG	1,6	0,8
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Časté	Kontuze	3,2	-

¹ Periferní neuropatie (včetně parestzie, periferní neuropatie, hypestezie)

² Intrakraniální krvácení (včetně intrakraniálního krvácení, subdurálního hematomu)

³ Gastrointestinální krvácení (včetně gastrické hemoragie, gastrointestinální hemoragie, meleny)

⁴ Edém (včetně periorbitálního edému, periferního edému, edému obličeje, edému očního víčka, retence tekutin, generalizovaného edému, edému, periferního edému, otoku obličeje, otoku očí, konjunktiválního edému, laryngeálního edému, lokalizovaného edému)

* Zahnuje sdružené termíny představující podobné zdravotní koncepty

-: nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky

Tabulka 5. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích u pacientů s indolentní systémovou mastocytózou

Třída orgánových systémů / kategorie frekvence	Nežádoucí účinky	Avapritinib (25 mg jednou denně) + nejlepší podpůrná péče Všechny stupně %	Stupně ≥ 3 %
Psychiatrické poruchy			
Časté	Insomnie	5,7	-
Cévní poruchy			
Časté	Zčervenání	9,2	1,4
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Časté	Fotosenzitivní reakce	2,8	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	Periferní edém ¹	12,1	-
Časté	Edém obličeje	7,1	-
Vyšetření			
Časté	Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi	6,4	0,7

¹ Periferní edém (zahrnuje periferní edém a periferní otok)

:- nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky

Popis vybraných nežádoucích účinků

Intrakraniální krvácení

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Intrakraniální krvácení se vyskytlo u 10 (1,7 %) z 585 pacientů s GIST (všechny dávky) a u 9 (1,6 %) z 550 pacientů s GIST, kterým byl podáván avapritinib v počáteční dávce 300 mg nebo 400 mg jednou denně (viz bod 4.4).

Příhody intrakraniálního krvácení (všechny stupně) se objevily v rozmezí od 8 týdnů do 84 týdnů po zahájení podávání avapritinibu, s mediánem doby do začátku příhody 22 týdnů. Medián doby do zlepšení a vymizení byl 25 týdnů u intrakraniálního krvácení stupně ≥ 2 .

Pokročilá systémová mastocytóza

Intrakraniální krvácení se vyskytlo (bez ohledu na příčinnou souvislost) celkem u 4 (3,2 %) ze 126 pacientů s AdvSM, kterým byl podáván avapritinib v počáteční dávce 200 mg jednou denně bez ohledu na počet trombocytů před zahájením léčby. U 3 z těchto 4 pacientů byla příhoda vyhodnocena jako související s avapritinibem (2,4 %). Riziko intrakraniálních hemoragických příhod je vyšší u pacientů s počtem trombocytů $< 50 \times 10^9/l$. K intrakraniálnímu krvácení došlo (bez ohledu na příčinnou souvislost) celkem u 3 (2,5 %) ze 121 pacientů s AdvSM, kteří dostávali počáteční dávku 200 mg jednou denně a měli před zahájením léčby počet trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ (viz bod 4.4). U 2 z těchto 3 pacientů byla příhoda vyhodnocena jako související s avapritinibem (1,7 %). Ze 126 pacientů léčených doporučenou počáteční dávkou 200 mg jednou denně mělo 5 pacientů před zahájením léčby počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, z toho u jednoho pacienta došlo k intrakraniálnímu krvácení.

Případy intrakraniálního krvácení (všech stupňů) se objevily v rozmezí od 12,0 týdnů do 15,0 týdnů po zahájení podávání avapritinibu, s mediánem doby do začátku příhody 12,1 týdně.

V klinických studiích s avapritinibem byl výskyt intrakraniálního krvácení vyšší u pacientů léčených počáteční dávkou ≥ 300 mg jednou denně ve srovnání s pacienty léčenými doporučenou počáteční dávkou 200 mg jednou denně. Z 50 pacientů, kteří užívali počáteční dávku ≥ 300 mg jednou denně prodělalo 8 (16,0 %) (bez ohledu na příčinu) intrakraniální krvácení bez ohledu na počet trombocytů před zahájením léčby. U 6 z 8 pacientů byl účinek vyhodnocen jako související s avapritinibem

(12,0 %). Z těchto 50 pacientů mělo 7 počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$ před zahájením léčby, z toho u 4 pacientů došlo k intrakraniálnímu krvácení, které bylo vyhodnoceno jako související s avapritinibem ve 3 ze 4 případů. U čtyř ze 43 pacientů s počtem trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ před zahájením léčby došlo k intrakraniálnímu krvácení, které bylo vyhodnoceno jako související s avapritinibem ve 3 ze 4 případů.

Fatální příhody intrakraniálního krvácení se vyskytly u méně než 1 % pacientů s AdvSM (všechny dávky).

Maximální dávka pro pacienty s AdvSM nesmí překročit 200 mg jednou denně.

Indolentní systémová mastocytóza

U 141 pacientů s ISM, kteří dostávali 25 mg avapritinibu během 24 týdnů trvání části 2 studie PIONEER, nebylo hlášeno žádné intrakraniální krvácení.

Kognitivní účinky

U pacientů užívajících avapritinib se může objevit široké spektrum kognitivních účinků, které jsou obecně reverzibilní (s intervencí). U pacientů s GIST a AdvSM byly kognitivní účinky řešeny přerušáním a/nebo snížením dávky a ve 2,7 % případů vedly k trvalému ukončení léčby avapritinibem.

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Kognitivní účinky se vyskytly u 194 (33 %) z 585 pacientů s GIST (všechny dávky) a u 182 (33 %) z 550 pacientů s GIST, kterým byl podáván avapritinib při počáteční dávce 300 nebo 400 mg jednou denně (viz bod 4.4). U pacientů, u kterých došlo k příhodě (jakéhokoliv stupně), byl medián doby do začátku příhody 8 týdnů.

Většina kognitivních účinků byla 1. stupně a stupeň ≥ 2 se objevil u 11 % z 550 pacientů. U pacientů, u nichž došlo ke kognitivnímu účinku stupně ≥ 2 (ovlivňujícího aktivity denního života), byl medián doby do zlepšení 15 týdnů.

K poruchám paměti došlo u 20 % pacientů, < 1 % z těchto příhod bylo 3. stupně. Ke kognitivním poruchám došlo u 12 % pacientů, < 1 % z těchto příhod bylo 3. stupně. Ke stavu zmatenosti došlo u 5 % pacientů, < 1 % z těchto příhod bylo 3. stupně. K encefalopatii došlo u < 1 % pacientů, < 1 % z těchto příhod bylo 3. stupně. Závažné nežádoucí účinky ve formě kognitivních účinků byly hlášeny u 9 z 585 (1,5 %) pacientů s GIST (všechny dávky), přičemž 7 z 550 (1,3 %) pacientů bylo pozorováno ve skupině s GIST, která dostávala počáteční dávku 300 nebo 400 mg jednou denně.

Celkově u 1,3 % pacientů bylo nutné trvalé vysazení avapritinibu z důvodu kognitivních účinků.

Kognitivní účinky se vyskytly u 37 % pacientů ve věku ≥ 65 let, kteří dostávali počáteční dávku 300 nebo 400 mg jednou denně.

Pokročilá systémová mastocytóza

Kognitivní účinky se vyskytly u 51 (26 %) ze 193 pacientů s AdvSM (všechny dávky) a u 23 (18 %) ze 126 pacientů s AdvSM, kterým byl podáván avapritinib, při počáteční dávce 200 mg (viz bod 4.4). U pacientů s AdvSM léčených počáteční dávkou 200 mg, u kterých došlo k příhodě (jakéhokoliv stupně), byl medián doby do začátku příhody 12 týdnů (rozsah 0,1 až 108,1 týdne).

Většina kognitivních účinků byla 1. stupně a stupeň ≥ 2 se objevil u 7 % ze 126 pacientů léčených počáteční dávkou 200 mg. U pacientů, u nichž došlo ke kognitivnímu účinku stupně ≥ 2 (ovlivňujícího aktivity denního života), byl medián doby do zlepšení 6 týdnů.

Ke kognitivním poruchám došlo u 12 % pacientů s AdvSM léčených počáteční dávkou 200 mg, porucha paměti nastala u 6 % pacientů a ke stavu zmatenosti došlo u 2 % pacientů. Žádná z těchto příhod nebyla 4. stupně.

Závažné nežádoucí účinky kognitivního charakteru byly hlášeny u 1 ze 193 (< 1 %) pacientů s AdvSM (všechny dávky), žádný nebyl pozorován ve skupině s AdvSM, která dostávala počáteční dávku 200 mg jednou denně.

Celkově u 1,6 % pacientů s AdvSM (všechny dávky) bylo nutné trvalé vysazení avapritinibu z důvodu kognitivních účinků, u 8 % bylo nutné přerušování podávání přípravku a u 9 % bylo nutné snížení jeho dávky.

Kognitivní účinky se vyskytly u 20 % pacientů ve věku ≥ 65 let, kteří dostávali počáteční dávku 200 mg jednou denně.

Indolentní systémová mastocytóza

V části 2 studie PIONEER se kognitivní účinky vyskytly u 2,8 % pacientů s ISM, kteří dostávali 25 mg avapritinibu (viz bod 4.4); všechny kognitivní účinky byly stupně 1 nebo 2. Celkově u žádného z pacientů, kteří dostávali avapritinib v části 2 studie PIONEER, nebylo zapotřebí trvalého ukončení léčby z důvodu kognitivních účinků.

Anafylaktické nežádoucí účinky

Indolentní systémová mastocytóza

Anafylaxe je častým klinickým projevem ISM. V části 2 studie PIONEER měli pacienti, kteří dostávali 25 mg avapritinibu, v průběhu času méně epizod anafylaxe (5 % během cca 8týdenního screeningového období oproti 1 % během části 2).

Starší pacienti

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Ve studiích NAVIGATOR a VOYAGER (n = 550) (viz bod 5.1) bylo 39 % pacientů ve věku 65 let a více a 9 % bylo ve věku 75 let a více. V porovnání s mladšími pacienty (< 65 let) hlásilo více pacientů ve věku ≥ 65 let nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávek (55 % oproti 45 %) a přerušování podávání (18 % oproti 4 %). Typy hlášených nežádoucích účinků byly podobné bez ohledu na věk. Starší pacienti hlásili více nežádoucích účinků 3. nebo vyššího stupně ve srovnání s mladšími pacienty (63 % oproti 50 %).

Pokročilá systémová mastocytóza

Mezi pacienty léčenými dávkou 200 mg ve studiích EXPLORER a PATHFINDER (n = 126) (viz bod 5.1) bylo 63 % pacientů ve věku 65 let a více a 21 % bylo ve věku 75 let a více. V porovnání s mladšími pacienty (< 65 let) hlásilo více pacientů ve věku ≥ 65 let nežádoucí účinky, které vedly ke snížení dávek (62 % oproti 73 %). Podobný poměr pacientů hlásil nežádoucí účinky, které vedly k přerušování podávání (9 % oproti 6 %). Typy hlášených nežádoucích účinků byly podobné bez ohledu na věk. Starší pacienti hlásili více nežádoucích účinků 3. nebo vyššího stupně (63,3 %) ve srovnání s mladšími pacienty (53,2 %).

Indolentní systémová mastocytóza

V části 2 studie PIONEER (n = 141) (viz bod 5.1) bylo 9 (6 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 1 (< 1 %) pacient byl ve věku 75 let nebo starší. Nebyl zařazen žádný pacient starší 84 let. Celkově nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v bezpečnosti mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Zkušenosti s případy předávkování hlášenými v klinických studiích s avapritinibem jsou omezené. Maximální klinicky zkoumaná dávka avapritinibu je 600 mg perorálně jednou denně. Nežádoucí účinky pozorované při této dávce byly v souladu s bezpečnostním profilem pozorovaným při dávce 300 mg nebo 400 mg jednou denně (viz bod 4.8).

Léčba

Pro případ předávkování avapritinibem neexistuje žádné známé antidotum. V případě podezření na předávkování musí být přerušeno podávání avapritinibu a zahájena podpůrná léčba. Vzhledem k velkému distribučnímu objemu avapritinibu a extenzivní vazbě na proteiny není pravděpodobná významná eliminace avapritinibu dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX18.

Mechanismus účinku

Avapritinib je inhibitor kinázy typu 1, který prokázal biochemickou aktivitu *in vitro* u mutací PDGFRA D842V a KIT D816V spojených s rezistencí na imatinib, sunitinib a regorafenib při polovičních maximálních inhibičních koncentracích (IC₅₀) 0,24 nM a 0,27 nM pro uvedené mutace a má vyšší potenciál proti klinicky relevantním mutacím v 11. exonu KIT, 11./17. exonu KIT a 17. exonu KIT než proti enzymu divokého typu u KIT.

V buněčných testech avapritinib inhiboval autofosforylaci KIT D816V a PDGFRA D842V s IC₅₀ 4 nM a 30 nM. V buněčných testech avapritinib inhiboval proliferaci v mutantních buněčných liniích KIT, včetně buněčné linie myšího mastocytomu a buněčné linie lidské mastocytární leukemie. Avapritinib rovněž vykazoval aktivitu inhibující růst v xenograftovém modelu myšího mastocytomu s mutací exonu 17 KIT.

Farmakodynamické účinky

Potenciál prodloužení intervalu QT

Schopnost avapritinibu prodloužit interval QT byla hodnocena u 27 pacientů, kterým byl podáván avapritinib v dávkách 300/400 mg (1,3násobek dávky 300 mg doporučené pro pacienty s GIST, 12násobek až 16násobek dávky 25 mg doporučené pro pacienty s ISM) jednou denně v otevřené, jednoramenné studii u pacientů s GIST. Odhadovaná průměrná změna QTcF oproti výchozímu stavu byla 6,55 ms (90% interval spolehlivosti [CI]: 1,80 až 11,29) při pozorovaném geometrickém průměru C_{max} v ustáleném stavu 899 ng/ml (12,8krát vyšší než geometrický průměr C_{max} avapritinibu v ustáleném stavu při dávce 25 mg jednou denně u pacientů s ISM). Nebyl pozorován žádný účinek na srdeční frekvenci nebo srdeční vedení (intervaly PR, QRS a RR).

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie neresekovatelných nebo metastazujících GIST

Účinnost a bezpečnost avapritinibu byly hodnoceny v multicentrické, jednoramenné, otevřené klinické studii (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Do studie byli zařazeni pacienti s potvrzenou diagnózou GIST a stavem výkonnosti (*performance status*, PS) podle Východní kooperativní skupiny pro onkologii (*Eastern Clinical Oncology Group*, ECOG) o hodnotě 0 až 2 (58 % pacientů se stavem 1 a 3 % pacientů se stavem 2 podle ECOG). Počáteční dávka 300 mg nebo 400 mg jednou denně byla podána celkem 217 pacientům.

Účinnost byla hodnocena na základě celkového výskytu odpovědi (*overall response rate, ORR*) podle kritérií hodnocení odpovědi u solidních nádorů (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours, RECIST*) v1.1 modifikovaných pro pacienty s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST (mRECIST v1.1) a délky trvání odpovědi (*duration of response, DOR*) zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (*Blinded Independent Central Review, BICR*).

Dále celkem 239 pacientů bylo léčeno avapritinibem s relevantní počáteční dávkou v probíhající otevřené randomizované klinické studii fáze 3 (BLU-285-1303; VOYAGER), v němž je přežití bez progresu (*progression free survival, PFS*) primárním cílovým parametrem. Devadesát šest dalších pacientů dostalo v této klinické studii avapritinib po progresi onemocnění během léčby kontrolním přípravkem regorafenibem (crossover). K poslednímu rozhodnému datu, 9. března 2020, byl medián doby léčby 8,9 měsíce u pacientů s GIST s přítomností mutace PDGFRA D842V zahrnutých do této studie, která poskytuje určitá předběžná data pro srovnání bezpečnosti.

Mutace PDGFRA D842V

Celkem 38 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST s přítomností mutace PDGFRA D842V bylo zařazeno do studie s avapritinibem s počáteční dávkou 300 mg nebo 400 mg jednou denně. V klinické studii NAVIGATOR došlo u 71 % pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST s přítomností mutace PDGFRA D842V během léčby ke snížení dávky na 200 mg nebo 100 mg jednou denně. Medián doby do snížení dávky byl 12 týdnů. Pacienti s GIST museli mít neresekovatelné nebo metastazující onemocnění a dokumentovanou mutaci PDGFRA D842V stanovenou lokálně dostupným diagnostickým testem. Po 12 měsících 27 pacientů stále užívalo avapritinib, 22 % pacientů dostávalo dávku 300 mg jednou denně, 37 % dostávalo 200 mg jednou denně a 41 % dostávalo 100 mg jednou denně.

Výchozími demografickými údaji a charakteristikami onemocnění byl medián věku 64 let (rozmezí: 29 až 90 let), 66 % mužů, 66 % bělochů, PS podle ECOG 0-2 (61 % pacientů mělo stav 1 a 5 % stav 2 podle ECOG), 97 % mělo metastazující onemocnění, největší cílová léze byla > 5 cm u 58 %, 90 % podstoupilo předchozí chirurgickou resekci a medián počtu předchozích linií inhibitorů tyrosinkinázy byl 1 (rozmezí: 0 až 5).

Výsledky účinnosti ze studie BLU-285-1101 (NAVIGATOR) u pacientů s GIST s přítomností mutace PDGFRA D842V jsou shrnuty v tabulce 6. Údaje představují medián doby následného sledování 26 měsíců u všech pacientů s mutací PDGFRA D842V, kteří byli naživu, mediánu celkového přežití (*overall survival, OS*) nebylo dosaženo u 74 % pacientů, kteří byli naživu. Medián přežití bez progresu byl 24 měsíců. U 98 % pacientů bylo radiograficky pozorováno zmenšení tumorů.

Tabulka 6. Výsledky účinnosti pro mutaci PDGFRA D842V u pacientů s GIST (studie NAVIGATOR)

Parametr účinnosti	n = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95% CI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (měsíců), medián (CI)	22,1 (14,1; NE)

Zkratky: CI (*confidence interval*) = interval spolehlivosti; CR (*complete response*) = úplná odpověď; DOR = doba trvání odpovědi; mRECIST 1.1 = kritéria hodnocení odpovědi u solidních nádorů v1.1 modifikovaná pro pacienty s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST; n = počet pacientů; NE (*not estimable*) = nelze odhadnout; ORR = celkový výskyt odpovědi; PR (*partial response*) = částečná odpověď

¹ ORR je definována jako pacienti, kteří dosáhli CR nebo PR (CR + PR).

ORR u pacientů s GIST s mutací PDGFRA D842V léčených počátečními dávkami 300 nebo 400 mg jednou denně byla 95 % na základě centrálního radiologického hodnocení podle mRECIST v1.1.

Na základě předběžných výsledků probíhající studie BLU-285-1303 (VOYAGER) fáze 3 v podskupině 13 pacientů s mutacemi PDGFRA D842V byla částečná odpověď hlášena u 3 ze 7 pacientů ve skupině s avapritinibem (43 % ORR) a žádná ze 6 pacientů ve skupině s regorafenibem (0 %). Medián PFS nebylo možné odhadnout u pacientů s mutacemi PDGFRA D842V randomizovaných k avapritinibu (95 % CI: 9,7; NE) ve srovnání se 4,5 měsíci u pacientů léčených regorafenibem (95 % CI: 1,7; NE).

Klinické studie u pokročilé systémové mastocytózy

Účinnost a bezpečnost avapritinibu byla hodnocena v multicentrické, jednoramenné, otevřené studii fáze 2 nazvané BLU-285-2202 (PATHFINDER). U způsobilých pacientů bylo požadováno, aby měli stav 0 až 3 podle ECOG. Pacienti s vysokým a velmi vysokým rizikem AHN, jako je AML nebo vysoce rizikové MDS, a malignitami s pozitivním Philadelphia chromozomem byli vyloučeni. Byly dovoleny léky v rámci paliativní a podpůrné péče. Populace s hodnotitelnou odpovědí podle modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM, na základě posouzení ústřední komisí, zahrnuje pacienty s diagnózou AdvSM, kteří dostali alespoň 1 dávku avapritinibu, podstoupili alespoň 2 vyšetření kostní dřeně po výchozím stavu a byli ve studii po dobu alespoň 24 týdnů nebo absolvovali návštěvu na konci studie. Měřítkem primárního parametru účinnosti byla ORR podle modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM a dle rozhodnutí ústřední komise.

Ze 107 pacientů zařazených do studie 67 pacientů podstoupilo alespoň jednu předchozí systémovou terapii a byli léčení počáteční dávkou 200 mg perorálně jednou denně.

Hodnocení primárního cílového parametru účinnosti bylo založeno na celkem 47 pacientech s AdvSM, hodnotitelných podle modifikovaných kritérií odpovědi IWG-MRT-ECNM a zařazených do studie, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí systémovou léčbu a užívali počáteční dávku 200 mg avapritinibu jednou denně, přičemž 78,7 % pacientů dostávalo midostaurin, 17,0 % kladribin, 14,9 % interferon alfa, 10,6 % hydroxykarbamid a 6,4 % azacytidin. U 37 (79 %) ze 47 pacientů s AdvSM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí systémovou léčbu a užívali počáteční dávku 200 mg avapritinibu, došlo v průběhu terapie k jednomu nebo více snížením dávky s mediánem doby do snížení dávky 6 týdnů. Charakteristiky studované populace byly: medián věku 69 let (rozmezí: 31 až 86 let), 70 % muži, 92 % běloši, stav 0–3 podle ECOG (66 % pacientů mělo stav 0–1 a 34 % stav 2–3 podle ECOG) a 89 % mělo detekovatelnou mutaci KIT D816V. Před zahájením léčby avapritinibem byl medián mastocytární infiltrace kostní dřeně 70 %, medián hladiny tryptázy v séru byl 325 ng/ml a medián frakce mutantní alely KIT D816V (MAF) byl 26,2 %.

Výsledky účinnosti u pacientů s AdvSM zařazených do studie, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí systémovou léčbu a užívali počáteční dávku 200 mg avapritinibu jednou denně, s mediánem doby sledování 12 měsíců, jsou shrnuty v tabulce 7.

Tabulka 7. Výsledky účinnosti u pacientů s pokročilou systémovou mastocytózou, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí systémovou terapii ve studii PATHFINDER

Parametr účinnosti	Celkově	ASM	SM-AHN	MCL
ORR¹ podle modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM, n (%) (95% interval spolehlivosti)	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)
Odpověď podle kategorie modifikovaných kritérií 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)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)

DOR² (měsíce), medián (95% interval spolehlivosti)	n = 28 NR (NE, NE)	n = 5 NR (NE, NE)	n = 19 NR (NE, NE)	n = 4 NR (NE, NE)
DOR po 12 měsících, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR po 24 měsících, %	85,6	NE	83,3	NE
Doba do odpovědi (měsíce), 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)
Doba do CR/CRh (měsíce), 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

Zkratky: CI (*clinical improvement*) = klinické zlepšení; CR (*complete remission*) = kompletní remise; CRh (*complete remission with partial recovery of peripheral blood counts*) = kompletní remise s částečným obnovením obrazu periferní krve; DOR = doba trvání odpovědi; NE = nelze odhadnout; NR (*not reached*) = nedosaženo; ORR = celková míra odpovědi; PR = částečná remise
¹ ORR podle modifikovaných kritérií IWG-MRT-ECNM je definována jako pacienti, kteří dosáhli CR, CRh, PR nebo CI (CR + CRh + PR+ CI)

² Odhad z Kaplan-Meierovy analýzy

Mezi pacienty léčenými avapritinibem v počáteční dávce 200 mg jednou denně po alespoň jedné předchozí systémové léčbě došlo u 83,1 % pacientů k $\geq 50\%$ poklesu mastocytů v kostní dřeni, přičemž u 58,5 % pacientů došlo k úplné eliminaci agregátů mastocytů v kostní dřeni; u 88,1 % pacientů došlo k $\geq 50\%$ snížení sérové tryptázy a 49,3% snížení sérové tryptázy < 20 ng/ml; u 68,7 % pacientů došlo k $\geq 50\%$ snížení KIT D816V MAF v krvi a u 60,0% pacientů došlo k $\geq 35\%$ snížení objemu sleziny oproti výchozí hodnotě.

V podpůrné multicentrické, jednoramenné, otevřené studii fáze 1 nazvané BLU-285-2101 (EXPLORER) byla ORR podle kritérií mIWG-MRT-ECNM u 11 pacientů s AdvSM, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí systémovou terapii a užívali počáteční dávku 200 mg avapritinibu jednou denně, 73 % (95% interval spolehlivosti: 39,0; 94,0).

Klinické studie při indolentní systémové mastocytóze

Účinnost a bezpečnost avapritinibu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, třídílné studii BLU-285-2203 (PIONEER), prováděné u dospělých pacientů s ISM se středně těžkými až těžkými symptomy, které nejsou adekvátně kontrolovány nejlepší podpůrnou péčí. V části 2 (pivovní část) byli pacienti randomizováni k podávání avapritinibu v doporučené dávce 25 mg perorálně jednou denně s nejlepší podpůrnou péčí (141 pacientů) oproti placebo s nejlepší podpůrnou péčí (71 pacientů). Randomizovaná část studie trvala 24 týdnů. Nyní probíhá část 3 studie BLU-285-2203.

Primárním cílovým parametrem v části 2 byla průměrná změna celkového skóre symptomů (TSS) měřená pomocí formuláře hodnocení symptomů ISM (*ISM Symptom Assessment Form*, ISM-SAF) od výchozího stavu do 24. týdne. ISM-SAF je výstupní nástroj pro hlášení pacienta, který se skládá z 12položkového dotazníku vytvořeného speciálně pro hodnocení symptomů u pacientů s ISM. Pacientem udávaná skóre závažnosti pro 11 symptomů ISM (bolest kostí, bolest břicha, nauzea, skvrny, svědění, návaly, únava, závrať, mozková mlha, bolest hlavy, průjem; 0 = žádný; 10 = nejhorší představitelný) se sčítají a vypočítává se hodnota TSS (rozmezí 0–110), přičemž vyšší skóre představuje větší zátěž symptomů. Dvanáctá položka dotazníku hodnotí počet epizod průjmu.

Pro účely studie museli mít zařazení pacienti při screeningu celkové skóre symptomů (TSS) 28 nebo vyšší. Požadavkem pro zařazení pacienta bylo nedosažení adekvátní kontroly 1 nebo více výchozích

symptomů pomocí alespoň 2 symptomatických terapií, zahrnujících mimo jiné: H1 antihistaminika, H2 antihistaminika, inhibitory protonové pumpy, inhibitory leukotrienů, kromolynu sodného, kortikosteroidů nebo omalizumabu.

Dalšími klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti hlášenými pacienty byly podíly pacientů léčených avapritinibem, kteří dosáhli $\geq 50\%$ a $\geq 30\%$ snížení TSS od výchozího stavu do 24. týdne ve srovnání s placebem. Jako klíčové sekundární cílové parametry účinnosti byly rovněž hlášeny objektivní ukazatele zátěže žírnými buňkami, které zahrnovaly podíl pacientů s $\geq 50\%$ snížením od výchozího stavu do 24. týdne hladiny tryptázy v séru, frakce alely KIT D816V v periferní krvi a žírných buněk v kostní dřeni.

Populace ve studii měla následující charakteristiky: medián věku 51 let (rozmezí 18 až 79 let), 73 % žen, 80 % bělochů a 94 % pacientů mělo mutaci KIT D816V. Na počátku studie byla průměrná hodnota TSS 50,93 (rozmezí: 12,1 až 104,4), medián hladin tryptázy v séru 39,20 ng/ml (rozmezí: 3,6 až 501,6 ng/ml), medián frakce mutantních alel KIT D816V byl 0,32 % pomocí digitální kapkové polymerázové řetězové reakce (ddPCR) a medián infiltrace žírných buněk v kostní dřeni byl 7 %.

Většina pacientů (99,5 %) dostávala na začátku léčby souběžně nejlepší podpůrnou péči (medián ze 3 terapií). Nejčastějšími terapiemi byly H1 antihistaminika (98,1 %), H2 antihistaminika (66 %), inhibitory leukotrienů (34,9 %) a kromolyn sodný (32,1 %).

Léčba avapritinibem prokázala statisticky významné zlepšení všech primárních a klíčových sekundárních ukazatelů účinnosti ve srovnání s placebem, jak je shrnuto v tabulce 8.

Tabulka 8. Snížení ISM-SAF TSS a míry zátěže žírnými buňkami u pacientů s indolentní systémovou mastocytózou ve 24. týdnu studie PIONEER

Parametr účinnosti	AYVAKYT (25 mg jednou denně) + BSC n = 141	Placebo + BSC n = 71	Jednostranná p-hodnota
ISM-SAF TSS			
Průměrná změna hodnoty TSS			
Změna oproti výchozí hodnotě (95% CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Rozdíl oproti placebu (95% CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% pacientů, kteří dosáhli $\geq 50\%$ snížení TSS (95% CI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% pacientů, kteří dosáhli $\geq 30\%$ snížení TSS (95% CI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Míra zatížení žírnými buňkami			
% pacientů s $\geq 50\%$ snížením hladiny tryptázy v séru (95% CI)	n = 141 54 (45,3; 62,3)	n = 71 0 (0,0; 5,1)	< 0,0001
% pacientů s $\geq 50\%$ snížením frakce alel KIT D816V v periferní krvi nebo s nedetekovatelným nálezem (95% CI)	n = 118 68 (58,6; 76,1)	n = 63 6 (1,8; 15,5)	< 0,0001

% pacientů s ≥ 50% snížením počtu žírných buněk v kostní dřeni nebo bez agregátů (95% CI)	n = 106 53 (42,9; 62,6)	n = 57 23 (12,7; 35,8)	< 0,0001
--	--------------------------------------	-------------------------------------	----------

Zkratky: BSC = nejlepší podpůrná péče, CI = interval spolehlivosti, ISM-SAF = formulář pro hodnocení symptomů indolentní systémové mastocytózy, TSS = celkové skóre symptomů.

* Snížení TSS je výsledkem průměrného snížení všech jednotlivých symptomů, které tvoří ISM-SAF.

Dlouhodobá účinnost avapritinibu je hodnocena v otevřeném rozšíření studie PIONEER u pacientů, kteří dostávají 25 mg avapritinibu (část 3). Celkem 201 pacientů přešlo z části 2 do části 3 studie PIONEER. Pacienti léčení avapritinibem z části 2 nadále vykazovali zlepšení TSS v průběhu času až do přibližně 48 týdnů (část 3 C7D1) léčby s průměrnou změnou TSS oproti výchozí hodnotě -18,05 bodu (95% CI -21,55; -14,56). Pacienti léčení placebem z části 2, kteří dostávali avapritinib v části 3, zaznamenali během prvních 24 týdnů léčby (část 3 C7D1) další podstatné snížení skóre TSS s celkovou průměrnou změnou TSS od výchozí hodnoty -19,71 bodu (95% CI -24,32; -15,11), což zahrnovalo další snížení o 10,78 bodu od výchozí hodnoty v části 3 těsně před přechodem na avapritinib.

Starší pacienti

Neresekovatelný nebo metastazující GIST

Čtyřicet dva procent pacientů, kteří dostávali přípravek AYVAKYT s počáteční dávkou 300 mg a 400 mg jednou denně ve studii NAVIGATOR, bylo ve věku 65 let a starší. V porovnání s mladšími pacienty nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly účinnosti. Pro použití avapritinibu u pacientů ve věku 75 let nebo starších (8 % [3 z 38]) jsou pouze omezené údaje.

Pokročilá systémová mastocytóza

Ze 47 pacientů, kteří dostávali přípravek AYVAKYT v počáteční dávce 200 mg a kteří podstoupili alespoň jednu předchozí systémovou terapii ve studii PATHFINDER, bylo 64 % ve věku 65 let nebo více, zatímco 21 % bylo ve věku 75 let a více. Nebyly pozorované žádné celkové rozdíly v účinnosti mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a pacienty ve věku < 65 let.

Indolentní systémová mastocytóza

Ze 141 pacientů s ISM, kteří dostávali přípravek AYVAKYT v části 2 (pivovní části) studie PIONEER, bylo 9 (6 %) pacientů ve věku 65 let nebo starších a 1 (< 1 %) pacient byl starší 75 let. Nebyl zařazen žádný pacient starší 84 let. Celkově nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v účinnosti mezi pacienty ≥ 65 let a pacienty < 65 let.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem AYVAKYT u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s relabujícím/refrakterním solidním tumorem s přítomností mutací v genech KIT nebo PDGFRA (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem AYVAKYT u všech podskupin pediatrické populace s mastocytózou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení.

Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podávání avapritinibu jednou denně bylo dosaženo ustáleného stavu do 15 dnů.

Neresekovatelný nebo metastazující GIST (dávka 300 mg jednou denně)

Po jednorázové dávce a po opakované dávce avapritinibu byla u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST systémová expozice avapritinibu úměrná dávce při rozsahu dávky od 30 do 400 mg jednou denně. Geometrický průměr (CV%) maximální koncentrace (C_{\max}) v ustáleném stavu byl 813 ng/ml (52 %) a plocha pod křivkou pro koncentraci-čas ($AUC_{0-\tau}$) byla 15 400 h•ng/ml (48 %) pro avapritinib při dávce 300 mg jednou denně. Geometrický průměr akumulčního poměru po opakovaném podání dávek byl 3,1 až 4,6.

Pokročilá systémová mastocytóza (dávka 200 mg jednou denně)

Maximální koncentrace (C_{\max}) a AUC avapritinibu v ustáleném stavu se u pacientů s AdvSM v rozmezí dávek 30 mg až 400 mg jednou denně úměrně zvýšily. Geometrický průměr (CV %) C_{\max} v ustáleném stavu a AUC_{0-24} avapritinibu při dávce 200 mg jednou denně byl 377 ng/ml (62 %) a 6 600 h•ng/ml (54 %). Geometrický průměr akumulčního poměru po opakovaném podání dávek (30–400 mg) byl 2,6 až 5,8.

Indolentní systémová mastocytóza (dávka 25 mg jednou denně)

C_{\max} a AUC avapritinibu se u pacientů s ISM úměrně zvyšovaly v rozmezí dávek 25 mg až 100 mg jednou denně. Geometrický průměr (CV %) C_{\max} a AUC_{0-24} avapritinibu v ustáleném stavu při dávce 25 mg jednou denně byl 70,2 ng/ml (47,8 %), respektive 1 330 h•ng/ml (49,5 %). Geometrický průměr akumulčního poměru po opakovaném podání dávek byl 3,59.

Absorpce

Po podání jednorázových perorálních dávek 25 až 400 mg avapritinibu byl medián doby do vrcholové koncentrace (T_{\max}) v rozmezí od 2 do 4 hodin po podání dávky. Absolutní biologická dostupnost nebyla stanovena. Odhadovaná průměrná perorální biologická dostupnost avapritinibu v populaci pacientů s GIST a AdvSM je o 16 %, respektive 47 % nižší než u pacientů s ISM.

Vliv jídla

Hodnota C_{\max} pro avapritinib se zvýšila o 59 % a AUC_{inf} o 29 % u zdravých subjektů, kterým byl podán avapritinib po jídle s vysokým obsahem tuků (přibližně 909 kalorií, 58 gramů sacharidů, 56 gramů tuků a 43 gramů proteinů) ve srovnání s C_{\max} a AUC_{inf} po nočním lačnění.

Distribuce

Avapritinib se *in vitro* z 98,8 % váže na lidské plazmatické proteiny a vazba není závislá na koncentraci. Poměr krve a plazmy je 0,95. Odhadovaný zdánlivý centrální distribuční objem avapritinibu v populaci (V_c/F) je 971 l při mediánu hmotnosti bez tukové tkáně (*lean body weight*) 54 kg. Interindividuální variabilita V_c/F je 50,1 %.

Biotransformace

Studie *in vitro* prokázaly, že oxidační metabolismus avapritinibu zprostředkovává převážně CYP3A4, CYP3A5 a v menším rozsahu CYP2C9. Relativní příspěvek k metabolismu avapritinibu *in vitro* byl 15,1 % pro CYP2C9 a 84,9 % pro CYP3A. Tvorba glukuronidu M690 je katalyzována především UGT1A3.

Po jedné dávce přibližně 310 mg (přibližně 100 μCi) [^{14}C] avapritinibu zdravým subjektům byly primárními metabolickými dráhami oxidace, glukuronidace, oxidativní deaminace a *N*-dealkyace. Nezměněný avapritinib (49 %) a metabolity, M690 (hydroxyglukuronid; 35 %) a M499 (oxidativní deaminace; 14 %), byly hlavními cirkulujícími radioaktivními komponentami. Po perorálním podání avapritinibu v dávce 300 mg jednou denně pacientům má AUC v ustáleném stavu pro konstitutivní enantiomery M499, BLU111207 a BLU111208, hodnoty přibližně 35 % a 42 % AUC avapritinibu. Při dávce 25 mg jednou denně byl poměr metabolitů k mateřské látce u BLU111207 10,3 %

a u BLU111208 17,5 %. V porovnání s avapritinibem ($IC_{50} = 4 \text{ nM}$) jsou enantiomery BLU111207 ($IC_{50} = 41,8 \text{ nM}$) a BLU111208 ($IC_{50} = 12,4 \text{ nM}$) 10,5krát, respektive 3,1krát méně potentní proti KIT D816V *in vitro*.

Studie *in vitro* prokázaly, že avapritinib je přímý inhibitor CYP3A4 a časově závislý inhibitor CYP3A4 při klinicky relevantních koncentracích (viz bod 4.5). Při klinicky relevantních koncentracích avapritinib *in vitro* neinhiboval CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ani CYP2D6.

Při klinicky relevantních koncentracích avapritinib *in vitro* indukoval CYP3A (viz bod 4.5). Při klinicky relevantních koncentracích avapritinib *in vitro* neindukoval CYP1A2 ani CYP2B6.

Eliminace

Po jednorázovém podání přípravku AYVAKYT byl průměrný poločas eliminace avapritinibu z plazmy 32 až 57 hodin u pacientů s GIST, 20 až 39 hodin u pacientů s AdvSM a 38 až 45 hodin u pacientů s ISM.

Odhadovaný průměr zdánlivé perorální clearance (Cl/F) avapritinibu v populaci pacientů je 16,9 l/h. U pacientů s AdvSM se časově závislá hodnota Cl/F 9. den snížil na 39,4 % ve srovnání s pacienty s GIST a ISM. Interindividuální variabilita Cl/F je 44,4 %.

Po podání jedné perorální dávky přibližně 310 mg (přibližně 100 μCi) [^{14}C] avapritinibu zdravým subjektům bylo 70 % radioaktivní dávky zjištěno ve stolici a 18 % bylo vyloučeno močí. Avapritinib v nezměněné formě tvořil 11 % podané radioaktivní dávky vyloučené ve stolici a 0,23 % v moči.

Účinky avapritinibu na transportní proteiny

Při klinicky relevantních koncentracích není avapritinib *in vitro* substrátem P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K a BSEP.

Avapritinib je inhibitor P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K a BSEP *in vitro* (viz bod 4.5). Při klinicky relevantních koncentracích avapritinib *in vitro* neinhiboval OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ani OCT2.

Léčivé látky snižující množství žaludečních kyselin

Nebyly provedeny žádné klinické studie lékových interakcí. Na základě populační i nekompartmentové farmakokinetické analýzy nebyl účinek látek snižujících množství žaludečních kyselin na biologickou dostupnost avapritinibu klinicky relevantní.

Zvláštní populace

Populační farmakokinetické analýzy naznačují, že věk (18–90 let), tělesná hmotnost (40–156 kg), pohlaví a koncentrace albuminu nemají významný účinek na expozici avapritinibu. Souběžné užívání inhibitorů protonové pumpy (*proton pump inhibitors*, PPI) na biologickou dostupnost (F) a hmotnost bez tukové tkáně na zdánlivý centrální distribuční objem (Vc/F) byly identifikovány jako statisticky významné kovariáty s vlivem na expozici avapritinibu. Hmotnost bez tukové tkáně (30 kg až 80 kg) vykazovala mírný vliv na C_{max} v ustáleném stavu ($\pm 5 \%$), zatímco souběžné užívání PPI vedlo ke snížení AUC a C_{max} o $\sim 19 \%$. Tyto malé účinky na expozici nejsou klinicky významné vzhledem k farmakokinetické variabilitě ($> 40 \%$ CV) a neočekává se, že by ovlivnily účinnost nebo bezpečnost. Nebyl zjištěn žádný významný vliv rasy na farmakokinetiku avapritinibu, ačkoli nízký počet černošských ($n = 27$) a asijských ($n = 26$) subjektů limituje závěry, které lze odvodit na základě rasy.

Porucha funkce jater

Jelikož je eliminace játry hlavní cestou vylučování avapritinibu, může porucha funkce jater vést ke zvýšeným plazmatickým koncentracím avapritinibu. Podle populační farmakokinetické analýzy byly

expozice avapritinibu podobné u 72 subjektů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin do horní hranice normálu [ULN] a AST > ULN nebo celkový bilirubin > 1 až 1,5krát ULN a jakákoliv hladina AST), 13 subjektů se středně těžkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin > 1,5 až 3krát ULN a jakákoliv hladina AST) a 402 subjektů s normální funkcí jater (celkový bilirubin a AST do ULN). V klinické studii zkoumající vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku avapritinibu po podání jednorázové perorální dávky 100 mg avapritinibu byla průměrná nevázaná AUC o 61 % vyšší u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle Childa-Pugha) ve srovnání s odpovídajícími zdravými subjekty s normální funkcí jater. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater se doporučuje nižší počáteční dávka (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Podle populační farmakokinetické analýzy byly expozice avapritinibu podobné u 136 subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin (Clcr 60-89 ml/min), 52 subjektů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (Clcr 30-59 ml/min) a 298 subjektů s normální funkcí ledvin (Clcr \geq 90 ml/min), což naznačuje, že u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky. Farmakokinetika avapritinibu u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (Clcr 15-29 ml/min) nebo s terminálním stadiem onemocnění ledvin (Clcr < 15 ml/min) nebyla zkoumána.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie s opakovanou dávkou

Hemoragie do mozku a míchy se vyskytly u psů při dávkách vyšších nebo rovných 15 mg/kg/den (přibližně 9,0násobek, 1,8násobek a 0,8násobek expozice u člověka na základě AUC při dávce 25 mg, 200 mg, respektive 300 mg jednou denně) a edém choroidálního plexu v mozku se vyskytl u psů při dávkách vyšších nebo rovných 7,5 mg/kg/den (přibližně 4,7násobek, 1,0násobek a 0,4násobek expozice u člověka na základě AUC při klinické dávce 25 mg, 200 mg, respektive 300 mg jednou denně). U potkanů se objevily konvulze, které byly potenciálně sekundární k inhibici Nav1.2, při systémové expozici \geq 96krát, 12krát a \geq 8krát vyšší, než je expozice u pacientů při klinické dávce 25mg, 200 mg a 300 mg jednou denně.

V 6měsíční toxikologické studii s opakovanými dávkami na potkanech se u potkanů projevila hemoragická a cystická degenerace žlutého tělíska vaječníků a vaginální mucifikace při dávkách vyšších nebo rovných 3 mg/kg/den s mírou expozice 15násobku, 3násobku a 1,3násobku expozice u člověka na základě AUC při 25 mg, 200 mg, respektive 300 mg. V 9měsíční toxikologické studii s opakovanými dávkami byla u psů pozorována hypospermatogeneze (3/4 samců) při nejvyšší testované dávce 5 mg/kg/den (5,7násobek, 1,2násobek a < 1násobek expozice u člověka (AUC) při dávce 25 mg, 200 mg, respektive 300 mg).

Genotoxicita/kancerogenita

Avapritinib neměl mutagenní účinky *in vitro* v testu reverzní mutace u bakterií (Amesův test). Byl pozitivní v testu chromozomové aberace *in vitro* na kultivovaných lidských leukocytech periferní krve, ale negativní jak v mikronukleárním testu na kostní dřeni, tak v kometových testech chromozomálního poškození jater potkanů, a tudíž celkově negenotoxický. Kancerogenní potenciál avapritinibu byl hodnocen v 6měsíční studii na transgenních myších, kde byl zaznamenán vyšší výskyt nižší buněčnosti kůry thymu při dávkách 10 a 20 mg/kg/den. Dlouhodobá studie kancerogenity s avapritinibem právě probíhá.

Toxicita pro reprodukci a vývoj

Specializovaná kombinovaná studie samčí a samičí fertility a časného embryonálního vývoje byla provedena na potkanech při perorálních dávkách avapritinibu 3, 10 a 30 mg/kg/den u samců a 3, 10 a 20 mg/kg/den u samic. Nebyly zaznamenány žádné přímé účinky na samčí nebo samičí fertilitu při nejvyšších dávkách testovaných v této studii (100,8násobek a 62,6násobek expozice u člověka (AUC) při dávce 25 mg, 20,3násobek a 9,5násobek expozice u člověka (AUC) při dávce 200 mg a 8,7- a 4,1násobek expozice u člověka (AUC) při dávce 300 mg).

Avapritinib se rozdělil do semenných tekutin až do 0,1násobku koncentrace zjištěné v lidské plazmě při dávce 25 mg. Při klinických dávkách 25 mg, 200 mg a 300 mg s mírou expozice 15,3násobku

a 1,3násobku expozice u člověka (AUC) došlo ke zvýšení preimplantačních ztrát a časných resorpcí. Snížení produkce spermií a relativní hmotnosti varlat bylo pozorováno u samců potkanů, kterým byl podáván avapritinib při expozici 7násobku a 30násobku lidské dávky 25 mg, 1násobku a 5násobku lidské dávky 200 mg a 0,6násobku a 3násobku lidské dávky 300 mg.

Ve studii embryofetální vývojové toxicity u potkanů avapritinib vykázal embryotoxické a teratogenní účinky (pokles hmotnosti a životaschopnosti plodu a nárůst viscerálních a kosterních malformací). Perorální podání avapritinibu v období organogeneze bylo u potkanů teratogenní a embryotoxické při expozicích přibližně 31,4násobku, 6,3násobku a 2,7násobku expozice u člověka (AUC) při dávkách 25 mg, 200 mg, respektive 300 mg.

Studie fototoxicity

Studie fototoxicity *in vitro* u 3T3 linie myších fibroblastů a studie fototoxicity u pigmentovaných potkanů prokázaly, že avapritinib má mírný potenciál pro fototoxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Kopovidon
Sodná sůl kroskarmelózy
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Mastek
Makrogol 3350
Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust (pouze pro potahované tablety 100 mg, 200 mg a 300 mg)

Esterifikovaný šelak
Brilantní modř FCF (E 133)
Oxid titaničitý (E 171)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

AYVAKYT 25 mg a 50 mg potahované tablety
3 roky

AYVAKYT 100 mg, 200 mg a 300 mg potahované tablety
4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z vysokohustotního polyethylenu (HDPE) s dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylenovým) s foliovou indukční těsnicí vložkou (teplná indukční fólie podložená buničinou) a válečkem s vysoušedlem.

Krabička obsahuje jednu lahvičku se 30 potahovanými tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

AYVAKYT 25 mg potahované tablety
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg potahované tablety
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg potahované tablety
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg potahované tablety
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg potahované tablety
EU/1/20/1473/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. září 2020

Datum posledního prodloužení registrace: 24. července 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO
PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné dále potvrdit bezpečnost a účinnost avapritinibu v léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím GIST s mutací PDGFRA D842V, MAH musí předložit výsledky observační studie bezpečnosti a účinnosti u pacientů s neresekovatelným a metastazujícím GIST s mutací PDGFRA D842V.	Q1 2027

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 25 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 25 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AYVAKYT 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY – 25 MG POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AYVAKYT 25 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 50 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 50 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AYVAKYT 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY – 50 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 50 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AYVAKYT 100 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AYVAKYT 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY – 100 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 100 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 200 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 200 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AYVAKYT 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK LAHVIČKY– 200 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 200 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA 300 MG POTAHOVANÉ TABLETY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AYVAKYT 300 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AYVAKYT 300 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK LAHVIČKY – 300 MG POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

AYVAKYT 300 mg potahované tablety
avapritinib

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Potahované tablety
30 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.
Nepolykejte váleček s vysoušedlem, který se nachází v lahvičce.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/20/1473/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

AYVAKYT 25 mg potahované tablety avapritinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat
3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá

Co je přípravek AYVAKYT

Přípravek AYVAKYT je lék obsahující léčivou látku avapritinib.

K čemu se AYVAKYT používá

Přípravek AYVAKYT se používá k léčbě agresivní systémové mastocytózy (ASM), systémové mastocytózy s přidruženým hematologickým nádorem (SM-AHN) nebo mastocytární leukemie (MCL) u dospělých po nejméně jedné systémové léčbě. Jedná se o poruchy, při kterých tělo produkuje příliš mnoho žírných buněk, což je druh bílých krvinek. Příznaky jsou způsobeny tím, že se příliš mnoho žírných buněk dostane do různých orgánů Vašeho těla, jako jsou játra, kostní dřeň nebo slezina. Tyto žírné buňky také uvolňují látky, jako je histamin, způsobující různé obecné příznaky, které můžete pociťovat, a dále poškození dotčených orgánů.

ASM, SM-AHN a MCL se souhrnně označují jako pokročilá systémová mastocytóza (anglická zkratka je AdvSM).

Přípravek AYVAKYT se také používá k léčbě dospělých pacientů s indolentní systémovou mastocytózou (ISM) se středně těžkými až těžkými příznaky, které nejsou dostatečně kontrolovány léčbou zaměřenou na zmírnění příznaků. Jedná se o onemocnění, při kterém se v těle nachází mnoho abnormálních žírných buněk. Žírné buňky jsou bílé krvinky zodpovědné za alergické reakce. Tyto buňky se mohou nacházet v jakékoli tkáni těla, ale často se nacházejí v kůži, střevech a kostní dřeni. Tyto abnormální žírné buňky mohou způsobovat příznaky, jako jsou těžké alergické reakce, průjem, vyrážka a potíže s myšlením.

Jak AYVAKYT účinkuje

Přípravek AYVAKYT potlačuje aktivitu skupiny bílkovin v těle, které se nazývají kinázy. Žírné buňky u pacientů s AdvSM a ISM obvykle obsahují změny (mutace) genů, které se podílejí na tvorbě specifických kináz souvisejících s růstem a šířením nádorových buněk.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jakým způsobem přípravek AYVAKYT účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat

Neužívejte přípravek AYVAKYT:

- jestliže jste alergický(á) na avapritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AYVAKYT se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **pokud jste prodělal(a) cévní aneuryzma** (výduť a oslabení cévní stěny) nebo **krvácení do mozku** v uplynulém roce.
- **pokud máte nízký počet krevních destiček.**
- **pokud užíváte léky na ředění krve z důvodu prevence tvorby krevních sraženin, jako je warfarin nebo fenpropumon.**

U tohoto přípravku dbejte zvláštní opatrnosti:

- Mohou se u Vás rozvinout příznaky, jako je **silná bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost nebo silná slabost na jedné straně těla (známky krvácení do mozku)**. Pokud k tomu dojde, okamžitě kontaktujte svého lékaře a dočasně zastavte léčbu. U pacientů s AdvSM vyhodnotí lékař počty krevních destiček před zahájením léčby a bude je podle potřeby po dobu léčby avapritinibem sledovat.
- Léčba tímto přípravkem může vést k **vyššímu riziku krvácení** u pacientů s AdvSM. Avapritinib může způsobit krvácení v zažívacím ústrojí, jako je žaludek, konečník nebo střeva. Informujte svého lékaře, pokud jste měl(a) nebo máte jakékoli krvácivé problémy. Než začnete užívat avapritinib, lékař může rozhodnout o provedení krevních testů. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví následující příznaky: krev ve stolici nebo černě zbarvená stolice, bolest břicha, vykašlávání/zvracení krve.
- Může se u Vás rovněž projevit **ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivních účinků)**. Avapritinib může někdy měnit způsob myšlení a zapamatování informací. Kontaktujte svého lékaře v případě, že se u Vás objeví tyto příznaky, nebo v případě, že si rodinný příslušník, pečovatel nebo někdo, kdo Vás zná, všimne, že začínáte být zapomětlivý(á) nebo zmatený(á).
- Během léčby tímto přípravkem okamžitě informujte svého lékaře, **pokud se Vám velmi rychle zvýší tělesná hmotnost, objeví se otok obličeje nebo končetin, máte potíže s dýcháním nebo začnete být dušný(á)**. Tento přípravek může způsobit zadržování vody v těle (u pacientů s AdvSM může dojít k závažnému zadržování tekutin).
- Avapritinib může způsobit **neobvyklý srdeční rytmus**. Lékař může během léčby avapritinibem provést vyšetření k posouzení těchto obtíží. Informujte svého lékaře, pokud během užívání tohoto přípravku pociťujete závrať, mdloby nebo neobvyklý srdeční tep.
- Pokud trpíte AdvSM, mohou se u Vás projevit **závažné žaludeční a střevní problémy (průjem, pocit na zvracení a zvracení)**. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- Při užívání tohoto přípravku můžete být **citlivější na slunce**. Je důležité zakrývat kůži vystavenou slunci a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunci (SPF).

Během užívání avapritinibu může lékař požadovat pravidelná vyšetření krve, a pokud máte AdvSM bude pravidelně sledována i Vaše tělesná hmotnost.

Více informací viz bod 4.

Děti a dospívající

Přípravek AYVAKYT nebyl zkoumán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek AYVAKYT

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek AYVAKYT může mít vliv na účinek jiných léků, a některé jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, než začnete užívat přípravek AYVAKYT, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

Následující léky mohou zvyšovat účinky avapritinibu a zesilovat jeho nežádoucí účinky:

- boceprevir – používá se k léčbě hepatitidy C (žloutenky typu C)
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používají se k léčbě infekcí HIV/AIDS
- klarithromycin, erythromycin, telithromycin – používají se k léčbě bakteriálních infekcí
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používají se k léčbě plísňových infekcí
- konivaptan – používá se k léčbě nízkých hladin sodíku v krvi (hyponatremie)

Následující léky mohou snižovat účinky avapritinibu:

- rifampicin – používá se k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – používají se k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- bosentan – používá se k léčbě vysokého krevního tlaku
- efavirenz a etravirin – používají se k léčbě infekce HIV/AIDS
- modafinil – používá se k léčbě poruch spánku
- dabrafenib – používá se k léčbě některých nádorových onemocnění
- nafcilin – používá se k léčbě některých bakteriálních infekcí
- dexamethason – používá se k potlačení zánětu

Tento přípravek může ovlivnit účinek následujících léků, nebo zesílit jejich nežádoucí účinky:

- alfentanil – používá se na tlumení bolesti během operací a lékařských výkonů
- atazanavir – používá se k léčbě infekce HIV/AIDS
- midazolam – používá se pro znecitlivění (anestezii), zklidnění (sedaci) nebo zmenšení úzkosti
- simvastatin – používá se k léčbě vysokého cholesterolu
- sirolimus, takrolimus – používají se k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv přípravek.

Přípravek AYVAKYT s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AYVAKYT nepijte grepovou šťávu ani nejzte grapefruity.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Nedoporučuje se používat tento přípravek během těhotenství, pokud to není zcela nutné. Během léčby tímto přípravkem je třeba zabránit otěhotnění, protože může dojít k poškození nenarozeného dítěte. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku AYVAKYT během těhotenství.

Před zahájením léčby tímto přípravkem může lékař zkontrolovat, zda nejste těhotná.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 6 týdnů po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě

nejméně 2 týdny po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o účinných antikoncepčních metodách, které pro Vás mohou být vhodné.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojít. Není známo, zda přípravek AYVAKYT přechází do lidského mateřského mléka. Během léčby tímto přípravkem a ještě nejméně 2 týdny po poslední dávce nekojte. Promluvte si se svým lékařem o nejlepším způsobu krmení Vašeho dítěte v této době.

Plodnost

Přípravek AYVAKYT může způsobit problémy s plodností u mužů i žen. Pokud se Vás to týká, poradte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AYVAKYT může vyvolat příznaky, které ovlivňují Vaši schopnost koncentrace a reakce (viz bod 4). Proto přípravek AYVAKYT může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás tyto nežádoucí účinky vyskytnou, dbejte při řízení vozidla nebo obsluze strojů zvýšené opatrnosti.

Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká síla přípravku AYVAKYT se užívá

Doporučená dávka přípravku AYVAKYT závisí na Vaší nemoci – viz dále.

Přípravek AYVAKYT je k dispozici v tabletách s různou silou. Síly jsou 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Lékař Vám sdělí, jakou sílu a kolik tablet máte užívat.

Léčba AdvSM

Doporučená dávka je 200 mg jednou denně užitá ústy.

Léčba ISM

Doporučená dávka je 25 mg jednou denně užitá ústy.

Pokud máte problémy s játry, lékař Vám může nejprve předepsat nižší dávku přípravku AYVAKYT.

Pokud se objeví nežádoucí účinky, lékař Vám může změnit dávku nebo dočasně či trvale přerušit léčbu. Neměňte dávkování ani přípravek AYVAKYT nevysazujte, dokud Vám to neřekne lékař.

Tablety přípravku AYVAKYT spolkněte vcelku a zapijte sklenicí vody. Tablety se užívají nalačno. Nejezte nejméně 2 hodiny před a nejméně 1 hodinu po užití přípravku AYVAKYT.

Pokud po užití přípravku AYVAKYT zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Užijte svou další dávku v pravidelnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AYVAKYT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet, promluvte si ihned se svým lékařem. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AYVAKYT

Pokud vynecháte dávku přípravku AYVAKYT, užijte ji, jakmile si vzpomenete, pokud Vaši následující plánovanou dávku nemáte dříve než za 8 hodin. Užijte další dávku v pravidelnou dobu. Neužívejte dvě dávky během 8 hodin, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky u pacientů s AdvSM

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících obtíží (viz také bod 2):

- silná bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost, silná slabost na jedné straně těla (známky krvácení do mozku)
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivní poruchy)

Další nežádoucí účinky u pacientů s AdvSM mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- změněná chuť
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- průjem
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- změna barvy vlasů
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným vznikem modřin nebo krvácením
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- závrať
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v rukou a nohou
- krvácení do mozku
- zvýšená tvorba slz
- krvácení z nosu
- dušnost
- pálení žáhy
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- bolest břicha
- krvácení do trávicího ústrojí
- vyrážka
- vypadávání vlasů
- bolest
- zvýšení tělesné hmotnosti
- změny elektrické aktivity srdce
- modřiny
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkováná játry

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- tekutina kolem srdce
- zarudlá nebo svědivá kůže
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin

Nežádoucí účinky u pacientů s ISM mohou zahrnovat

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- otoky rukou a nohou

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- potíže s usínáním (nespavost)
- zčervenání
- zarudlá nebo svědící kůže
- otok v obličeji
- krevní test prokazující účinek na kosti (zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička poškozená nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AYVAKYT obsahuje

- Léčivou látkou je avapritinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg avapritinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádro tablety obsahuje: mikrokrystalickou celulózu, kopovidon, sodnou sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Potahová vrstva tablety obsahuje: mastek, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek AYVAKYT vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AYVAKYT 25 mg potahované tablety jsou kulaté, bílé tablety o průměru 5 mm s vyraženým „BLU“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

Přípravek AYVAKYT je dodáván v lahvičce obsahující 30 potahovaných tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Váleček s vysoušedlem ponechte v lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

AYVAKYT 50 mg potahované tablety avapritinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat
3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá

Co je přípravek AYVAKYT

Přípravek AYVAKYT je lék obsahující léčivou látku avapritinib.

K čemu se AYVAKYT používá

Přípravek AYVAKYT se používá k léčbě s agresivní systémové mastocytózy (ASM), systémové mastocytózy s přidruženým hematologickým nádorem (SM-AHN) nebo mastocytární leukemie (MCL) u dospělých po nejméně jedné systémové léčbě. Jedná se o poruchy, při kterých tělo produkuje příliš mnoho žírných buněk, což je druh bílých krvinek. Příznaky jsou způsobeny tím, že se příliš mnoho žírných buněk dostane do různých orgánů Vašeho těla, jako jsou játra, kostní dřeň nebo slezina. Tyto žírné buňky také uvolňují látky, jako je histamin, způsobující různé obecné příznaky, které můžete pociťovat, a dále poškození dotčených orgánů.

ASM, SM-AHN a MCL se souhrnně označují jako pokročilá systémová mastocytóza (anglická zkratka je AdvSM).

Jak AYVAKYT účinkuje

Přípravek AYVAKYT potlačuje aktivitu skupiny bílkovin v těle, které se nazývají kinázy. Žírné buňky u pacientů s AdvSM obvykle obsahují změny (mutace) genů, které se podílejí na tvorbě specifických kináz souvisejících s růstem a šířením nádorových buněk.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jakým způsobem přípravek AYVAKYT účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat

Neužívejte přípravek AYVAKYT:

- jestliže jste alergický(á) na avapritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AYVAKYT se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **pokud jste prodělal(a) cévní aneuryzma** (výduť a oslabení cévní stěny) nebo **krvácení do mozku** v uplynulém roce.
- **pokud máte nízký počet krevních destiček.**
- **pokud užíváte léky na ředění krve z důvodu prevence tvorby krevních sraženin, jako je warfarin nebo fenprokumon.**

U tohoto přípravku dbejte zvláštní opatrnosti:

- Mohou se u Vás rozvinout příznaky, jako je **silná bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost nebo silná slabost na jedné straně těla (známky krvácení do mozku)**. Pokud k tomu dojde, okamžitě kontaktujte svého lékaře a dočasně zastavte léčbu. U pacientů s AdvSM vyhodnotí lékař počty krevních destiček před zahájením léčby a bude je podle potřeby po dobu léčby avapritinibem sledovat.
- Léčba tímto přípravkem může vést k **vyššímu riziku krvácení**. Avapritinib může způsobit krvácení v zažívacím ústrojí, jako je žaludek, konečník nebo střeva. Informujte svého lékaře, pokud jste měl(a) nebo máte jakékoli krvácivé problémy. Než začnete užívat avapritinib, lékař může rozhodnout o provedení krevních testů. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví následující příznaky: krev ve stolici nebo černě zbarvená stolice, bolest břicha, vykašlávání/zvracení krve.
- Může se u Vás rovněž projevit **ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivních účinků)**. Avapritinib může někdy měnit způsob myšlení a zapamatování informací. Kontaktujte svého lékaře v případě, že se u Vás objeví tyto příznaky, nebo v případě, že si rodinný příslušník, pečovatel nebo někdo, kdo Vás zná, všimne, že začínáte být zapomětlivý(á) nebo zmatený(á).
- Během léčby tímto přípravkem okamžitě informujte svého lékaře, **pokud se Vám velmi rychle zvýší tělesná hmotnost, objeví se otok obličeje nebo končetin, máte potíže s dýcháním nebo začnete být dušný(á)**. Tento přípravek může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin).
- Avapritinib může způsobit **neobvyklý srdeční rytmus**. Lékař může během léčby avapritinibem provést vyšetření k posouzení těchto obtíží. Informujte svého lékaře, pokud během užívání tohoto přípravku pociťujete závrať, mdloby nebo neobvyklý srdeční tep.
- Mohou se u Vás projevit **závažné žaludeční a střevní problémy (průjem, pocit na zvracení a zvracení)**. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- Při užívání tohoto přípravku můžete začít **citlivější na slunce**. Je důležité zakrývat kůži vystavenou slunci a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunci (SPF).

Během užívání avapritinibu může lékař požadovat pravidelná vyšetření krve. Pravidelně bude sledována i Vaše tělesná hmotnost.

Více informací viz bod 4.

Děti a dospívající

Přípravek AYVAKYT nebyl zkoumán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek AYVAKYT

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek AYVAKYT může mít vliv na účinek jiných léků, a některé jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, než začnete užívat přípravek AYVAKYT, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

Následující léky mohou zvyšovat účinky avapritinibu a zesilovat jeho nežádoucí účinky:

- boceprevir – používá se k léčbě hepatitidy C (žloutenky typu C)
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používají se k léčbě infekcí HIV/AIDS
- klarithromycin, erythromycin, telithromycin – používají se k léčbě bakteriálních infekcí
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používají se k léčbě plísňových infekcí
- konivaptan – používá se k léčbě nízkých hladin sodíku v krvi (hyponatremie)

Následující léky mohou snižovat účinky avapritinibu:

- rifampicin – používá se k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – používají se k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- bosentan – používá se k léčbě vysokého krevního tlaku
- efavirenz a etravirin – používají se k léčbě infekce HIV/AIDS
- modafinil – používá se k léčbě poruch spánku
- dabrafenib – používá se k léčbě některých nádorových onemocnění
- nafcilin – používá se k léčbě některých bakteriálních infekcí
- dexamethason – používá se k potlačení zánětu

Tento přípravek může ovlivnit účinek následujících léků, nebo zesílit jejich nežádoucí účinky:

- alfentanil – používá se na tlumení bolesti během operací a lékařských výkonů
- atazanavir – používá se k léčbě infekce HIV/AIDS
- midazolam – používá se pro znecitlivění (anestezii), zklidnění (sedaci) nebo zmenšení úzkosti
- simvastatin – používá se k léčbě vysokého cholesterolu
- sirolimus, takrolimus – používají se k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv přípravek.

Přípravek AYVAKYT s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AYVAKYT nepijte grepovou šťávu ani nejezte grapefruity.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Nedoporučuje se používat tento přípravek během těhotenství, pokud to není zcela nutné. Během léčby tímto přípravkem je třeba zabránit otěhotnění, protože může dojít k poškození nenarozeného dítěte. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku AYVAKYT během těhotenství.

Před zahájením léčby tímto přípravkem může lékař zkontrolovat, zda nejste těhotná.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 6 týdnů po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 2 týdny po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o účinných antikoncepčních metodách, které pro Vás mohou být vhodné.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Není známo, zda přípravek AYVAKYT přechází do lidského mateřského mléka. Během léčby tímto přípravkem a ještě nejméně 2 týdny po poslední dávce nekojte. Promluvte si se svým lékařem o nejlepší způsobu krmení Vašeho dítěte v této době.

Plodnost

Přípravek AYVAKYT může způsobit problémy s plodností u mužů i žen. Pokud se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AYVAKYT může vyvolat příznaky, které ovlivňují Vaši schopnost koncentrace a reakce (viz bod 4). Proto přípravek AYVAKYT může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás tyto nežádoucí účinky vyskytnou, dbejte při řízení vozidla nebo obsluze strojů zvýšené opatrnosti.

Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká síla přípravku AYVAKYT se užívá

Doporučená dávka přípravku AYVAKYT závisí na Vaší nemoci – viz dále.

Přípravek AYVAKYT je k dispozici v tabletách s různou silou. Síly jsou 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Lékař Vám sdělí, jakou sílu a kolik tablet máte užívat.

Léčba AdvSM

Doporučená dávka je 200 mg jednou denně užitá ústy.

Pokud máte problémy s játry, lékař Vám může nejprve předepsat nižší dávku přípravku AYVAKYT.

Pokud se objeví nežádoucí účinky, lékař Vám může změnit dávku nebo dočasně či trvale přerušit léčbu. Neměňte dávkování ani přípravek AYVAKYT nevysazujte, dokud Vám to neřekne lékař.

Tablety přípravku AYVAKYT spolkněte vcelku a zapijte sklenicí vody. Tablety se užívají nalačno. Nejezte nejméně 2 hodiny před a nejméně 1 hodinu po užití přípravku AYVAKYT.

Pokud po užití přípravku AYVAKYT zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Užijte svou další dávku v pravidelnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AYVAKYT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet, promluvte si ihned se svým lékařem. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AYVAKYT

Pokud vynecháte dávku přípravku AYVAKYT, užijte ji, jakmile si vzpomenete, pokud Vaši následující plánovanou dávku nemáte dříve než za 8 hodin. Užijte další dávku v pravidelnou dobu. Neužívejte dvě dávky dávku během 8 hodin, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících obtíží (viz také bod 2):

- silná bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost silná slabost na jedné straně těla (známky krvácení do mozku)
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivní poruchy)

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- změněná chuť
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- průjem
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- změna barvy vlasů
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným vznikem modřin nebo krvácením
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- závrať
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v rukou a nohou
- krvácení do mozku
- zvýšená tvorba slz
- krvácení z nosu
- dušnost
- pálení žáhy
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- bolest břicha
- krvácení do trávicího ústrojí
- vyrážka
- vypadávání vlasů
- bolest
- zvýšení tělesné hmotnosti
- změny elektrické aktivity srdce
- modřiny
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkovaná játry

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- tekutina kolem srdce
- zarudlá nebo svědivá kůže
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička poškozená nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AYVAKYT obsahuje

- Léčivou látkou je avapritinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg avapritinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety obsahuje: mikrokrystalickou celulózu, kopovidon, sodnou sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Potahová vrstva tablety obsahuje: mastek, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E 171).

Jak přípravek AYVAKYT vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AYVAKYT 50 mg potahované tablety jsou kulaté, bílé tablety o průměru 6 mm s vyraženým „BLU“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

Přípravek AYVAKYT je dodáván v lahvičce obsahující 30 potahovaných tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Váleček s vysoušedlem ponechte v lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien, България, Česká republika, Danmark, Deutschland, Eesti, España, France, Hrvatska, Ireland, Ísland, Italia, Latvíja, 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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

AYVAKYT 100 mg potahované tablety avapritinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat
3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá

Co je přípravek AYVAKYT

Přípravek AYVAKYT je lék obsahující léčivou látku avapritinib.

K čemu se AYVAKYT používá

Přípravek AYVAKYT se používá u dospělých pacientů k léčbě:

- druhu zhoubného nádorového onemocnění trávicího ústrojí nazývaného gastrointestinální stromální nádor (GIST) v případech, kdy jej nelze léčit operativním odstraněním (je neresekovatelný) nebo se rozšířil do jiných částí těla (metastazuje) a obsahuje specifickou mutaci (D842V) v genu zodpovědném za tvorbu proteinkinázy nazývané receptor pro destičkový růstový faktor alfa (anglická zkratka je PDGFRA).
- agresivní systémové mastocytózy (ASM), systémové mastocytózy s přidruženým hematologickým nádorem (SM-AHN) nebo mastocytární leukémie (MCL) po nejméně jedné systémové léčbě. Jedná se o poruchy, při kterých tělo produkuje příliš mnoho žírných buněk, což je druh bílých krvinek. Příznaky jsou způsobeny tím, že se příliš mnoho žírných buněk dostane do různých orgánů Vašeho těla, jako jsou játra, kostní dřeň nebo slezina. Tyto žírné buňky také uvolňují látky, jako je histamin, způsobující různé obecné příznaky, které můžete pociťovat, a dále poškození dotčených orgánů.
ASM, SM-AHN a MCL se souhrnně označují jako pokročilá systémová mastocytóza (anglická zkratka je AdvSM).

Jak AYVAKYT účinkuje

Přípravek AYVAKYT potlačuje aktivitu skupiny bílkovin v těle, které se nazývají kinázy. Žírné buňky u pacientů s AdvSM nebo buňky, které tvoří zhoubný nádor, obvykle obsahují změny (mutace) v genech, které se podílejí na tvorbě specifických kináz souvisejících s růstem a šířením těchto buněk.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jakým způsobem přípravek AYVAKYT účinkuje nebo proč Vám byl tento přípravek předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat

Neužívejte přípravek AYVAKYT:

- jestliže jste alergický(á) na avapritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AYVAKYT se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **pokud jste prodělal(a) cévní aneuryzma** (výduť a oslabení cévní stěny) nebo **krvácení do mozku** v uplynulém roce.
- **pokud máte nízký počet krevních destiček.**
- **pokud užíváte léky na ředění krve z důvodu prevence tvorby krevních sraženin, jako je warfarin nebo fenpropakumon.**

U tohoto přípravku dbejte zvláštní opatrnosti:

- Mohou se u Vás rozvinout příznaky, jako je **silná bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost nebo silná slabost na jedné straně těla (známky krvácení do mozku)**. Pokud k tomu dojde, okamžitě kontaktujte svého lékaře a dočasně zastavte léčbu. U pacientů s AdvSM vyhodnotí lékař počty krevních destiček před zahájením léčby a bude je podle potřeby po dobu léčby avapritinibem sledovat.
- Léčba tímto přípravkem může vést k **vyššímu riziku krvácení**. Avapritinib může způsobit krvácení v zažívacím ústrojí, jako je žaludek, konečník nebo střeva. U pacientů s GIST může avapritinib dále způsobit krvácení do jater a také krvácení nádoru. Informujte svého lékaře, pokud jste měl(a) nebo máte jakékoli krvácivé problémy. Než začnete užívat avapritinib, lékař se může rozhodnout provést krevní testy. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví následující příznaky: krev ve stolici nebo černě zbarvená stolice, bolest břicha, vykašlávání/zvracení krve.
- Může se u Vás rovněž projevit **ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivních účinků)**. Avapritinib může někdy měnit způsob myšlení a zapamatování informací. Kontaktujte svého lékaře v případě, že se u Vás objeví tyto příznaky, nebo v případě, že si rodinný příslušník, pečovatel nebo někdo, kdo Vás zná, všimne, že začínáte být zapomětlivý(á) nebo zmatený(á).
- Během léčby tímto přípravkem okamžitě informujte svého lékaře, **pokud se Vám velmi rychle zvýší tělesná hmotnost, objeví se otok obličeje nebo končetin, máte potíže s dýcháním nebo začnete být dušný(á)**. Tento přípravek může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin).
- Avapritinib může způsobit **neobvyklý srdeční rytmus**. Lékař může provést vyšetření k posouzení těchto problémů během léčby avapritinibem. Informujte svého lékaře, pokud během užívání tohoto přípravku cítíte závratě, mdloby nebo neobvyklý srdeční tep.
- Mohou se u Vás projevit **závažné žaludeční a střevní problémy (průjem, pocit na zvracení a zvracení)**. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- Při užívání tohoto přípravku můžete začít být **citlivější na slunce**. Je důležité zakrýt kůži vystavenou slunci a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunci (SPF).

Během užívání avapritinibu může lékař požadovat pravidelná vyšetření krve. Pravidelně také bude sledována Vaše tělesná hmotnost.

Více informací viz bod 4.

Děti a dospívající

Přípravek AYVAKYT nebyl zkoumán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek AYVAKYT

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek AYVAKYT může mít vliv na účinek jiných léků, a některé jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, než začnete užívat přípravek AYVAKYT, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

Následující léky mohou zvyšovat účinky avapritinibu a mohou zesilovat jeho nežádoucí účinky:

- boceprevir – používá se k léčbě hepatitidy C (žloutenky typu C)
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používají se k léčbě infekcí HIV/AIDS
- klarithromycin, erythromycin, telithromycin – používají se k léčbě bakteriálních infekcí
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používají se k léčbě plísňových infekcí
- konivaptan – používá se k léčbě nízkých hladin sodíku v krvi (hyponatremie)

Následující léky mohou snižovat účinky avapritinibu:

- rifampicin – používá se k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – používají se k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- bosentan – používá se k léčbě vysokého krevního tlaku
- efavirenz a etravirin – používají se k léčbě infekce HIV/AIDS
- modafinil – používá se k léčbě poruch spánku
- dabrafenib – používá se k léčbě některých nádorových onemocnění
- nafcilin – používá se k léčbě některých bakteriálních infekcí
- dexamethason – používá se k potlačení zánětu

Tento přípravek může ovlivnit účinek následujících léků, nebo zesílit jejich nežádoucí účinky:

- alfentanil – používá se na tlumení bolesti během operací a lékařských výkonů
- atazanavir – používá se k léčbě infekce HIV/AIDS
- midazolam – používá se pro znecitlivění (anestezii), zklidnění (sedaci) nebo zmenšení úzkosti
- simvastatin – používá se k léčbě vysokého cholesterolu
- sirolimus, takrolimus – používají se k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv přípravek.

Přípravek AYVAKYT s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AYVAKYT nepijte grepovou šťávu ani nejezte grapefruity.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Nedoporučuje se používat tento přípravek během těhotenství, pokud to není zcela nutné. Během léčby tímto přípravkem je třeba zabránit otěhotnění, protože může dojít k poškození nenarozeného dítěte. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku AYVAKYT během těhotenství.

Před zahájením léčby tímto přípravkem může lékař zkontrolovat, zda nejste těhotná.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 6 týdnů po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě

nejméně 2 týdny po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o účinných antikoncepčních metodách, které pro Vás mohou být vhodné.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojít. Není známo, zda přípravek AYVAKYT přechází do lidského mateřského mléka. Během léčby tímto přípravkem a ještě nejméně 2 týdny po poslední dávce nekojte. Promluvte si se svým lékařem o nejlepším způsobu krmení Vašeho dítěte v této době.

Plodnost

Přípravek AYVAKYT může způsobit problémy s plodností u mužů i žen. Pokud se Vás to týká, poradte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AYVAKYT může vyvolat příznaky, které ovlivňují Vaši schopnost koncentrace a reakce (viz bod 4). Proto přípravek AYVAKYT může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás vyskytnou tyto nežádoucí účinky, máte dbát zvláštní opatrnosti při řízení vozidla nebo obsluhování strojů.

Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká síla přípravku AYVAKYT se užívá

Doporučená dávka přípravku AYVAKYT závisí na Vaší nemoci – viz dále.

Přípravek AYVAKYT je k dispozici v tabletách s různou silou. Síly jsou 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Lékař Vám sdělí, jakou sílu a kolik tablet máte užívat.

Léčba GIST

Doporučená dávka je 300 mg jednou denně užívaná ústy.

Léčba AdvSM

Doporučená dávka je 200 mg jednou denně užitá ústy.

Pokud máte problémy s játry, lékař Vám může nejprve předepsat nižší dávku přípravku AYVAKYT.

Pokud se objeví nežádoucí účinky, lékař Vám může změnit dávku nebo trvale zastavit léčbu. Neměňte dávkování ani nepřestávejte přípravek AYVAKYT užívat, dokud Vám to neřekne lékař.

Tablety přípravku AYVAKYT spolkněte vcelku a zapijte sklenicí vody. Tablety se užívají nalačno. Nejezte nejméně 2 hodiny před a nejméně 1 hodinu po užití přípravku AYVAKYT.

Pokud po užití přípravku AYVAKYT zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Užijte svou další dávku v pravidelnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AYVAKYT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet, promluvte si ihned se svým lékařem. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AYVAKYT

Pokud vynecháte dávku přípravku AYVAKYT, užijte ji, jakmile si vzpomenete, pokud Vaši následující plánovanou dávku nemáte dříve než za 8 hodin. Užijte další dávku v pravidelnou dobu. Neužívejte dvě dávky během 8 hodin, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících obtíží (viz také bod 2):

- silná bolest hlavy, problémy s viděním, závažná ospalost, silná slabost na jedné straně těla (známky krváčení do mozku)
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivní poruchy)

Další nežádoucí účinky u pacientů s GIST mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- snížená chuť k jídlu
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- závratě
- změněná chuť
- zvýšená tvorba slz
- bolest břicha
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- průjem
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- pálení žáhy
- změna barvy vlasů
- vyrážka
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkovaná játry

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- zarudlé nebo bolestivé oko, rozmazané vidění
- nedostatek tekutin (dehydratace)
- nízká hladina albuminu v krvi
- deprese
- úzkost
- potíže s usínáním (nespavost)
- krváčení do mozku
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v rukou a nohou
- pocit slabosti nebo neobvyklé ospalosti
- porucha řeči nebo chrapot
- porucha hybnosti
- bolest hlavy
- třes
- krváčení v oku
- zvýšená citlivost na světlo
- zvýšený krevní tlak
- dušnost
- ucpaný nos
- kašel včetně kašle s vykašláváním hlenu

- krvácení do trávicího ústrojí
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- obtížné polykání
- bolestivá ústa, rty nebo jazyk, moučnivka
- zvýšená tvorba slin
- zarudlá nebo svědivá kůže
- změna barvy kůže
- vypadávání vlasů
- bolest
- svalové křeče
- krev v moči
- horečka nebo celkové nepříjemné pocity
- změny elektrické aktivity srdce
- zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným krvácením nebo vznikem modřin
- krevní testy ukazující změněné množství minerálů v krvi
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin
- krevní testy ukazující zvýšený rozpad svalů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- krvácení z nádoru
- tekutina kolem srdce
- krvácení v játrech

Další nežádoucí účinky u pacientů s AdvSM mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- změněná chuť
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- průjem
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- změna barvy vlasů
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným vznikem modřin nebo krvácením
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- závrať
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v rukou a nohou
- krvácení do mozku
- zvýšená tvorba slz
- krvácení z nosu
- dušnost
- pálení žáhy
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- bolest břicha
- krvácení do trávicího ústrojí
- vyrážka
- vypadávání vlasů
- bolest
- zvýšení tělesné hmotnosti

- změny elektrické aktivity srdce
- modřiny
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkovaná játry

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- tekutina kolem srdce
- zarudlá nebo svědivá kůže
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička poškozená nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AYVAKYT obsahuje

- Léčivou látkou je avapritinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 100 mg avapritinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety obsahuje: mikrokrystalickou celulózu, kopovidon, sodnou sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Potahová vrstva tablety obsahuje: mastek, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E 171).
- Potiskový inkoust obsahuje: esterifikovaný šelak, brilantní modř FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172) a propylenglykol.

Jak přípravek AYVAKYT vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AYVAKYT 100 mg potahované tablety jsou kulaté, bílé tablety o průměru 9 mm s modrým potiskem „BLU“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

Přípravek AYVAKYT je dodáván v lahvičce obsahující 30 potahovaných tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Váleček s vysoušedlem ponechte v lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

AYVAKYT 200 mg potahované tablety avapritinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat
3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá

Co je přípravek AYVAKYT

Přípravek AYVAKYT je lék obsahující léčivou látku avapritinib.

K čemu se AYVAKYT používá

Přípravek AYVAKYT se používá u dospělých pacientů k léčbě:

- druhu zhoubného nádorového onemocnění trávicího ústrojí nazývaného gastrointestinální stromální nádor (GIST) v případech, kdy jej nelze léčit operativním odstraněním (neresekovatelný) nebo se rozšířil do jiných částí těla (metastazující) a obsahuje specifickou mutaci (D842V) v genu zodpovědném za tvorbu proteinkinázy nazývané receptor pro destičkový růstový faktor alfa (PDGFRA).
- agresivní systémové mastocytózy (ASM), systémové mastocytózy s přidruženým hematologickým nádorem (SM-AHN) nebo mastocytární leukemie (MCL) po nejméně jedné systémové léčbě. Jedná se o poruchy, při kterých tělo produkuje příliš mnoho žírných buněk, což je typ bílých krvinek. Příznaky jsou způsobeny tím, že se příliš mnoho žírných buněk dostane do různých orgánů Vašeho těla, jako jsou játra, kostní dřev nebo slezina. Tyto žírné buňky také uvolňují látky, jako je histamin, způsobující různé obecné příznaky, které můžete pociťovat, a dále poškození dotčených orgánů.
ASM, SM-AHN a MCL se souhrnně označují jako pokročilá systémová mastocytóza (anglická zkratka je AdvSM).

Jak AYVAKYT účinkuje

Přípravek AYVAKYT potlačuje aktivitu skupiny bílkovin v těle, které se nazývají kinázy. Žírné buňky u pacientů s AdvSM nebo buňky, které tvoří zhoubný nádor, obvykle obsahují změny (mutace) v genech, které se podílejí na tvorbě specifických kináz souvisejících s růstem a šířením těchto buněk.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jakým způsobem přípravek AYVAKYT účinkuje nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat

Neužívejte přípravek AYVAKYT:

- jestliže jste alergický(á) na avapritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AYVAKYT se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **pokud jste prodělal(a) cévní aneuryzma** (výduť a oslabení cévní stěny) nebo **krvácení v mozku** v uplynulém roce.
- **pokud máte nízký počet krevních destiček.**
- **pokud užíváte léky na ředění krve z důvodu prevence tvorby krevních sraženin, jako je warfarin nebo fenprokumon.**

U tohoto léku dbejte zvláštní opatrnosti:

- Mohou se u Vás rozvinout příznaky, jako je **bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost nebo silná slabost na jedné straně těla (příznaky krvácení v mozku)**. Pokud k tomu dojde, okamžitě kontaktujte svého lékaře a dočasně zastavte léčbu. U pacientů s AdvSM vyhodnotí lékař počty krevních destiček před zahájením léčby a bude je podle potřeby po dobu léčby avapritinibem sledovat.
- Léčba tímto přípravkem může vést k **vyššímu riziku krvácení**. Avapritinib může způsobovat krvácení v zažívacím ústrojí, jako je žaludek, konečník nebo střeva. U pacientů s GIST může avapritinib dále způsobit krvácení do jater a také krvácení nádoru. Informujte svého lékaře, pokud jste měl(a) nebo máte jakékoli krváivé problémy. Než začnete užívat avapritinib, Váš lékař se může rozhodnout provést krevní testy. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví následující příznaky: krev ve stolici nebo černě zbarvená stolice, bolest břicha, vykašlávání/zvracení krve.
- Může se u Vás rovněž projevit **ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivních účinků)**. Avapritinib může někdy měnit způsob myšlení a pamatování informací. Kontaktujte svého lékaře v případě, že se u Vás objeví tyto příznaky, nebo v případě, že si rodinný příslušník, pečovatel nebo někdo, kdo Vás zná, všimne, že začínáte být zapomětlivý(á) nebo zmatený(á).
- Během léčby tímto přípravkem okamžitě informujte svého lékaře, **pokud se Vám velmi rychle zvýší tělesná hmotnost, objeví se otok obličeje nebo končetin, máte potíže s dýcháním nebo začnete být dušný(á)**. Tento lék může způsobit zadržování vody v těle (závažné zadržování tekutin).
- Avapritinib může způsobit **neobvyklý srdeční rytmus**. Váš lékař může provést vyšetření k posouzení těchto problémů během léčby avapritinibem. Informujte svého lékaře, pokud během užívání tohoto léku cítíte závratě, mdloby nebo neobvyklý srdeční tep.
- Mohou se u Vás projevit **závažné žaludeční a střevní problémy (průjem, pocit na zvracení a zvracení)**. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- Při užívání tohoto přípravku můžete začít být **citlivější na slunce**. Je důležité zakrýt kůži vystavenou slunci a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunci (SPF).

Během užívání avapritinibu Vás lékař může požádat o podstoupení pravidelných vyšetření krve. Pravidelně také bude vážena Vaše tělesná hmotnost.

Více informací viz bod 4.

Děti a dospívající

Přípravek AYVAKYT nebyl zkoumán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek AYVAKYT

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek AYVAKYT může mít vliv na účinek jiných léků, a některé jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, než začnete užívat přípravek AYVAKYT, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

Následující léky mohou zvyšovat účinky avapritinibu a mohou zesilovat jeho nežádoucí účinky:

- boceprevir – používá se k léčbě hepatitidy C (žloutenky typu C)
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používají se k léčbě infekcí HIV/AIDS
- klarithromycin, erythromycin, telithromycin – používají se k léčbě bakteriálních infekcí
- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používají se k léčbě plísňových infekcí
- konivaptan – používá se k léčbě nízkých hladin sodíku v krvi (hyponatremie)

Následující léky mohou snižovat účinky avapritinibu:

- rifampicin – používá se k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – používají se k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- bosentan – používá se k léčbě vysokého krevního tlaku
- efavirenz a etravirin – používají se k léčbě infekce HIV/AIDS
- modafinil – používá se k léčbě poruch spánku
- dabrafenib – používá se k léčbě některých nádorových onemocnění
- nafcilin – používá se k léčbě některých bakteriálních infekcí
- dexamethason – používá se k omezení zánětu

Tento lék může ovlivnit, jak dobře účinkují následující léky, nebo zesílit jejich nežádoucí účinky:

- alfentanil – používá se na tlumení bolesti během operací a lékařských zákroků
- atazanavir – používá se k léčbě infekce HIV/AIDS
- midazolam – používá se pro znecitlivění (anestezii), zklidnění (sedaci) nebo zmenšení úzkosti
- simvastatin – používá se k léčbě vysokého cholesterolu
- sirolimus, takrolimus – používají se k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv přípravek.

Přípravek AYVAKYT s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AYVAKYT nepijte grepovou šťávu ani nejezte grapefruity.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Nedoporučuje se používat tento přípravek během těhotenství, pokud to není zcela nutné. Během léčby tímto přípravkem zamezte otěhotnění, protože může dojít k poškození nenarozeného dítěte. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku AYVAKYT během těhotenství.

Před zahájením léčby tímto přípravkem může lékař zkontrolovat, zda nejste těhotná.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 6 týdnů po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 2 týdny po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Porad'te se se svým lékařem o účinných antikoncepčních metodách, které pro Vás mohou být vhodné.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojít. Není známo, zda přípravek AYVAKYT přechází do lidského mateřského mléka. Během léčby tímto přípravkem a ještě nejméně 2 týdny po poslední dávce nekojte. Promluvte si se svým lékařem o nejlepší způsobu krmení Vašeho dítěte v této době.

Plodnost

Přípravek AYVAKYT může způsobit problémy s plodností u mužů i žen. Pokud se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AYVAKYT může vyvolat příznaky, které ovlivňují Vaši schopnost koncentrace a reakce (viz bod 4). Proto přípravek AYVAKYT může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás vyskytnou tyto nežádoucí účinky, máte dbát zvláštní opatrnosti při řízení vozidla nebo obsluhování strojů.

Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká síla přípravku AYVAKYT se užívá

Doporučená dávka přípravku AYVAKYT závisí na Vaší nemoci – viz dále.

Přípravek AYVAKYT je k dispozici v tabletách s různou silou. Síly jsou 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Lékař Vám sdělí, jakou sílu a kolik tablet máte užívat.

Léčba GIST

Doporučená dávka je 300 mg jednou denně užitá ústy.

Léčba AdvSM

Doporučená dávka je 200 mg jednou denně užitá ústy.

Pokud máte problémy s játry, lékař Vám může nejprve předepsat nižší dávku přípravku AYVAKYT.

Pokud se objeví nežádoucí účinky, lékař Vám může změnit dávku nebo trvale zastavit léčbu. Neměňte dávkování ani nepřestávejte přípravek AYVAKYT užívat, dokud Vám to neřekne lékař.

Tablety přípravku AYVAKYT spolkněte vcelku a zapijte sklenicí vody. Tablety se užívají nalačno. Nejezte nejméně 2 hodiny před a nejméně 1 hodinu po užití přípravku AYVAKYT.

Pokud po užití přípravku AYVAKYT zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Užijte svou další dávku v pravidelnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AYVAKYT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet, promluvte si ihned se svým lékařem. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AYVAKYT

Pokud vynecháte dávku přípravku AYVAKYT, užijte ji, jakmile si vzpomenete, pokud Vaši následující plánovanou dávku nemáte dříve než za 8 hodin. Užijte další dávku v pravidelnou dobu. Neužívejte dvě dávky během 8 hodin, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících obtíží (viz také bod 2):

- silná bolest hlavy, problémy s viděním, závažná ospalost, silná slabost na jedné straně těla (známky krváčení v mozku)
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivní poruchy)

Další nežádoucí účinky u pacientů s GIST mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- snížená chuť k jídlu
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- závrat
- změněná chuť
- zvýšená tvorba slz
- bolest břicha
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- průjem
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- pálení žáhy
- změna barvy vlasů
- vyrážka
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkovaná játry

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- červené nebo bolestivé oko, rozmazané vidění
- nedostatek tekutin (dehydratace)
- nízká hladina albuminu v krvi
- deprese
- úzkost
- potíže s usínáním (nespavost)
- krváčení v mozku
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v ruce a nohu
- pocit slabosti nebo neobvyklé ospalosti
- porucha řeči nebo chrapot
- porucha hybnosti
- bolest hlavy
- třes
- krváčení oka
- zvýšená citlivost na světlo
- zvýšený krevní tlak
- dušnost
- ucpaný nos
- kašel včetně kašle s vykašláváním
- gastrointestinální krváčení
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- obtížné polykání

- bolestivé ústa, rty nebo jazyk, moučnivka
- zvýšená tvorba slin
- zarudlá nebo svědivá kůže
- změna barvy kůže
- vypadávání vlasů
- bolest
- svalové křeče
- krev v moči
- horečka nebo celkové nepříjemné pocity
- změny elektrické aktivity srdce
- nárůst nebo úbytek tělesné hmotnosti
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným krvácením nebo vznikem podlitin
- krevní testy ukazující změněné množství minerálů v krvi
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin
- krevní testy ukazující zvýšený rozpad svalů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- krvácení v nádoru
- tekutina kolem srdce
- krvácení v játrech

Další nežádoucí účinky u pacientů s AdvSM mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- změněná chuť
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- průjem
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- změna barvy vlasů
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným vznikem modřin nebo krvácením
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- bolest hlavy
- závrať
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v rukou a nohou
- krvácení do mozku
- zvýšená tvorba slz
- krvácení z nosu
- dušnost
- pálení žáhy
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- bolest břicha
- krvácení do trávicího ústrojí
- vyrážka
- vypadávání vlasů
- bolest
- zvýšení tělesné hmotnosti
- změny elektrické aktivity srdce
- modřiny
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkovaná játry

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- tekutina kolem srdce
- zarudlá nebo svědivá kůže
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička poškozená nebo vykazuje známky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AYVAKYT obsahuje

- Léčivou látkou je avapritinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg avapritinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety obsahuje: mikrokrystalickou celulózu, kopovidon, sodnou sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Potahová vrstva tablety obsahuje: mastek, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E 171).
 - Potiskový inkoust obsahuje: esterifikovaný šelak, brilantní modř FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172) a propylenglykol.

Jak přípravek AYVAKYT vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AYVAKYT 200 mg potahované tablety jsou oválné, bílé tablety o délce 16 mm a šířce 8 mm s modrým potiskem „BLU“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

Přípravek AYVAKYT je dodáván v lahvičce obsahující 30 potahovaných tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Váleček s vysoušedlem ponechte v lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro pacienta

AYVAKYT 300 mg potahované tablety avapritinib

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat
3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AYVAKYT a k čemu se používá

Co je přípravek AYVAKYT

Přípravek AYVAKYT je lék obsahující léčivou látku avapritinib.

K čemu se AYVAKYT používá

Přípravek AYVAKYT se používá k léčbě dospělých s druhem zhoubného nádorového onemocnění trávicího ústrojí nazývaného gastrointestinální stromální nádor (GIST) v případech, kdy jej nelze léčit operativním odstraněním (neresekovatelný) nebo se rozšířil do jiných částí těla (metastazující) a obsahuje specifickou mutaci (D842V) v genu zodpovědném za tvorbu proteinkinázy nazývané receptor pro destičkový růstový faktor alfa (PDGFRA).

Jak AYVAKYT účinkuje

Přípravek AYVAKYT potlačuje aktivitu skupiny bílkovin v těle, které se nazývají kinázy. Žírné buňky u pacientů s AdvSM obvykle obsahují změny (mutace) genů, které se podílejí na tvorbě specifických kináz souvisejících s růstem a šířením těchto buněk.

Máte-li jakékoli otázky týkající se toho, jakým způsobem přípravek AYVAKYT účinkuje nebo proč Vám byl tento lék předepsán, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek AYVAKYT užívat

Neužívejte přípravek AYVAKYT:

- jestliže jste alergický(á) na avapritinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku AYVAKYT se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- **pokud jste prodělal(a) cévní aneuryzma** (výduť a oslabení cévní stěny) nebo **krvácení v mozku** v uplynulém roce.
- **pokud užíváte léky na ředění krve z důvodu prevence tvorby krevních sraženin, jako je warfarin nebo fenpropakumon.**

U tohoto léku dbejte zvláštní opatrnosti:

- Mohou se u Vás rozvinout příznaky, jako je **bolest hlavy, problémy s viděním, těžká ospalost nebo silná slabost na jedné straně těla (příznaky krvácení v mozku)**. Pokud k tomu dojde, okamžitě kontaktujte svého lékaře a dočasně zastavte léčbu.
- Léčba tímto přípravkem může vést k **vyššímu riziku krvácení**. Avapritinib může způsobovat krvácení v zažívacím ústrojí, jako je žaludek, konečník nebo střeva. U pacientů s GIST může avapritinib dále způsobit krvácení do jater a také krvácení nádoru. Informujte svého lékaře, pokud jste měl(a) nebo máte jakékoli krvácivé problémy. Než začnete užívat avapritinib, Váš lékař se může rozhodnout provést krevní testy. Okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud se u Vás objeví následující příznaky: krev ve stolici nebo černě zbarvená stolice, bolest břicha, vykašlávání/zvracení krve.
- Může se u Vás rovněž projevit **ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivních účinků)**. Avapritinib může někdy měnit způsob myšlení a pamatování informací. Kontaktujte svého lékaře v případě, že se u Vás objeví tyto příznaky, nebo v případě, že si rodinný příslušník, pečovatel nebo někdo, kdo Vás zná, všimne, že začínáte být zapomětlivý(á) nebo zmatený(á).
- Během léčby tímto přípravkem okamžitě informujte svého lékaře, **pokud se Vám velmi rychle zvýší tělesná hmotnost, objeví se otok obličeje nebo končetin, máte potíže s dýcháním nebo začnete být dušný(á)**. Tento lék může způsobit zadržování vody v těle (závažné zadržování tekutin).
- Avapritinib může způsobit **neobvyklý srdeční rytmus**. Váš lékař může provést vyšetření k posouzení těchto problémů během léčby avapritinibem. Informujte svého lékaře, pokud během užívání tohoto léku cítíte závratě, mdloby nebo neobvyklý srdeční tep.
- Mohou se u Vás projevit **závažné žaludeční a střevní problémy (průjem, pocit na zvracení a zvracení)**. Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, ihned vyhledejte lékařskou pomoc.
- Při užívání tohoto přípravku můžete začít být **citlivější na slunce**. Je důležité zakrýt kůži vystavenou slunci a používat opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunci (SPF).

Během užívání avapritinibu Vás lékař může požádat o podstoupení pravidelných vyšetření krve. Pravidelně také bude vážena Vaše tělesná hmotnost.

Více informací viz bod 4.

Děti a dospívající

Přípravek AYVAKYT nebyl zkoumán u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Nepodávejte tento přípravek dětem nebo dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek AYVAKYT

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Přípravek AYVAKYT může mít vliv na účinek jiných léků, a některé jiné léky mohou ovlivnit účinek tohoto přípravku.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, než začnete užívat přípravek AYVAKYT, pokud užíváte jakýkoli z následujících léků:

Následující léky mohou zvyšovat účinky avapritinibu a mohou zesilovat jeho nežádoucí účinky:

- boceprevir – používá se k léčbě hepatitidy C (žloutenky typu C)
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sachinavir – používají se k léčbě infekcí HIV/AIDS
- klarithromycin, erythromycin, telithromycin – používají se k léčbě bakteriálních infekcí

- itraconazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – používají se k léčbě plísňových infekcí
- konivaptan – používá se k léčbě nízkých hladin sodíku v krvi (hyponatremie)

Následující léky mohou snižovat účinky avapritinibu:

- rifampicin – používá se k léčbě tuberkulózy (TBC) a některých dalších bakteriálních infekcí
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – používají se k léčbě epilepsie
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese
- bosentan – používá se k léčbě vysokého krevního tlaku
- efavirenz a etravirin – používají se k léčbě infekce HIV/AIDS
- modafinil – používá se k léčbě poruch spánku
- dabrafenib – používá se k léčbě některých nádorových onemocnění
- nafcilin – používá se k léčbě některých bakteriálních infekcí
- dexamethason – používá se k omezení zánětu

Tento lék může ovlivnit, jak dobře účinkují následující léky, nebo zesílit jejich nežádoucí účinky:

- alfentanil – používá se na tlumení bolesti během operací a lékařských zákroků
- atazanavir – používá se k léčbě infekce HIV/AIDS
- midazolam – používá se pro znecitlivění (anestezii), zklidnění (sedaci) nebo zmenšení úzkosti
- simvastatin – používá se k léčbě vysokého cholesterolu
- sirolimus, takrolimus – používají se k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv přípravek.

Přípravek AYVAKYT s jídlem a pitím

Během léčby přípravkem AYVAKYT nepijte grepovou šťávu ani nejzte grapefruitu.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Nedoporučuje se používat tento přípravek během těhotenství, pokud to není zcela nutné. Během léčby tímto přípravkem zamezte otěhotnění, protože může dojít k poškození nenarozeného dítěte. Lékař s Vámi probere možná rizika užívání přípravku AYVAKYT během těhotenství.

Před zahájením léčby tímto přípravkem může lékař zkontrolovat, zda nejste těhotná.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 6 týdnů po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Muži s partnerkami, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě nejméně 2 týdny po dokončení léčby používat účinnou antikoncepci. Poradte se se svým lékařem o účinných antikoncepčních metodách, které pro Vás mohou být vhodné.

Kojení

Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo plánujete kojit. Není známo, zda přípravek AYVAKYT přechází do lidského mateřského mléka. Během léčby tímto přípravkem a ještě nejméně 2 týdny po poslední dávce nekojte. Promluvte si se svým lékařem o nejlepší způsobu krmení Vašeho dítěte v této době.

Plodnost

Přípravek AYVAKYT může způsobit problémy s plodností u mužů i žen. Pokud se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AYVAKYT může vyvolat příznaky, které ovlivňují Vaši schopnost koncentrace a reakce (viz bod 4). Proto přípravek AYVAKYT může mít vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud se u Vás vyskytnou tyto nežádoucí účinky, máte dbát zvláštní opatrnosti při řízení vozidla nebo obsluhování strojů.

Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek AYVAKYT užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaká síla přípravku AYVAKYT se užívá

Doporučená dávka přípravku AYVAKYT závisí na Vaší nemoci – viz dále.

Přípravek AYVAKYT je k dispozici v tabletách s různou silou. Síly jsou 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg a 300 mg. Lékař Vám sdělí, jakou sílu a kolik tablet máte užívat.

Léčba GIST

Doporučená dávka je 300 mg jednou denně užitá ústy.

Pokud máte problémy s játry, lékař Vám může nejprve předepsat nižší dávku přípravku AYVAKYT.

Pokud se objeví nežádoucí účinky, lékař Vám může změnit dávku nebo trvale zastavit léčbu. Neměňte dávkování ani nepřestávejte přípravek AYVAKYT užívat, dokud Vám neřekne lékař.

Tablety přípravku AYVAKYT spolkněte vcelku a zapijte sklenicí vody. Tablety se užívají nalačno. Nejezte nejméně 2 hodiny před a nejméně 1 hodinu po užití přípravku AYVAKYT.

Pokud po užití přípravku AYVAKYT zvracíte, neužívejte dodatečnou dávku. Užijte svou další dávku v pravidelnou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku AYVAKYT, než jste měl(a)

Pokud jste omylem užil(a) příliš mnoho tablet, promluvte si ihned se svým lékařem. Možná budete potřebovat lékařskou pomoc.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek AYVAKYT

Pokud vynecháte dávku přípravku AYVAKYT, užijte ji, jakmile si vzpomenete, pokud Vaši následující plánovanou dávku nemáte dříve než za 8 hodin. Užijte další dávku v pravidelnou dobu. Neužívejte dvě dávky dávku během 8 hodin, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte ihned svého lékaře, pokud si všimnete následujících obtíží (viz také bod 2):

- silná bolest hlavy, problémy s viděním, závažná ospalost, silná slabost na jedné straně těla (známky krváčení v mozku)
- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (známky kognitivní poruchy)

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 osob)

- snížená chuť k jídlu

- ztráta paměti, změny paměti nebo zmatenost (kognitivní účinky)
- závratě
- změněná chuť
- zvýšená tvorba slz
- bolest břicha
- pocit na zvracení, dávení a zvracení
- průjem
- suchost postihující oči, rty, ústa a kůži
- pálení žáhy
- změna barvy vlasů
- vyrážka
- otok (např. nohou, kotníků, obličeje, očí, kloubů)
- únava
- krevní testy ukazující snížení počtu červených krvinek (chudokrevnost) a bílých krvinek
- krevní testy prokazující zvýšenou zátěž jater a vysoké hladiny bilirubinu, což je látka produkovaná játry

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- červené nebo bolestivé oko, rozmazané vidění
- nedostatek tekutin (dehydratace)
- nízká hladina albuminu v krvi
- deprese
- úzkost
- potíže s usínáním (nespavost)
- krvácení v mozku
- snížení citlivosti, necitlivost, brnění nebo zvýšená citlivost na bolest v rukou a nohou
- pocit slabosti nebo neobvyklé ospalosti
- porucha řeči nebo chrapot
- porucha hybnosti
- bolest hlavy
- třes
- krvácení oka
- zvýšená citlivost na světlo
- zvýšený krevní tlak
- dušnost
- ucpaný nos
- kašel včetně kašle s vykašláváním
- gastrointestinální krvácení
- zvýšené zadržování tekutin v břiše
- zácpa, nadýmání (plynatost)
- obtížné polykání
- bolestivé ústa, rty nebo jazyk, moučnivka
- zvýšená tvorba slin
- zarudlá nebo svědivá kůže
- změna barvy kůže
- vypadávání vlasů
- bolest
- svalové křeče
- krev v moči
- horečka nebo celkové nepříjemné pocity
- změny elektrické aktivity srdce
- nárůst nebo úbytek tělesné hmotnosti
- krevní testy ukazující nízký počet krevních destiček často spojený se snadným krvácením nebo vznikem podlitin
- krevní testy ukazující změněné množství minerálů v krvi
- krevní testy ukazující sníženou funkci ledvin
- krevní testy ukazující zvýšený rozpad svalů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 osob):

- krvácení v nádoru
- tekutina kolem srdce
- krvácení v játrech

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AYVAKYT uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a na krabici za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je lahvička poškozená nebo vykazuje známky manipulace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AYVAKYT obsahuje

- Léčivou látkou je avapritinib. Jedna potahovaná tableta obsahuje 300 mg avapritinibu.
- Dalšími složkami jsou:
 - Jádru tablety obsahuje: mikrokrystalickou celulózu, kopovidon, sodnou sůl kroskarmelózy a magnesium-stearát (viz bod 2 „Přípravek AYVAKYT obsahuje sodík“).
 - Potahová vrstva tablety obsahuje: mastek, makrogol 3350, polyvinylalkohol a oxid titaničitý (E 171).
- Potiskový inkoust obsahuje: esterifikovaný šelak, brilantní modř FCF (E 133), oxid titaničitý (E 171), černý oxid železitý (E 172) a propylenglykol.

Jak přípravek AYVAKYT vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AYVAKYT 300 mg potahované tablety jsou oválné, bílé tablety o délce 18 mm a šířce 9 mm s modrým potiskem „BLU“ na jedné straně a „300“ na druhé straně.

Přípravek AYVAKYT je dodáván v lahvičce obsahující 30 potahovaných tablet. Krabička obsahuje jednu lahvičku.

Váleček s vysoušedlem ponechte v lahvičce.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení.

Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>