

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten  
AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten  
AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten  
AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten  
AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.

### AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg avapritinib.

### AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg avapritinib.

### AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg avapritinib.

### AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 300 mg avapritinib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tablet met een diameter van 5 mm en inscripties. Deze inscripties vormen “BLU” op de ene kant en “25” op de andere kant.

### AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tablet met een diameter van 6 mm en inscripties. Deze inscripties vormen “BLU” op de ene kant en “50” op de andere kant.

### AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, witte filmomhulde tablet met een diameter van 9 mm, bedrukt met “BLU” in blauwe inkt aan één kant en “100” aan de andere kant.

#### AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten

Ovale, witte filmomhulde tablet met een lengte van 16 mm en een breedte van 8 mm, bedrukt met “BLU” in blauwe inkt aan één kant en “200” aan de andere kant.

#### AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten

Ovale, witte filmomhulde tablet met een lengte van 18 mm en een breedte van 9 mm, bedrukt met “BLU” in blauwe inkt aan één kant en “300” aan de andere kant.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### Niet-reseceerbare of gemetastaseerde gastro-intestinale stromale tumor (GIST)

AYVAKYT is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde gastro-intestinale stromale tumoren (GIST) met een D842V-mutatie in het van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa-gen (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).

#### Gevorderde systemische mastocytose (AdvSM)

AYVAKYT is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie.

#### Indolente systemische mastocytose (ISM)

AYVAKYT is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met indolente systemische mastocytose (ISM) met matige tot ernstige symptomen die onvoldoende onder controle zijn met een symptomatische behandeling (zie rubriek 5.1).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet worden gestart door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van aandoeningen waarvoor avapritinib is geïndiceerd (zie rubriek 4.1).

#### Dosering

##### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

De aanbevolen aanvangsdosis van avapritinib voor GIST is 300 mg oraal eenmaal daags, op een lege maag (zie Wijze van toediening). De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

De selectie van patiënten voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de D842V-mutatie in het PDGFRA-gen dient te zijn gebaseerd op een gevalideerde testmethode.

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met sterke of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A-remmer niet kan worden vermeden, moet de aanvangsdosis van avapritinib worden verlaagd van 300 mg naar 100 mg oraal eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

##### *Gevorderde systemische mastocytose*

De aanbevolen aanvangsdosis van avapritinib voor AdvSM is 200 mg eenmaal daags, op een lege maag (zie Wijze van toediening). Deze dosis van 200 mg eenmaal daags is ook de aanbevolen maximale dosering die niet mag worden overschreden door patiënten met AdvSM. De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Behandeling met avapritinib wordt afgeraden bij patiënten met een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  (zie tabel 2 en rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met sterke of matige CYP3A-remmers dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A-remmer niet kan worden vermeden, moet de aanvangsdosis van avapritinib worden verlaagd van 200 mg naar 50 mg oraal eenmaal daags (zie rubriek 4.5).

#### *Indolente systemische mastocytose*

De aanbevolen dosis avapritinib voor ISM is 25 mg oraal eenmaal daags, op een lege maag (zie Wijze van toediening). Deze dosis van 25 mg eenmaal daags is ook de aanbevolen maximale dosering die niet mag worden overschreden bij patiënten met ISM. De behandeling van ISM moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met sterke of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

#### Dosisaanpassing voor bijwerkingen

Onderbreking van de behandeling met of zonder dosisvermindering kan, ongeacht de indicatie, worden overwogen voor het beheer van bijwerkingen op basis van de ernst en klinische presentatie.

De dosis moet zoals aanbevolen worden aangepast op basis van veiligheid en verdraagbaarheid.

Dosisverlagingen en dosisaanpassingen voor bijwerkingen worden aanbevolen bij patiënten met GIST, AdvSM of ISM en staan in tabel 1 en 2.

**Tabel 1. Aanbevolen dosisverlagingen voor AYVAKYT voor bijwerkingen**

Dosisverlaging	GIST (aanvangsdosis 300 mg)	AdvSM (aanvangsdosis 200 mg)	ISM (aanvangsdosis 25 mg)*
Eerste	200 mg eenmaal daags	100 mg eenmaal daags	25 mg om de andere dag
Tweede	100 mg eenmaal daags	50 mg eenmaal daags	-
Derde	-	25 mg eenmaal daags	-

\* ISM-patiënten bij wie de dosis moet worden verlaagd tot minder dan 25 mg om de andere dag, moeten stoppen met de behandeling.

**Tabel 2. Aanbevolen dosisaanpassingen voor AYVAKYT voor bijwerkingen**

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
<b>Patiënten met GIST, AdvSM of ISM</b>		
Intracraniale bloeding (zie rubriek 4.4)	Alle graden	Definitief stoppen met AYVAKYT.
Cognitieve effecten** (zie rubriek 4.4)	Graad 1	Ga verder met dezelfde dosis, verlaag de dosis of onderbreek tot verbetering tot de uitgangssituatie of tot opgelost. Hervat met dezelfde dosis of met een verlaagde dosis.
	Graad 2 of graad 3	Onderbreek de behandeling tot verbetering tot de uitgangssituatie, graad 1, of tot opgelost. Hervat met dezelfde dosis of met een verlaagde dosis.
	Graad 4	Definitief stoppen met AYVAKYT.

<b>Overige bijwerkingen</b> (zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.8)	Graad 3 of graad 4	Onderbreek de behandeling tot minder dan of gelijk aan graad 2. Hervat met dezelfde dosis of met een verlaagde dosis, indien nodig.
<b>Patiënten met AdvSM</b>		
<b>Trombocytopenie</b> (zie rubriek 4.4)	Minder dan $50 \times 10^9/l$	Onderbreek de toediening totdat het aantal bloedplaatjes $\geq 50 \times 10^9/l$ is; hervat de toediening dan met een verlaagde dosis (zie tabel 1). Als het aantal bloedplaatjes niet herstelt tot boven $50 \times 10^9/l$ , overweeg dan ondersteunende behandeling met bloedplaatjes.

\* De graad voor de ernst van de bijwerkingen is in overeenstemming met de *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* versie 4.03 en 5.0

\*\* Bijwerkingen die impact hebben op algemene dagelijkse levensverrichtingen (*Activities of Daily Living, ADL*) voor bijwerkingen van graad 2 of hoger

#### Vergeten doses

Als een dosis avapritinib is vergeten, moet de patiënt de vergeten dosis alsnog innemen, tenzij de volgende geplande dosis binnen 8 uur is (zie Wijze van toediening). Als de dosis niet minimaal 8 uur voorafgaand aan de volgende dosis is ingenomen, dan moet die dosis worden overgeslagen en moet de patiënt de behandeling hervatten met de volgende geplande dosis.

Als de patiënt na het innemen van een dosis avapritinib heeft gebraakt, mag de patiënt geen extra dosis nemen, maar moet de patiënt de behandeling voortzetten met de volgende geplande dosis.

#### Speciale populaties

##### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2). Klinische gegevens over ISM-patiënten van 75 jaar en ouder zijn beperkt (zie rubriek 5.1).

##### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine binnen de bovengrens van normaal [*upper limit of normal, ULN*] en aspartaataminotransferase (ASAT)  $> ULN$  of totaal bilirubine meer dan 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT) en een matige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine  $> 1,5$  tot 3,0 keer ULN en elke ASAT). Een aangepaste aanvangsdosis avapritinib wordt aanbevolen voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C). Voor patiënten met GIST moet de aanvangsdosis van avapritinib worden verlaagd van 300 mg naar 200 mg oraal eenmaal daags, voor patiënten met AdvSM van 200 mg naar 100 mg oraal eenmaal daags en voor patiënten met ISM van 25 mg oraal eenmaal daags naar 25 mg oraal om de andere dag (zie rubriek 5.2).

##### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een lichte en matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CLcr] 30-89 ml/min, geschat aan de hand van Cockcroft-Gault). Avapritinib is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 15-29 ml/min) of nierfalen (CLcr  $< 15$  ml/min), en daarom wordt het gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of nierfalen niet aanbevolen (zie rubriek 5.2).

##### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van AYVAKYT bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

AYVAKYT is voor oraal gebruik.

De tabletten moeten op een lege maag minstens 1 uur vóór of minstens 2 uur na een maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Patiënten moeten de tabletten heel met een glas water doorslikken.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Bloedingen

Bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST of AdvSM is avapritinib in verband gebracht met een verhoogde incidentie van hemorragische bijwerkingen, waaronder ernstige bijwerkingen zoals gastro-intestinale bloedingen en intracranieële bloedingen. Gastro-intestinale hemorragische bijwerkingen waren de meest gemelde hemorragische bijwerkingen tijdens de behandeling van patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met avapritinib, terwijl er ook leverbloedingen en tumorbloedingen zijn opgetreden bij GIST-patiënten (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met GIST of AdvSM moet lichamelijk onderzoek deel uitmaken van de standaardcontrole op hemorragische bijwerkingen. Het volledig bloedbeeld, inclusief bloedplaatjes, en de stollingsparameters moeten worden gemonitord bij patiënten met GIST of AdvSM, met name bij patiënten met aandoeningen die een verhoogd risico op bloedingen met zich meebrengen en bij patiënten die worden behandeld met anticoagulantia (bijv. warfarine, fenprocoumon) of andere gelijktijdige geneesmiddelen die het risico op bloedingen verhogen.

#### Intracranieële bloedingen

Bij GIST- en AdvSM-patiënten die met avapritinib zijn behandeld, zijn intracranieële bloedingen als bijwerking opgetreden.

Alvorens gestart wordt met om het even welke dosis avapritinib, moet het risico op intracranieële bloeding zorgvuldig worden overwogen bij patiënten bij wie er sprake kan zijn van een verhoogd risico, waaronder patiënten met een voorgeschiedenis van een vasculair aneurysma, intracranieële bloeding, cerebrovasculair accident in het voorafgaande jaar, gelijktijdig gebruik van anticoagulantia of trombocytopenie.

Patiënten bij wie er tijdens de behandeling met avapritinib klinisch relevante neurologische tekenen en symptomen (bijv. ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, somnolentie en/of focale zwakte) optreden, moeten het gebruik van avapritinib onderbreken en hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk informeren. Beeldvormend onderzoek van de hersenen door middel van magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) of computertomografie (CT) kan worden uitgevoerd naar goeddunken van de arts op basis van de ernst en de klinische presentatie.

Bij patiënten bij wie tijdens de behandeling met avapritinib voor om het even welke indicatie een intracranieële bloeding wordt waargenomen, moet de behandeling met avapritinib, ongeacht de graad van de ernst van deze bloeding, definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

#### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

Er zijn ernstige intracranieële bloedingen als bijwerking gemeld bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST die met avapritinib werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het precieze mechanisme is niet bekend.

Er is geen ervaring uit klinisch onderzoek met avapritinib bij patiënten met hersenmetastasen.

### *Gevorderde systemische mastocytose*

Er werden ernstige intracraniale bloedingen als bijwerking gemeld bij patiënten met AdvSM die met avapritinib werden behandeld (zie rubriek 4.8). Het precieze mechanisme is niet bekend. De incidentie van intracraniale bloeding was hoger bij patiënten met een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  en bij patiënten met een aanvangsdosis  $\geq 300$  mg.

Rekening houdend met het bovenstaande moet het aantal bloedplaatjes worden bepaald voordat de behandeling wordt ingesteld. Behandeling met avapritinib wordt afgeraden bij patiënten met een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$ . Nadat de behandeling is ingesteld, moet gedurende de eerste 8 weken om de 2 weken het aantal bloedplaatjes worden bepaald, ongeacht het aantal bloedplaatjes bij de uitgangssituatie. Controleer het aantal bloedplaatjes na een behandeling van 8 weken om de 2 weken (of vaker indien klinisch geïndiceerd) als het aantal minder dan  $75 \times 10^9/l$  is, om de 4 weken als het aantal tussen 75 en  $100 \times 10^9/l$  is en indien klinisch geïndiceerd als het aantal meer dan  $100 \times 10^9/l$  is.

Behandel een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$  door de toediening van avapritinib tijdelijk te onderbreken. Ondersteunende behandeling met bloedplaatjes kan noodzakelijk zijn en de aanbevolen dosisaanpassing in tabel 2 moet worden gevolgd (zie rubriek 4.2). In klinisch onderzoek was trombocytopenie doorgaans omkeerbaar door de dosis avapritinib te verlagen of de toediening te onderbreken. Bij patiënten met AdvSM mag de maximale dosering niet hoger zijn dan 200 mg eenmaal daags.

### Cognitieve effecten

Bij patiënten die met avapritinib worden behandeld, kunnen cognitieve effecten optreden, zoals geheugenvermindering, cognitieve aandoening, verwarde toestand en encefalopathie. Het mechanisme van de cognitieve effecten is niet bekend.

Het wordt aanbevolen dat patiënten met GIST of AdvSM klinisch worden gemonitord op tekenen en symptomen van cognitieve voorvallen, zoals nieuwe of erger wordende vergeetachtigheid, verwardheid en/of moeite met cognitief functioneren. Patiënten met GIST of AdvSM moeten hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg onmiddellijk informeren als ze last krijgen van nieuwe of verergerende cognitieve symptomen.

Bij GIST- of AdvSM-patiënten bij wie cognitieve effecten in verband met de behandeling met avapritinib zijn waargenomen, moet de aanbevolen dosisaanpassing in tabel 2 worden gevolgd (zie rubriek 4.2). In klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd bij patiënten met GIST en AdvSM, verbeterden dosisverlagingen of dosisonderbrekingen cognitieve effecten van graad  $\geq 2$ , vergeleken met geen actie.

Bij patiënten met ISM kunnen cognitieve effecten een van de ziektesymptomen zijn. Patiënten met ISM moeten hun zorgverlener informeren als ze last krijgen van nieuwe of verergerende cognitieve symptomen.

### Vochtretentie

Voorvallen van vochtretentie, waaronder ernstige gevallen van gelokaliseerd oedeem (gezichtsoedeem, periorbitaal oedeem, perifeer oedeem en/of pleurale effusie) of gegeneraliseerd oedeem, zijn gemeld met een frequentiecategorie van ten minste 'vaak' bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST die avapritinib gebruiken. Andere gelokaliseerde oedemen (larynxoedeem en/of pericardeffusie) zijn soms gemeld (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met AdvSM zijn gelokaliseerd oedeem (gezichtsoedeem, periorbitaal oedeem, perifeer oedeem, longoedeem, pericardeffusie en/of pleurale effusie) of gegeneraliseerd oedeem en ascites waargenomen met een frequentiecategorie van ten minste 'vaak' (zie rubriek 4.8). Andere gelokaliseerde oedemen (larynxoedeem) zijn soms gemeld.

Daarom wordt aanbevolen dat patiënten met GIST of AdvSM beoordeeld worden op deze bijwerkingen, inclusief regelmatige beoordeling van gewicht en respiratoire symptomen. Een

onverwachte snelle gewichtstoename of respiratoire symptomen die duiden op vochtretentie, moeten zorgvuldig worden onderzocht en gepaste ondersteunende zorg en therapeutische maatregelen, zoals diuretica, dienen te worden genomen. Bij GIST- of AdvSM-patiënten met ascites wordt aanbevolen om de oorzaak van ascites te evalueren.

Bij patiënten met ISM is gelokaliseerd oedeem (perifeer oedeem, gezichtsoedeem) waargenomen met een frequentiecategorie van ten minste 'vaak' (zie rubriek 4.8).

#### Verlenging van het QT-interval

In klinisch onderzoek is verlenging van het QT-interval waargenomen bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST en bij patiënten met AdvSM die met avapritinib werden behandeld (zie rubriek 4.8 en 5.1). Verlenging van het QT-interval kan tot een verhoogd risico op ventriculaire aritmie, waaronder torsade de pointes, leiden.

Avapritinib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij GIST- of AdvSM-patiënten met een bekende verlenging van het QT-interval of met een risico op een verlenging van het QT-interval (bijv. door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen, al bestaande hartziekte en/of elektrolytstoornissen). Gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A4-remmers dient wegens het verhoogde risico op bijwerkingen, waaronder QT-verlenging en verwante hartritmestoornissen (zie rubriek 4.5), ook te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik van matige CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden, zie dan rubriek 4.2 voor instructies voor het aanpassen van de dosis.

Bij patiënten met GIST of AdvSM moeten beoordelingen van het QT-interval door middel van een electrocardiogram (ECG) worden overwogen als avapritinib gelijktijdig wordt ingenomen met geneesmiddelen die het QT-interval kunnen verlengen.

Bij patiënten met ISM moeten beoordelingen van het QT-interval door middel van een ECG worden overwogen, met name bij patiënten met gelijktijdige factoren die het QT-interval kunnen verlengen (bijv. leeftijd, reeds bestaande hartritmestoornissen).

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Diarree, nausea en braken waren de meest gemelde gastro-intestinale bijwerkingen bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST en bij patiënten met AdvSM (zie rubriek 4.8). GIST- of AdvSM-patiënten die last hebben van diarree, nausea en braken, dienen te worden geëvalueerd om oorzaken in verband met de ziekte uit te sluiten. Ondersteunende zorg voor gastro-intestinale bijwerkingen waarvoor behandeling nodig is, zijn onder andere geneesmiddelen met anti-emetische, diarreeremmende of maagzuurremmende eigenschappen.

De hydratietoestand van GIST- of AdvSM-patiënten met gastro-intestinale bijwerkingen moet nauwgezet worden gemonitord en worden behandeld volgens de standaard klinische praktijk.

#### Laboratoriumonderzoek

De behandeling met avapritinib bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST en patiënten met AdvSM wordt in verband gebracht met anemie, neutropenie en/of trombocytopenie. Bij patiënten met GIST- of AdvSM moet tijdens de behandeling met avapritinib regelmatig een volledig bloedbeeld worden uitgevoerd. Zie ook intracranieële bloedingen hierboven in deze rubriek en in rubriek 4.8.

De behandeling met avapritinib bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST en bij patiënten met AdvSM wordt in verband gebracht met verhogingen van bilirubine en levertransaminasen (zie rubriek 4.8). De leverfunctie (transaminasen en bilirubine) moet regelmatig worden gecontroleerd bij patiënten met GIST of AdvSM die avapritinib krijgen.



## CYP3A4-remmers en -inductoren

Gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-remmers moet worden vermeden omdat dit de plasmaconcentratie van avapritinib kan doen toenemen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Gelijktijdige toediening met sterke of matige CYP3A-inductoren moet vermeden worden omdat dit de plasmaconcentratie van avapritinib kan doen afnemen (zie rubriek 4.5).

## Fotosensitiviteitsreactie

Blootstelling aan direct zonlicht moet worden vermeden of geminimaliseerd vanwege het risico op fototoxiciteit in verband met avapritinib. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om gebruik te maken van maatregelen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

## Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Werkzame stoffen die invloed kunnen hebben op avapritinib

#### *Sterke en matige CYP3A-remmers*

Gelijktijdige toediening van avapritinib met een sterke CYP3A-remmer verhoogde de plasmaconcentratie van avapritinib en kan leiden tot een toename van bijwerkingen. Gelijktijdige toediening van itraconazol (200 mg tweemaal daags op dag 1, gevolgd door 200 mg eenmaal daags gedurende 13 dagen) met een enkele dosis avapritinib van 200 mg op dag 4 bij gezonde proefpersonen deed de  $C_{max}$  van avapritinib 1,4 keer toenemen en de  $AUC_{0-inf}$  4,2 keer, ten opzichte van een dosis avapritinib van 200 mg alleen toegediend.

Gelijktijdig gebruik van avapritinib met sterke of matige CYP3A-remmers (zoals antimycotica waaronder ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; bepaalde macroliden zoals erytromycine, claritromycine en telitromycine; werkzame stoffen voor de behandeling van humaan-immunodeficiëntievirusinfecties/verworven immunodeficiëntiesyndroom [HIV/AIDS], zoals cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir en saquinavir; evenals conivaptan voor de behandeling van hyponatriëmie en boceprevir voor de behandeling van hepatitis), inclusief grapefruit en grapefruitsap, dient te worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik met een matige CYP3A-remmer niet kan worden vermeden, moet de aanvangsdosis van avapritinib worden verlaagd van 300 mg naar 100 mg oraal eenmaal daags voor patiënten met GIST, en van 200 mg naar 50 mg oraal eenmaal daags voor patiënten met AdvSM. Bij patiënten met ISM moet gelijktijdig gebruik van avapritinib met sterke of matige CYP3A-remmers worden vermeden (zie rubriek 4.2 en 4.4).

#### *Sterke en matige CYP3A-inductoren*

Gelijktijdige toediening van avapritinib met een sterke CYP3A-inductor verminderde de plasmaconcentratie van avapritinib en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van avapritinib. Gelijktijdige toediening van rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 18 dagen) met een enkele dosis van 400 mg avapritinib op dag 9 bij gezonde proefpersonen deed de  $C_{max}$  van avapritinib met 74% afnemen en de  $AUC_{0-inf}$  met 92%, ten opzichte van een dosis van 400 mg avapritinib alleen toegediend.

Gelijktijdige toediening van avapritinib met sterke en matige CYP3A-inductoren (bijv. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fosfenytoïne, primidon, bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, dabrafenib, nafcilline of *Hypericum perforatum*, ook bekend als sint-janskruid) moet worden vermeden.

## Effect van avapritinib op andere werkzame stoffen

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat avapritinib een directe en tijdsafhankelijke remmer van CYP3A is. Daarom kan avapritinib mogelijk de plasmaconcentratie verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A.

*In-vitro*-onderzoeken duiden erop dat avapritinib een inductor is van CYP3A. Daarom kan avapritinib mogelijk de plasmaconcentratie verlagen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die substraten zijn van CYP3A.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van avapritinib met CYP3A-substraten met een smalle therapeutische index, aangezien hun plasmaconcentratie kan worden veranderd.

Avapritinib is *in vitro* een remmer van P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K en BSEP. Daarom kan de concentratie van gelijktijdig toegediende substraten van deze transporteiwitten bij behandeling met avapritinib veranderen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten op de hoogte worden gebracht dat avapritinib schade kan veroorzaken aan de foetus (zie rubriek 5.3).

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd voordat een behandeling met AYVAKYT wordt ingesteld.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 6 weken na de laatste dosis AYVAKYT. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 2 weken na de laatste dosis AYVAKYT.

Patiënten moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met hun beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg als ze zwanger worden of als zwangerschap wordt vermoed terwijl ze AYVAKYT gebruiken.

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van avapritinib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

AYVAKYT wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Als AYVAKYT wordt gebruikt tijdens de zwangerschap of als de patiënt zwanger wordt tijdens gebruik van AYVAKYT, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of avapritinib/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Borstvoeding moet worden gestaakt tijdens behandeling met AYVAKYT en gedurende 2 weken na de laatste dosis.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van AYVAKYT op de vruchtbaarheid bij de mens. Op basis van niet-klinische bevindingen bij dieren wordt echter aangenomen dat de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid verminderd is door behandeling met avapritinib (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

AYVAKYT kan bijwerkingen veroorzaken, zoals cognitieve effecten, die invloed kunnen hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten moeten worden gewezen op het risico op bijwerkingen die invloed hebben op hun concentratie- en reactievermogen. Patiënten die deze bijwerkingen ervaren, moeten extra voorzichtig zijn bij het autorijden of het bedienen van machines.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidsdatabase bevat in totaal 585 patiënten met GIST (alle doses), waarvan 550 patiënten avapritinib kregen in een aanvangsdosis van 300 mg of 400 mg; 193 patiënten die in onderzoeken voor AdvSM (alle doses) zijn opgenomen, waarvan 126 patiënten avapritinib kregen in een aanvangsdosis van 200 mg; en 246 patiënten met ISM (doses van 25 mg - 100 mg), waarvan 141 patiënten avapritinib kregen in de aanbevolen dosis van 25 mg in deel 2, het hoofddeel van het PIONEER-onderzoek (zie rubriek 5.1).

#### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

De meest voorkomende bijwerkingen van elke graad tijdens de behandeling met avapritinib bij een aanvangsdosis van 300 mg of 400 mg waren nausea (45%), vermoeidheid (40%), anemie (39%), periorbitaal oedeem (33%), gezichtsoedeem (27%), hyperbilirubinemie (28%), diarree (26%), braken (24%), perifeer oedeem (23%), traanproductie verhoogd (22%), verminderde eetlust (21%) en geheugenvermindering (20%).

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 23% van de patiënten die avapritinib kregen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen tijdens behandeling met avapritinib waren anemie (6%) en pleurale effusie (1%).

De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van de behandeling, waren vermoeidheid, encefalopathie en intracranieële bloeding (elk < 1%). Bijwerkingen die leidden tot een verlaging van de dosis waren onder andere anemie, vermoeidheid, neutrofielentelling verlaagd, bloed bilirubine verhoogd, geheugenvermindering, cognitieve aandoening, periorbitaal oedeem, nausea en gezichtsoedeem.

#### *Gevorderde systemische mastocytose*

De meest voorkomende bijwerkingen van elke graad tijdens de behandeling met avapritinib bij een aanvangsdosis van 200 mg waren periorbitaal oedeem (38%), trombocytopenie (37%), perifeer oedeem (33%) en anemie (22%).

Ernstige bijwerkingen kwamen voor bij 12% van de patiënten die avapritinib kregen. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen tijdens behandeling met avapritinib waren subduraal hematoom (2%), anemie (2%) en hemorragie (2%).

Bij patiënten met AdvSM die met 200 mg werden behandeld, had 7,1% bijwerkingen die leidden tot definitieve stopzetting van de behandeling. Bij twee patiënten (1,6%) kwam subduraal hematoom voor. Cognitieve aandoening, zwaarmoedige stemming, diarree, stoornis van aandacht, hemoglobine verlaagd, haarkleurveranderingen, verminderd libido, nausea, neutropenie, voortijdige menopauze en trombocytopenie kwamen elk voor bij één patiënt (elk 0,8%). Bijwerkingen die leidden tot een verlaging van de dosis waren trombocytopenie, neutropenie, periorbitaal oedeem, cognitieve aandoening, perifeer oedeem, plaatjestelling verlaagd, neutrofielentelling verlaagd, anemie, asthenie,

vermoeidheid, artralgie, bloed alkalische fosfatase verhoogd, bloed bilirubine verhoogd en wittebloedceltelling verlaagd.

#### *Indolente systemische mastocytose*

In deel 2 van PIONEER was de meest voorkomende bijwerking tijdens de behandeling met avapritinib in de aanbevolen dosis van 25 mg perifeer oedeem (12%). Over het geheel genomen was de meerderheid van de bijwerkingen van oedeem graad 1 (94% voor perifeer oedeem; 90% voor gezichtsoedeem); geen enkele was graad  $\geq 3$  en geen enkele leidde tot stopzetting van de behandeling.

Er kwamen geen ernstige bijwerkingen of fatale bijwerkingen voor bij 141 patiënten die avapritinib kregen in de aanbevolen dosis van 25 mg in deel 2 van PIONEER. Stopzetting van de behandeling vanwege bijwerkingen kwam voor bij  $< 1\%$  van de patiënten die avapritinib kregen.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die zijn gemeld in klinische onderzoeken bij  $\geq 1\%$  van de patiënten met GIST, staan hieronder vermeld (tabel 3), behalve bijwerkingen vermeld in rubriek 4.4 die ongeacht de frequentie opgenomen zijn, volgens de MedDRA systeem-/orgaanklassen en frequentie. Voor patiënten met AdvSM staan de bijwerkingen die werden gemeld in klinische onderzoeken bij  $\geq 3\%$  van de patiënten hieronder weergegeven (tabel 4). Voor patiënten met ISM staan de bijwerkingen die in deel 2 van het PIONEER-onderzoek werden gemeld bij  $\geq 5\%$  van de patiënten, weergegeven in tabel 5.

De frequenties worden volgens de volgende afspraak gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

**Tabel 3. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST behandeld met avapritinib**

Systeem-/orgaanklasse/frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graden $\geq 3$ %
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
Vaak	Conjunctivitis	2,0	-
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>			
Soms	Tumorbloeding	0,2	0,2
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Anemie	39,6	20,4
	Wittebloedceltelling verlaagd	14,0	3,1
	Neutrofielentelling verlaagd	15,8	8,9
Vaak	Trombocytopenie	8,4	0,9
	Lymfocytentelling verlaagd	4,7	2,2
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Zeer vaak	Verminderde eetlust	21,1	0,5
Vaak	Hypofosfatemie	8,9	2,5
	Hypokaliëmie	6,0	0,9
	Hypomagniësemie	3,8	0,4
	Hyponatriëmie	1,3	0,7
	Dehydratie	1,8	0,5
	Hypoalbuminemie	2,4	-
	Hypocalciëmie	2,2	0,4
<b>Psychische stoornissen</b>			
Vaak	Verwarde toestand	4,7	0,5
	Depressie	4,2	0,4
	Angst	1,8	-
	Insomnia	3,8	-

<b>Systeem-/orgaanklasse/frequentie-categorie</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Alle graden %</b>	<b>Graden <math>\geq 3</math> %</b>
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Geheugenvermindering	22,7	0,9
	Cognitieve aandoening	11,8	0,9
	Duizeligheid	10,5	0,2
	Effect op smaak	12,7	-
Vaak	Intracraniële bloeding <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Verminderd geestelijk vermogen <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Neuropathie perifeer	8,5	0,4
	Somnolentie	1,8	-
	Afasie	1,8	-
	Hypokinesie	1,3	0,2
	Hoofdpijn	8,0	0,2
	Evenwichtsstoornis	1,6	-
	Spraakstoornis	4,5	-
Tremor	2,2	0,2	
Soms	Encefalopathie	0,9	0,5
<b>Oogaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Traanproductie verhoogd	22,2	-
Vaak	Oculaire hemorrhagie <sup>3</sup>	1,1	-
	Gezichtsvermogen wazig	2,9	-
	Conjunctiva hemorrhagie	2,4	-
	Fotofobie	1,6	-
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			
Vaak	Vertigo	2,4	-
<b>Hartaandoeningen</b>			
Soms	Pericardeffusie	0,9	0,2
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
Vaak	Hypertensie	3,3	1,1
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			
Vaak	Pleurale effusie	6,0	0,9
	Dyspneu	6,0	0,7
	Neusverstopping	1,5	-
	Hoesten	2,2	-
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Buikpijn	10,9	1,1
	Braken	24,2	0,7
	Diarree	26,4	2,7
	Nausea	45,1	1,5
	Droogheid	10,9	0,2
	Gastro-oesofageale refluxziekte	12,9	0,5
Vaak	Gastro-intestinale bloeding <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Constipatie	5,8	-
	Dysfagie	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Flatulentie	1,6	-
	Speekselhypersecretie	1,5	-
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Hyperbilirubinemie	27,5	5,8
Soms	Leverbloeding	0,2	0,2
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Haarkleurveranderingen	15,3	0,2
	Rash	12,7	1,6
Vaak	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom	1,3	-

Systeem-/orgaanklasse/frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graden $\geq 3$ %
	Fotosensitiviteitsreactie	1,1	-
	Huidhypopigmentatie	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopecia	9,6	-
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>			
Vaak	Myalgie	2,0	-
	Artralgie	1,8	-
	Rugpijn	1,1	-
	Spierspasmen	1,6	-
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Vaak	Acuut nierletsel	2,0	0,9
	Bloedcreatinine verhoogd	4,4	-
	Hematurie	1,1	-
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Zeer vaak	Oedeem <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Vermoeidheid	39,6	5,3
Vaak	Asthenie	7,8	1,6
	Pyrexie	1,8	0,2
	Malaise	2,5	0,2
	Het koud hebben	2,9	-
<b>Onderzoeken</b>			
Zeer vaak	Transaminasen verhoogd	12,4	0,9
Vaak	Elektrocardiogram QT verlengd	2,0	0,2
	Bloed creatinefosfokinase verhoogd	3,3	0,4
	Gewicht verlaagd	7,5	0,2
	Gewicht verhoogd	4,7	-
	Bloed lactaatdehydrogenase verhoogd	1,3	-

<sup>1</sup>Intracranieële bloeding (waaronder cerebrale bloeding, intracranieële bloeding, subduraal hematoom, cerebraal hematoom)

<sup>2</sup>Verminderd geestelijk vermogen (waaronder stoornis van aandacht, verminderd geestelijk vermogen, psychische toestandsveranderingen, dementie)

<sup>3</sup>Oculaire hemorrhagie (waaronder ooghemorrhagie, retinabloeding, glasvochtbloeding)

<sup>4</sup>Gastro-intestinale bloeding (inclusief buikbloeding, gastro-intestinale bloeding, bloeding van bovenste deel van maag-darmkanaal, rectale hemorrhagie, melaena)

<sup>5</sup>Oedeem (waaronder periorbitaal oedeem, oedeem perifeer, gezichtsoedeem, ooglidooedeem, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, oogkasooedeem, oogooedeem, oedeem, perifere zwelling, zwelling aangezicht, oogzwelling, conjunctivaal oedeem, larynxooedeem, gelokaliseerd oedeem, lipzwelling)

-: geen bijwerkingen gemeld van graad  $\geq 3$

#### *Gevorderde systemische mastocytose*

**Tabel 4. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met gevorderde systemische mastocytose behandeld met avapritinib te beginnen bij 200 mg**

Systeem-/orgaanklasse/frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graad $\geq 3$ %
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Trombocytopenie*	46,8	23,0
	Anemie*	23,0	11,9
	Neutropenie*	21,4	19,0
Vaak	Leukopenie*	8,7	2,4
<b>Psychische stoornissen</b>			

Systeem-/orgaanklasse/frequentie-categorie	Bijwerkingen	Alle graden %	Graad $\geq 3$ %
Vaak	Verwarde toestand	1,6	-
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Effect op smaak*	15,9	0,8
	Cognitieve aandoening	11,9	1,6
Vaak	Hoofdpijn	7,9	-
	Geheugenvermindering*	5,6	-
	Duizeligheid	5,6	-
	Neuropathie perifeer <sup>1</sup>	4,8	-
	Intracraniele bloeding <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Oogaandoeningen</b>			
Vaak	Traanproductie verhoogd	6,3	-
<b>Hartaandoeningen</b>			
Soms	Pericardeffusie	0,8	-
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			
Vaak	Bloedneus	5,6	-
	Pleurale effusie	2,4	-
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Diarree	14,3	1,6
	Nausea	12,7	-
Vaak	Braken*	8,7	0,8
	Gastro-oesofageale refluxziekte*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Droogheid*	4,0	-
	Constipatie	3,2	-
	Buikpijn*	3,2	-
	Gastro-intestinale bloeding <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Lever- en galaandoeningen</b>			
Vaak	Hyperbilirubinemie*	7,9	0,8
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Zeer vaak	Haarkleurveranderingen	15,1	-
Vaak	Rash*	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Soms	Fotosensitiviteitsreactie	0,8	-
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			
Soms	Acute nierletsel*	0,8	
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			
Vaak	Artralgie	4,8	0,8
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Zeer vaak	Oedeem <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Vermoeidheid*	18,3	2,4
Vaak	Pijn	3,2	-
<b>Onderzoeken</b>			
Vaak	Gewicht verhoogd	6,3	-
	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	4,8	1,6
	Transaminasen verhoogd*	4,8	-
	Elektrocardiogram QT verlengd	1,6	0,8
<b>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</b>			
Vaak	Kneuzing	3,2	-

<sup>1</sup>Neuropathie perifeer (waaronder paresthesie, neuropathie perifeer, hypo-esthesie)

<sup>2</sup>Intracraniele bloeding (waaronder intracraniele bloeding, subduraal hematoom)

<sup>3</sup>Gastro-intestinale bloeding (waaronder buikbloeding, gastro-intestinale bloeding, melaena)

<sup>4</sup>Oedeem (waaronder periorbitaal oedeem, oedeem perifeer, gezichtsoedeem, ooglidooedeem, vochtretentie, generaliseerd oedeem, oedeem, perifere zwelling, zwelling aangezicht, oogzwellings, conjunctivaal oedeem, larynxoedeem, gelokaliseerd oedeem)

\*Is een verzamelbegrip voor termen die een overeenkomstig medisch concept vertegenwoordigen.

-: geen bijwerkingen gemeld

### Indolente systemische mastocytose

**Tabel 5. Bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken bij patiënten met indolente systemische mastocytose**

<b>Systeem-/orgaanklasse/frequentie-categorie</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Avapritinib (25 mg eenmaal daags) + beste ondersteunende zorg Alle graden %</b>	<b>Graad <math>\geq</math> 3 %</b>
<b>Psychische stoornissen</b>			
Vaak	Insomnia	5,7	-
<b>Bloedvataandoeningen</b>			
Vaak	Overmatig blozen	9,2	1,4
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Vaak	Fotosensitiviteitsreactie	2,8	-
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Zeer vaak	Perifeer oedeem <sup>1</sup>	12,1	-
Vaak	Gezichtsoedeem	7,1	-
<b>Onderzoeken</b>			
Vaak	Bloed alkalische fosfatase verhoogd	6,4	0,7

<sup>1</sup> Perifeer oedeem (waaronder oedeem perifeer en perifere zwelling)

-: geen bijwerkingen gemeld

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Intracraniale bloeding*

##### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

Intracraniale bloeding kwam voor bij 10 (1,7%) van de 585 patiënten met GIST (alle doses) en bij 9 (1,6%) van de 550 patiënten met GIST die avapritinib kregen bij een aanvangsdosis van 300 mg of 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4).

Voorvallen van intracraniale bloeding (alle graden) kwamen voor in een bereik van 8 weken tot 84 weken na het instellen van avapritinib, met een mediane tijd tot optreden van 22 weken. De mediane tijd tot verbetering en resolutie was 25 weken voor intracraniale bloeding van graad  $\geq$  2.

##### *Gevorderde systemische mastocytose*

Intracraniale bloeding (ongeacht de oorzaak) kwam voor bij in totaal 4 (3,2%) van de 126 patiënten met AdvSM die avapritinib kregen bij een aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags, ongeacht het aantal bloedplaatjes voorafgaand aan de instelling van de behandeling. Bij 3 van deze 4 patiënten werd het voorval beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib (2,4%). Het risico op intracraniale hemorragische voorvallen is hoger bij patiënten met een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$ . Intracraniale bloeding (ongeacht de oorzaak) kwam voor bij in totaal 3 (2,5%) van de 121 patiënten met AdvSM die een aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags kregen en die voorafgaand aan de instelling van de behandeling een aantal bloedplaatjes van  $\geq 50 \times 10^9/l$  hadden (zie rubriek 4.4). Bij 2 van de 3 patiënten werd het voorval beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib (1,7%). Van de 126 patiënten die werden behandeld met de aanbevolen aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags, hadden er 5 voorafgaand aan de instelling van de behandeling een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$ , van wie één patiënt een intracraniale bloeding had.

Voorvallen van intracraniale bloeding (alle graden) kwamen voor in een bereik van 12,0 weken tot 15,0 weken na de instelling van behandeling met avapritinib, met een mediane tijd tot optreden van 12,1 weken.



In klinische onderzoeken met avapritinib was de incidentie van intracranieële bloeding hoger bij patiënten die een aanvangsdosis van  $\geq 300$  mg eenmaal daags kregen dan bij patiënten die de aanbevolen aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags kregen. Van de 50 patiënten die een aanvangsdosis van  $\geq 300$  mg eenmaal daags kregen, hadden 8 patiënten (16,0%) een voorval (ongeacht de oorzaak) van intracranieële bloeding, ongeacht het aantal bloedplaatjes voorafgaand aan instelling van de behandeling. Bij 6 van de 8 patiënten (12,0%) werd het voorval beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib. Van deze 50 patiënten hadden 7 patiënten voorafgaand aan de instelling van de behandeling een aantal bloedplaatjes  $< 50 \times 10^9/l$ , van wie 4 patiënten een intracranieële bloeding hadden die in 3 van de 4 gevallen werd beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib. Vier van 43 patiënten met een aantal bloedplaatjes  $\geq 50 \times 10^9/l$  voorafgaand aan de instelling van de behandeling hadden een intracranieële bloeding, die in 3 van de 4 gevallen werd beoordeeld als gerelateerd aan avapritinib.

Fatale gevallen van intracranieële bloeding kwamen voor bij minder dan 1% van de patiënten met AdvSM (alle doses).

De maximale dosis voor patiënten met AdvSM mag niet hoger zijn dan 200 mg eenmaal daags.

#### *Indolente systemische mastocytose*

Er zijn geen intracranieële bloedingen gemeld bij de 141 patiënten met ISM die 25 mg avapritinib kregen tijdens het 24 weken durende deel 2 van het PIONEER-onderzoek.

#### Cognitieve effecten

Bij patiënten die avapritinib krijgen, kan een breed gamma van in het algemeen (met behandeling) omkeerbare cognitieve effecten voorkomen. Cognitieve effecten zijn behandeld met onderbreking van de behandeling en/of dosisverlaging, en 2,7% van de cognitieve effecten leidde tot definitieve stopzetting van de behandeling met avapritinib bij patiënten met GIST en AdvSM.

#### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

Cognitieve effecten kwamen voor bij 194 (33%) van de 585 patiënten met GIST (alle doses) en bij 182 (33%) van de 550 patiënten met GIST die avapritinib kregen bij een aanvangsdosis van 300 of 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.4). Bij de patiënten met een voorval (elke graad) was de mediane tijd tot optreden 8 weken.

De meeste cognitieve effecten waren graad 1, met graad  $\geq 2$  bij 11% van 550 patiënten. Bij de patiënten met een cognitief effect van graad  $\geq 2$  (dat invloed heeft op het dagelijkse leven) was de mediane tijd tot verbetering 15 weken.

Geheugenvermindering kwam voor bij 20% van de patiënten;  $< 1\%$  van deze voorvallen was graad 3. Cognitieve aandoening kwam voor bij 12% van de patiënten;  $< 1\%$  van deze voorvallen was graad 3. Verwarde toestand kwam voor bij 5% van de patiënten;  $< 1\%$  van deze voorvallen was graad 3. Encefalopathie kwam voor bij  $< 1\%$  van de patiënten;  $< 1\%$  van deze voorvallen was graad 3. Ernstige bijwerkingen in de vorm van cognitieve effecten werden gemeld bij 9 (1,5%) van de 585 GIST-patiënten (alle doses), van wie 7 (1,3%) van de 550 patiënten werden waargenomen in de GIST-groep die een aanvangsdosis van ofwel 300 of 400 mg eenmaal daags kregen.

In totaal moest bij 1,3% van de patiënten de behandeling met avapritinib definitief worden stopgezet vanwege een cognitief effect.

Cognitieve effecten kwamen voor bij 37% van de patiënten  $\geq 65$  jaar die een aanvangsdosis kregen van ofwel 300 of 400 mg eenmaal daags.

#### *Gevorderde systemische mastocytose*

Cognitieve effecten kwamen voor bij 51 (26%) van de 193 patiënten met AdvSM (alle doses) en bij 23 (18%) van de 126 patiënten met AdvSM die avapritinib kregen bij een aanvangsdosis van 200 mg (zie rubriek 4.4). Bij de patiënten met AdvSM die met een aanvangsdosis van 200 mg werden

behandeld en bij wie een voorval optrad (elke graad), was de mediane tijd tot optreden 12 weken (spreiding: 0,1 week tot 108,1 weken).

De meeste cognitieve effecten waren graad 1, waarbij graad  $\geq 2$  voorkwam bij 7% van de 126 patiënten die met een aanvangsdosis van 200 mg werden behandeld. Bij de patiënten met een cognitief effect van graad  $\geq 2$  (dat invloed heeft op het dagelijkse leven) was de mediane tijd tot verbetering 6 weken.

Bij de patiënten met AdvSM die met een aanvangsdosis van 200 mg werden behandeld, kwam cognitieve aandoening voor bij 12% van de patiënten, geheugenvermindering bij 6% van de patiënten en verwarde toestand bij 2% van de patiënten. Geen van deze voorvallen was van graad 4.

Ernstige bijwerkingen in de vorm van cognitieve effecten werden gemeld bij 1 van de 193 patiënten (< 1%) met AdvSM (alle doses), waarbij er geen werden waargenomen in de AdvSM-groep die een aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags kreeg.

In totaal moest de behandeling met avapritinib (alle doses) bij 1,6% van de AdvSM-patiënten definitief worden stopgezet vanwege een cognitieve bijwerking, bij 8% moest de behandeling worden onderbroken en bij 9% moest de dosis worden verlaagd.

Cognitieve effecten kwamen voor bij 20% van de patiënten  $\geq 65$  jaar die een aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags kreeg.

#### *Indolente systemische mastocytose*

In deel 2 van het PIONEER-onderzoek kwamen cognitieve effecten voor bij 2,8% van de patiënten met ISM die 25 mg avapritinib kregen (zie rubriek 4.4). Alle cognitieve effecten waren graad 1 of 2. Al met al moest geen van de patiënten die in deel 2 van PIONEER avapritinib kregen, de behandeling definitief stopzetten vanwege cognitieve effecten.

#### Anafylactische bijwerkingen

##### *Indolente systemische mastocytose*

Anafylaxie is een vaak voorkomende klinische manifestatie van ISM. In deel 2 van het PIONEER-onderzoek hadden patiënten die 25 mg avapritinib kregen, minder episodes van anafylaxie na verloop van tijd (5% tijdens de ~8 weken durende screeningperiode versus 1% tijdens deel 2).

#### Ouderen

##### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

In NAVIGATOR en VOYAGER (N = 550) (zie rubriek 5.1) was 39% van de patiënten 65 jaar en ouder, en 9% 75 jaar en ouder. Vergeleken met jongere patiënten (< 65), meldden meer patiënten  $\geq 65$  jaar oud bijwerkingen die leidden tot dosisverlagingen (55% versus 45%) en stopzetting van de behandeling (18% versus 4%). De soorten gemelde bijwerkingen waren vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd. Oudere patiënten meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger vergeleken met jongere patiënten (63% versus 50%).

##### *Gevorderde systemische mastocytose*

Van de patiënten die in EXPLORER en PATHFINDER (N = 126) (zie rubriek 5.1) met 200 mg werden behandeld, was 63% van de patiënten 65 jaar of ouder en 21% van de patiënten 75 jaar of ouder. In vergelijking met jongere patiënten (< 65) meldden meer patiënten  $\geq 65$  jaar bijwerkingen die leidden tot dosisverlagingen (62% versus 73%). Een overeenkomstig percentage van de patiënten meldde bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling (9% versus 6%). De soorten bijwerkingen die werden gemeld, waren vergelijkbaar, ongeacht de leeftijd. Oudere patiënten meldden meer bijwerkingen van graad 3 of hoger (63,3%) dan jongere patiënten (53,2%).

##### *Indolente systemische mastocytose*

In deel 2 van PIONEER (N = 141) (zie rubriek 5.1) waren 9 patiënten (6%) 65 jaar of ouder en was 1 patiënt (< 1%) 75 jaar of ouder. Er waren geen patiënten ouder dan 84 jaar in het onderzoek

opgenomen. Over het geheel genomen werden er geen betekenisvolle verschillen in veiligheid waargenomen tussen patiënten  $\geq 65$  jaar en patiënten  $< 65$  jaar.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

### **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Er is beperkte ervaring met gevallen van overdosering die zijn gemeld in klinische onderzoeken met avapritinib. De maximale dosis avapritinib die klinisch is onderzocht is 600 mg oraal eenmaal daags. Bijwerkingen die bij deze dosis werden waargenomen, kwamen overeen met het veiligheidsprofiel voor 300 mg of 400 mg eenmaal daags (zie rubriek 4.8).

#### Behandeling

Er is geen antidotum bekend voor overdosering met avapritinib. In het geval van vermoede overdosering, moet de behandeling met avapritinib worden onderbroken en ondersteunende zorg worden ingesteld. Op basis van het hoge distributievolume van avapritinib en de hoge mate van eiwitbinding, zal dialyse waarschijnlijk niet leiden tot aanzienlijke verwijdering van avapritinib.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EX18.

#### Werkingsmechanisme

Avapritinib is een type 1 kinaseremmer waarvoor *in vitro* biochemische activiteit is aangetoond op de PDGFRA D842V- en KIT D816V-mutaties, waarbij er sprake is van resistentie tegen imatinib, sunitinib en regorafenib bij een voor de half-maximale remmende concentratie ( $IC_{50}$ ) van respectievelijk 0,24 nM en 0,27 nM, en waarvoor een sterkere werking is aangetoond tegen klinisch relevante KIT exon 11-, KIT exon 11/17- en KIT exon 17-mutaties dan tegen het KIT wild type-enzym.

Avapritinib remde in celgebaseerde assays de autofosforylering van KIT D816V en PDGFRA D842V bij een  $IC_{50}$  van respectievelijk 4 nM en 30 nM. Ook remde avapritinib in celgebaseerde assays de proliferatie in cellijnen met KIT-mutaties, waaronder een uit een murien mastocytoom ontwikkelde cellijn en een uit een humane mestcelleukemie ontwikkelde cellijn. Avapritinib liet ook groeiremmende activiteit zien in een xenograftmodel van een murien mastocytoom met een KIT exon 17-mutatie.

#### Farmacodynamische effecten

##### *Potentieel voor verlengen van het QT-interval*

Het vermogen van avapritinib om het QT-interval te verlengen, is beoordeeld bij 27 patiënten die avapritinib toegediend kregen in doses van 300/400 mg (1,33 keer de aanbevolen dosis van 300 mg voor GIST-patiënten, 12 tot 16 keer de aanbevolen dosis van 25 mg voor ISM-patiënten) eenmaal daags in een open-label onderzoek met één arm bij patiënten met GIST. De geschatte gemiddelde verandering ten opzichte van de uitgangswaarde voor de QTcF was 6,55 ms (90%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 1,80 tot 11,29), bij het waargenomen geometrisch gemiddelde voor de  $C_{max}$  van 899 ng/ml bij *steady state* (12,8 keer hoger dan het geometrisch gemiddelde voor de

$C_{\max}$  van avapritinib bij *steady state* bij de dosis van 25 mg eenmaal daags bij patiënten met ISM). Er werd geen effect op de hartslag of cardiale geleiding (PR-, QRS- en RR-interval) waargenomen.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Klinische onderzoeken naar niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST

De werkzaamheid en veiligheid van avapritinib zijn beoordeeld in een multicentrisch, open-label klinisch onderzoek met één arm (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Patiënten met een bevestigde diagnose van GIST en een *Eastern Clinical Oncology Group*-prestatiestatus (ECOG-PS) van 0 tot 2 (58% en 3% van de patiënten had een ECOG-status van respectievelijk 1 en 2) werden opgenomen in het onderzoek. In totaal kregen 217 patiënten een aanvangsdosis van ofwel 300 mg of 400 mg eenmaal daags.

De werkzaamheid werd beoordeeld op basis van het totale responspercentage (*overall response rate*, ORR) volgens *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) versie 1.1, gemodificeerd voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST (mRECIST v1.1) en de duur van respons (*duration of response*, DOR), zoals geëvalueerd met een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling (*Blinded Independent Central Review*, BICR).

Verder kregen in totaal 239 patiënten een behandeling met avapritinib bij de relevante aanvangsdosis in een lopend open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek (BLU-285-1303; VOYAGER), waarbij PFS het primaire eindpunt is. Zesennegentig bijkomende patiënten kregen avapritinib in dit onderzoek na ziekteprogressie bij de controlebehandeling met regorafenib (cross-over). Sinds de laatste afsluitdatum voor gegevensverzameling, 9 maart 2020, was de mediane behandelingsduur 8,9 maanden bij patiënten met GIST met de PDGFRA D842V-mutatie die geïnccludeerd waren in dit onderzoek, wat een aantal voorlopige comparatieve veiligheidsgegevens oplevert.

#### PDGFRA D842V-mutatie

In totaal werden 38 patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de PDGFRA D842V-mutatie in het onderzoek opgenomen en behandeld met avapritinib bij een aanvangsdosis van ofwel 300 mg of 400 mg eenmaal daags. In het NAVIGATOR-onderzoek had 71% van de patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de PDGFRA D842V-mutatie tijdens de behandeling een dosisverlaging tot 200 mg of 100 mg eenmaal daags. De mediane tijd tot dosisverlaging was 12 weken. De GIST-patiënten moesten niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte hebben en een gedocumenteerde PDGFRA D842V-mutatie, vastgesteld met een plaatselijk beschikbare diagnostische test. Na 12 maanden gebruikten 27 patiënten nog steeds avapritinib, van wie 22% 300 mg eenmaal daags kreeg, 37% 200 mg eenmaal daags en 41% 100 mg eenmaal daags.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij de uitgangssituatie waren: de mediane leeftijd was 64 jaar (spreiding: 29 tot 90 jaar), 66% was man, 66% was wit, de ECOG-PS was 0-2 (61% en 5% van de patiënten had een ECOG-status van respectievelijk 1 en 2), 97% had gemetastaseerde ziekte, de grootste te behandelen laesie was > 5 cm bij 58%, 90% had eerdere chirurgische resectie ondergaan en het mediane aantal voorafgaande lijnen van tyrosinekinaseremmers was 1 (spreiding: 0 tot 5).

De werkzaamheidsresultaten uit onderzoek BLU-285-1101 (NAVIGATOR) voor GIST-patiënten met de PDGFRA D842V-mutatie zijn samengevat in tabel 6. De gegevens geven een mediane follow-upperiode van 26 maanden weer voor alle patiënten met PDGFRA D842V-mutaties die in leven waren, de mediane OS werd niet bereikt met 74% van de patiënten in leven. De mediane progressievrije overleving was 24 maanden. Radiografische tumorvermindering werd waargenomen bij 98% van de patiënten.

**Tabel 6. Werkzaamheidsresultaten voor PDGFRA D842V-mutatie bij GIST-patiënten (NAVIGATOR-onderzoek)**

Werkzaamheidsparameter	N = 38
<b>mRECIST 1.1 ORR<sup>1</sup>, (%) (95%-BI)</b>	95 (82,3; 99,4)
<b>CR</b>	13
<b>PR</b>	82
<b>DOR (maanden), mediaan (BI)</b>	22,1 (14,1; NS)

Afkortingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DOR = duur van respons; mRECIST 1.1 = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* v1.1, gemodificeerd voor patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST; N = aantal patiënten; NS = niet te schatten; ORR = percentage voor totale respons; PR = partiële respons

<sup>1</sup> ORR wordt gedefinieerd als patiënten die een CR of PR (CR + PR) bereikten.

Bij patiënten met GIST met de PDGFRA D842V-mutatie die werden behandeld met een aanvangsdosis van 300 of 400 mg eenmaal daags was de ORR 95% volgens de centrale radiologische beoordeling aan de hand van de mRECIST versie 1.1-criteria.

Uit voorlopige resultaten van het lopende fase 3-onderzoek BLU-285-1303 (VOYAGER) werd bij een subgroep van 13 patiënten met een PDGFRA D842V-mutatie een partiële respons gemeld bij 3 van de 7 patiënten in de avapritinibgroep (ORR van 43%) en bij geen van de 6 patiënten in de regorafenibgroep (ORR van 0%). De mediane PFS kon niet geschat worden bij patiënten met PDGFRA D842V-mutaties die naar avapritinib gerandomiseerd waren (95%-BI: 9,7; NS), vergeleken met 4,5 maanden bij patiënten die regorafenib kregen (95%-BI: 1,7; NS).

#### Klinische onderzoeken naar gevorderde systemische mastocytose

De werkzaamheid en veiligheid van avapritinib werden beoordeeld in het multicentrisch, open-label fase 2-onderzoek met één arm (BLU-285-2202, PATHFINDER). Voor het onderzoek geschikte patiënten moesten een ECOG-PS van 0 tot 3 hebben. Patiënten met een AHN met een hoog en met een zeer hoog risico, zoals AML of hoog risico-MDS, en een philadelphiachromosoompositieve maligniteit werden uitgesloten van deelname aan het onderzoek. Medicatie voor palliatieve en ondersteunende zorg was toegestaan. De populatie die volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria op een respons kon worden geëvalueerd, zoals beoordeeld door een centrale commissie, omvat patiënten met een diagnose AdvSM, die ten minste 1 dosis avapritinib hadden gekregen, bij wie het beenmerg na de uitgangssituatie ten minste 2 keer werd beoordeeld en die ten minste 24 weken aan het onderzoek hadden deelgenomen, of een bezoek in verband met beëindiging van deelname hadden afgelegd. De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was het ORR volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-criteria, zoals beoordeeld door een centrale commissie.

Van de 107 patiënten die in het onderzoek waren opgenomen, hadden 67 patiënten ten minste één eerdere systemische therapie gekregen en werden behandeld met een aanvangsdosis van 200 mg oraal eenmaal daags.

De beoordeling van het primaire eindpunt voor werkzaamheid werd gebaseerd op in totaal 47 AdvSM-patiënten, beoordeeld volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-responscriteria, die ten minste één eerdere systemische therapie en een aanvangsdosis van 200 mg avapritinib eenmaal daags hadden gekregen, waarbij 78,7% van de patiënten eerder midostaurine, 17,0% eerder cladribine, 14,9% eerder interferon-alfa, 10,6% eerder hydroxycarbamide en 6,4% eerder azacytidine hadden gekregen. Bij 37 (79%) van de 47 AdvSM-patiënten die ten minste één eerdere systemische therapie en een aanvangsdosis van 200 mg avapritinib hadden gekregen, werd de dosis in de loop van de behandeling een of meer keren verlaagd, met een mediane tijd tot dosisverlaging van 6 weken. De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd 69 jaar (spreiding: 31 tot 86 jaar), 70% was man, 92% was wit, ECOG-PS van 0-3 (66% en 34% van de patiënten had een ECOG-PS van respectievelijk 0-1 en 2-3) en 89% had een detecteerbare KIT D816V-mutatie. Voordat de behandeling met avapritinib werd ingesteld, was de mediane waarde voor mestcelinfiltratie van het beenmerg 70%, de mediane waarde voor de tryptaseconcentratie in het serum 325 ng/ml en de

mediane waarde van de fractie van gemuteerde allelen (MAF) voor de KIT D816V-mutatie (KIT D816V-MAF) 26,2%.

De resultaten voor werkzaamheid bij de in het onderzoek opgenomen AdvSM-patiënten die ten minste één eerdere systemische therapie en een aanvangsdosis van 200 mg avapritinib eenmaal daags hadden gekregen met een mediane follow-upperiode van 12 maanden, zijn samengevat in tabel 7.

**Tabel 7. Werkzaamheidsresultaten voor patiënten met gevorderde systemische mastocytose met minimaal één eerdere systemische therapie in PATHFINDER**

Werkzaamheidsparameter	Totaal	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> volgens gemodificeerde IWG-MRT-ECNM, n (%) (95%-betrouwbaarheidsinterval)</b>	<b>N = 47</b> 28 (60) (44,3; 73,6)	<b>N = 8</b> 5 (63) (24,5; 91,5)	<b>N = 29</b> 19 (66) (45,7; 82,1)	<b>N = 10</b> 4 (40) (12,2; 73,8)
<b>Respons volgens de gemodificeerde IWG-MRT-ECNM-categorie, n (%)</b>				
<b>CR</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>CRh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>PR</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>KV</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DOR<sup>2</sup> (maanden), mediaan (95%-betrouwbaarheidsinterval)</b>	<b>N = 28</b> NB (NS, NS)	<b>N = 5</b> NB (NS, NS)	<b>N = 19</b> NB (NS, NS)	<b>N = 4</b> NB (NS, NS)
<b>Percentage DOR na 12 maanden, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Percentage DOR na 24 maanden, %</b>	85,6	NS	83,3	NS
<b>Tijd tot respons (maanden), mediaan (min, max)</b>	<b>N = 28</b> 1,9 (0,5; 12,2)	<b>N = 5</b> 2,3 (1,8; 5,5)	<b>N = 19</b> 1,9 (0,5; 5,5)	<b>N = 4</b> 3,6 (1,7; 12,2)
<b>Tijd tot CR/CRh (maanden), mediaan (min, max)</b>	<b>N = 5</b> 3,7 (1,8; 14,8)	<b>N = 2</b> 2,8 (1,8; 3,7)	<b>N = 3</b> 5,6 (1,8; 14,8)	<b>N = 0</b> NS

Afkortingen: KV = klinische verbetering; CR = complete remissie; CRh = complete remissie met partieel herstel van het volledig bloedbeeld in het perifere bloed; DOR = duur van respons; NS = niet te schatten; NB = niet bereikt; ORR = percentage voor totale respons; PR = partiële remissie

<sup>1</sup> ORR volgens gemodificeerde IWG-MRT-ECNM wordt gedefinieerd als patiënten die een CR, CRh, PR of KV (CR + CRh + PR + KV) bereikten.

<sup>2</sup> Op grond van Kaplan-Meier-analyse.

Bij de patiënten die werden behandeld met avapritinib bij een aanvangsdosis van 200 mg eenmaal daags na ten minste één eerdere systemische therapie, had 83,1% van de patiënten een daling met  $\geq 50\%$  van de mestcellen in beenmerg, waarbij de mestcelophopingen in het beenmerg bij 58,5% van de patiënten volledig waren geëlimineerd; had 88,1% van de patiënten een daling met  $\geq 50\%$  van de serumconcentratie van tryptase, waarbij de daling van de serumconcentratie van tryptase bij 49,3%

van de patiënten < 20 ng/ml was; had 68,7% van de patiënten een daling van de KIT-D816V-MAF in het bloed met  $\geq 50\%$  en had bij 60,0% van de patiënten een afname van het miltvolume van  $\geq 35\%$  ten opzichte van de uitgangssituatie.

In het ondersteunende multicentrische, open-label fase 1-onderzoek met één arm (BLU-285-2101, EXPLORER) was het ORR volgens de mIWG-MRT-ECNM-criteria 73% (95%-betrouwbaarheidsinterval: 39,0; 94,0) bij 11 AdvSM-patiënten die ten minste één eerdere systemische therapie hadden ondergaan en een aanvangsdosis van 200 mg avapritinib eenmaal daags kregen.

#### Klinische onderzoeken naar indolente systemische mastocytose

De werkzaamheid en veiligheid van avapritinib werden beoordeeld in onderzoek BLU-285-2203 (PIONEER), een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek in 3 delen dat is uitgevoerd bij volwassen patiënten met ISM met matige tot ernstige symptomen die onvoldoende onder controle waren met de beste ondersteunende zorg. In deel 2 (hoofddeel) werden patiënten gerandomiseerd naar avapritinib in de aanbevolen dosis van 25 mg oraal eenmaal daags in combinatie met de beste ondersteunende zorg (141 patiënten) versus placebo in combinatie met de beste ondersteunende zorg (71 patiënten). Het gerandomiseerde deel van het onderzoek bestond uit een periode van 24 weken. Deel 3 van onderzoek BLU-285-2203 loopt nog.

Het primaire eindpunt in deel 2 was de gemiddelde verandering in de totale symptoomscore (TSS) in week 24 ten opzichte van de uitgangssituatie, zoals gemeten met het *ISM Symptom Assessment Form* (ISM-SAF). Het ISM-SAF is een hulpmiddel met een door de patiënt gemelde uitkomst die bestaat uit een vragenlijst met 12 items die specifiek is ontwikkeld voor de beoordeling van symptomen bij patiënten met ISM. Door de patiënt gemelde scores voor ernst van 11 ISM-symptomen (botpijn, buikpijn, nausea, vlekken, jeuk, overmatig blozen, vermoeidheid, duizeligheid, hersenmist, hoofdpijn, diarree; 0 = geen; 10 = ergst denkbare) worden opgeteld om zo de TSS te berekenen (spreiding: 0-110), waarbij hogere scores een grotere symptoomlast weergeven. In item 12 van de vragenlijst wordt het aantal episodes van diarree beoordeeld.

Voor het onderzoek moesten de geïncludeerde patiënten bij de screening een totale symptoomscore (TSS) hebben van 28 of hoger. Patiënten moesten voor 1 of meer symptomen bij de uitgangssituatie geen toereikende controle van de symptomen hebben bereikt met ten minste 2 symptomatische therapieën, met inbegrip van maar niet beperkt tot: H1-antihistaminica, H2-antihistaminica, protonpompremmers, leukotriënenremmers, natriumcromoglicaat, corticosteroiden of omalizumab.

Bijkomende door de patiënt gemelde, belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten waren de percentages met avapritinib behandelde patiënten die voor TSS een daling van  $\geq 50\%$  en  $\geq 30\%$  bereikten tot en met week 24 ten opzichte van de uitgangswaarde, in vergelijking met placebo. Objectieve maatstaven van de ziektelast wat betreft mestcellen werden ook gemeld als belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten en omvatten de percentages patiënten met een daling van  $\geq 50\%$  tot en met week 24 ten opzichte van de uitgangconcentratie serumtryptase, allelfractie voor KIT D816V in perifere bloed en mestcellen in beenmerg.

De kenmerken van de onderzoekspopulatie waren: mediane leeftijd 51 jaar (spreiding: 18 tot 79 jaar), 73% was vrouw, 80% was wit en 94% had een KIT D816V-mutatie. Bij de uitgangssituatie was de gemiddelde TSS 50,93 (spreiding: 12,1 tot 104,4), de mediane tryptaseconcentratie in het serum was 39,20 ng/ml (spreiding: 3,6 tot 501,6 ng/ml), de mediane allelfractie voor de KIT D816V-mutatie was 0,32% volgens bepaling met *digital-droplet polymerase chain reaction* (ddPCR) en de mediane waarde voor mestcelinfiltratie van het beenmerg was 7%.

De meerderheid van de patiënten (99,5%) kreeg bij de uitgangssituatie gelijktijdig de beste ondersteunende zorg (mediaan: 3 therapieën). De meest voorkomende therapieën waren H1-antihistaminica (98,1%), H2-antihistaminica (66%), leukotriënenremmers (34,9%) en natriumcromoglicaat (32,1%).

Bij behandeling met avapritinib werden statistisch significante verbeteringen aangetoond voor alle primaire en belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunten in vergelijking met placebo, samengevat in tabel 8.

**Tabel 8. Daling van de TSS volgens het ISM-SAF en maatstaven van ziektelast wat betreft mestcellen bij patiënten met indolente systemische mastocytose in PIONEER in week 24**

Werkzaamheidsparameter	AYVAKYT (25 mg eenmaal daags) + BOZ N = 141	Placebo + BOZ N = 71	Eenzijdige p-waarde
<b>TSS volgens ISM-SAF</b>			
<b>Gemiddelde verandering in TSS</b>			
Verandering t.o.v. de uitgangssituatie (95%-BI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Vershil t.o.v. placebo (95%-BI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% patiënten die een daling van $\geq 50\%$ van de TSS bereikten (95%-BI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% patiënten die een daling van $\geq 30\%$ van de TSS bereikten (95%-BI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>Maatstaven voor ziektelast wat betreft mestcellen</b>			
% patiënten met een vermindering van $\geq 50\%$ van serumtryptase (95%-BI)	N = 141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	< 0,0001
% patiënten met een vermindering van $\geq 50\%$ van de allelfractie voor KIT D816V in perifere bloed of niet detecteerbaar (95%-BI)	N = 118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	< 0,0001
% patiënten met een vermindering van $\geq 50\%$ voor mestcellen in beenmerg of geen aggregaten (95%-BI)	N = 106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	< 0,0001

Afkortingen: BOZ = beste ondersteunende zorg, BI = betrouwbaarheidsinterval, ISM-SAF = *indolent systemic mastocytosis symptom assessment form*, TSS = totale symptoomscore

\* Een daling van de TSS is een resultaat van een gemiddelde daling van alle afzonderlijke symptomen die samen de ISM-SAF-score vormen.

De werkzaamheid van avapritinib op lange termijn is beoordeeld in een open-label extensie van PIONEER bij patiënten die 25 mg avapritinib kregen (deel 3). In totaal gingen 201 patiënten na deel 2 verder met deel 3 van PIONEER. Patiënten die in deel 2 avapritinib hadden gekregen, bleven met het verstrijken van de tijd verbeteringen in de TSS melden tot een behandeling van ongeveer 48 weken (C7D1 van deel 3) met een gemiddelde verandering in TSS van -18,05 punten ten opzichte van de uitgangssituatie (95%-BI: -21,55; -14,56). Patiënten die in deel 2 placebo hadden gekregen en in deel 3 avapritinib kregen, meldden aanzienlijke bijkomende dalingen van hun TSS-scores in de eerste



24 weken van de behandeling (C7D1 van deel 3) met een totale gemiddelde verandering in TSS van -19,71 punten ten opzichte van de uitgangssituatie (95%-BI: -24,32; -15,11), waaronder een verdere daling met 10,78 punten vanaf de uitgangssituatie van deel 3 voordat ze overstapten op avapritinib.

## Ouderen

### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST*

Tweeënveertig procent van de patiënten die AYVAKYT kregen bij een aanvangsdosis van 300 mg en 400 mg eenmaal daags in NAVIGATOR was 65 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen in vergelijking met jongere patiënten. Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van avapritinib bij patiënten van 75 jaar en ouder (8% [3 van de 38]).

### *Gevorderde systemische mastocytose*

Van de 47 patiënten die in PATHFINDER AYVAKYT bij een aanvangsdosis van 200 mg kregen en die ten minste na één eerdere systemische therapie hadden gekregen, was 64% 65 jaar of ouder en 21% 75 jaar of ouder. Er werden geen algemene verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen patiënten  $\geq$  65 jaar en patiënten  $<$  65 jaar.

### *Indolente systemische mastocytose*

Van de 141 patiënten met ISM die AYVAKYT kregen in deel 2 (hoofddeel) van PIONEER, waren 9 patiënten (6%) 65 jaar of ouder, terwijl 1 patiënt ( $<$  1%) 75 jaar of ouder was. Er waren geen patiënten ouder dan 84 jaar in het onderzoek opgenomen. Over het geheel genomen werden er geen betekenisvolle verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen patiënten  $\geq$  65 jaar en patiënten  $<$  65 jaar.

## Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AYVAKYT in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met teruggekeerde/refractaire solide tumor met KIT- of PDGFRA-mutaties (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AYVAKYT in alle subgroepen van pediatrische patiënten met mastocytose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’.

Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Na toediening van avapritinib eenmaal daags, werd *steady state* bereikt na 15 dagen.

### *Niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST (dosis van 300 mg eenmaal daags)*

Na enkelvoudige en herhaalde toediening van avapritinib was de systemische blootstelling aan avapritinib bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST evenredig aan de dosis over het dosisbereik van 30 tot 400 mg eenmaal daags. De geometrische gemiddelden (CV%) bij *steady state* voor de maximale concentratie ( $C_{max}$ ) en de oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve ( $AUC_{0-tau}$ ) voor avapritinib bij 300 mg eenmaal daags waren respectievelijk 813 ng/ml (52%) en 15.400 h•ng/ml (48%). Het geometrisch gemiddelde voor de accumulatieverhouding na herhaalde toediening was 3,1 tot 4,6.

### *Gevorderde systemische mastocytose (dosis van 200 mg eenmaal daags)*

De  $C_{max}$  en de AUC van avapritinib bij *steady state* namen bij patiënten met AdvSM evenredig toe over het dosisbereik 30 mg tot 400 mg eenmaal daags. De geometrische gemiddelden (CV%) bij

*steady state* voor de  $C_{\max}$  en de  $AUC_{0-24}$  voor avapritinib bij 200 mg eenmaal daags waren respectievelijk 377 ng/ml (62%) en 6.600 h•ng/ml (54%). Het geometrisch gemiddelde voor de accumulatieverhouding na herhaalde toediening (30-400 mg) was 2,6 tot 5,8.

#### Indolente systemische mastocytose (dosis van 25 mg eenmaal daags)

De  $C_{\max}$  en de  $AUC$  van avapritinib namen bij patiënten met ISM evenredig toe over het dosisbereik van 25 mg tot 100 mg eenmaal daags. De geometrische gemiddelden (CV%) bij *steady state* voor de  $C_{\max}$  en de  $AUC_{0-24}$  voor avapritinib bij 25 mg eenmaal daags waren respectievelijk 70,2 ng/ml (47,8%) en 1.330 h•ng/ml (49,5%). Het geometrische gemiddelde voor de accumulatieverhouding na herhaalde toediening was 3,59.

#### Absorptie

Na toediening van enkelvoudige orale doses avapritinib van 25 tot 400 mg varieerde de mediane tijd tot de piekconcentratie ( $T_{\max}$ ) van 2 tot 4 uur na de toediening. De absolute biologische beschikbaarheid is niet vastgesteld. De voor de populatie geschatte gemiddelde orale biologische beschikbaarheid van avapritinib bij patiënten met GIST en AdvSM is in vergelijking met patiënten met ISM respectievelijk 16% en 47% lager.

#### Effect van voedsel

De  $C_{\max}$  en  $AUC_{\text{inf}}$  van avapritinib namen toe met respectievelijk 59% en 29% bij gezonde proefpersonen die avapritinib toegediend kregen na een vetrijke maaltijd (ongeveer 909 calorieën, 58 gram koolhydraten, 56 gram vet en 43 gram eiwit), vergeleken met de  $C_{\max}$  en  $AUC_{\text{inf}}$  na een nacht vasten.

#### Distributie

Avapritinib bindt zich *in vitro* voor 98,8% aan humane plasma-eiwitten en de binding is niet concentratieafhankelijk. De bloed-tot-plasma-verhouding is 0,95. Het voor de populatie geschatte schijnbare centrale distributievolume van avapritinib ( $V_c/F$ ) bij een mediaan vetvrij lichaamsgewicht van 54 kg is 971 l. De interindividuele variabiliteit van  $V_c/F$  is 50,1%.

#### Biotransformatie

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat de oxidatieve metabolisering van avapritinib voornamelijk gemedieerd wordt door CYP3A4, CYP3A5 en in mindere mate door CYP2C9. De relatieve bijdrage van CYP2C9 en CYP3A aan de *in-vitro*-metabolisering van avapritinib was respectievelijk 15,1% en 84,9%. De vorming van de glucuronide M690 wordt voornamelijk door UGT1A3 gekatalyseerd.

Na een enkele dosis van ongeveer 310 mg (~100  $\mu\text{Ci}$ ) [ $^{14}\text{C}$ ]avapritinib aan gezonde proefpersonen, waren oxidatie, glucuronidering, oxidatieve deaminatie en *N*-dealkylering de belangrijkste metabole routes. Onveranderde avapritinib (49%) en de metabolieten M690 (hydroxyglucuronide; 35%) en M499 (oxidatieve deaminatie; 14%) waren de belangrijkste circulerende radioactieve componenten. Na orale toediening van 300 mg avapritinib eenmaal daags bij patiënten bedraagt de  $AUC$  van de enantiomeren waaruit M499 bestaat (BLU111207 en BLU111208) bij *steady state* ongeveer 35% en 42% van de  $AUC$  van avapritinib. Bij een dosis van 25 mg eenmaal daags was de verhouding van metaboliet tot basisproduct voor BLU111207 en BLU111208 respectievelijk 10,3% en 17,5%. In vergelijking met avapritinib ( $\text{IC}_{50} = 4 \text{ nM}$ ) hebben de enantiomeren BLU111207 ( $\text{IC}_{50} = 41,8 \text{ nM}$ ) en BLU111208 ( $\text{IC}_{50} = 12,4 \text{ nM}$ ) *in vitro* respectievelijk een 10,5 maal en een 3,1 maal minder sterke werking tegen KIT D816V.

*In-vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat avapritinib bij klinisch relevante concentraties een directe en tijdsafhankelijke CYP3A4-remmer is (zie rubriek 4.5). *In vitro* had avapritinib bij klinisch relevante concentraties geen remmend effect op CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6.

*In vitro* had avapritinib bij klinisch relevante concentraties een inducerend effect op CYP3A (zie rubriek 4.5). *In vitro* had avapritinib bij klinisch relevante concentraties geen inducerend effect op CYP1A2 en CYP2B6.

## Eliminatie

Na enkelvoudige doses AYWAKYT aan patiënten met GIST, AdvSM en ISM was de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van avapritinib in plasma respectievelijk 32 tot 57 uur, 20 tot 39 uur en 38 tot 45 uur.

De voor de populatie geschatte gemiddelde schijnbare klaring (CL/F) van avapritinib is 16,9 l/uur. In vergelijking met GIST- en ISM-patiënten, was bij AdvSM-patiënten de tijdsafhankelijke CL/F op dag 9 gedaald tot 39,4%. De interindividuele variabiliteit voor CL/F is 44,4%.

Na een enkele orale dosis van ongeveer 310 mg (~100 µCi) [<sup>14</sup>C]avapritinib bij gezonde proefpersonen werd 70% van de radioactieve dosis teruggevonden in feces en werd 18% in de urine uitgescheiden. Onveranderde avapritinib werd voor 11% en 0,23% van de toegediende radioactieve dosis uitgescheiden in respectievelijk feces en urine.

## Effecten van avapritinib op transporteiwitten

*In vitro* is avapritinib bij klinisch relevante concentraties geen substraat van P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K en BSEP.

Avapritinib is *in vitro* een remmer van P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K en BSEP (zie rubriek 4.5).

*In vitro* had avapritinib bij klinisch relevante concentraties geen remmend effect op OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 en OCT2.

## Werkzame stoffen met een maagzuurremmende werking

Er is geen klinisch onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd. Op basis van zowel farmacokinetische populatieanalyses als niet-compartmentele farmacokinetische analyses, is het effect van de maagzuurremmers op de biologische beschikbaarheid van avapritinib niet klinisch relevant.

## Speciale populaties

Farmacokinetische populatieanalyses duiden erop dat leeftijd (18-90 jaar), lichaamsgewicht (40-156 kg), geslacht en albumineconcentratie geen effect hebben op de blootstelling aan avapritinib. Het werd vastgesteld dat het effect van gelijktijdig gebruik van protonpompremmers (PPI's) op de biologische beschikbaarheid (F) en het effect van het vetvrije lichaamsgewicht op het schijnbare centrale distributievolume (Vc/F) statistisch significante covariabelen waren die invloed hadden op de blootstelling aan avapritinib. Het vetvrije lichaamsgewicht (30 kg tot 80 kg) vertoonde een matige invloed op de C<sub>max</sub> bij *steady state* (+/- 5%), terwijl gelijktijdig gebruik van PPI's leidde tot een afname van de AUC en de C<sub>max</sub> van ~19%. Deze kleine effecten op de blootstelling zijn gezien de farmacokinetische variabiliteit (> 40% CV) niet van klinisch belang en hebben naar verwachting geen invloed op de werkzaamheid of veiligheid. Ras bleek geen belangrijk effect op de farmacokinetiek van avapritinib te hebben, hoewel het lage aantal zwarte (N = 27) en Aziatische (N = 26) proefpersonen een beperking vormt voor de conclusies die op basis van ras kunnen worden getrokken.

## Leverfunctiestoornis

Aangezien eliminatie via de lever een belangrijke route van uitscheiding is voor avapritinib, kan een leverfunctiestoornis leiden tot een toename van de plasmaconcentraties van avapritinib. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan avapritinib vergelijkbaar tussen 72 patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine binnen de bovengrens van normaal [*upper limit of normal*, ULN] en ASAT > ULN of totaal bilirubine > 1 tot 1,5 keer ULN en elke ASAT), 13 proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1,5 tot 3,0 keer ULN en elke ASAT) en 402 proefpersonen met een normale leverfunctie (totaal bilirubine en ASAT binnen ULN). In een klinisch onderzoek naar het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van avapritinib na toediening van een enkele orale dosis van 100 mg avapritinib was de gemiddelde AUC van ongebonden avapritinib 61% hoger bij proefpersonen met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) in vergelijking met overeenstemmende gezonde

proefpersonen met een normale leverfunctie. Een lagere aanvangsdosis wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse was de blootstelling aan avapritinib vergelijkbaar tussen 136 proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (CLcr 60-89 ml/min), 52 proefpersonen met een matige nierfunctiestoornis (CLcr 30-59 ml/min) en 298 patiënten met een normale nierfunctie (CLcr  $\geq$  90 ml/min), wat erop duidt dat geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek van avapritinib bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr 15-29 ml/min) of nierfalen (CLcr < 15 ml/min) is niet onderzocht.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxicologische onderzoeken bij herhaalde dosering

Bloeding in de hersenen en het ruggenmerg kwam voor bij honden bij doses hoger dan of gelijk aan 15 mg/kg/dag (ongeveer 9,0; 1,8 en 0,8 maal de menselijke blootstelling op basis van de AUC bij een dosis van respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg eenmaal daags) en plexus choroideus-oedeem in de hersenen kwam voor bij honden bij doses hoger dan of gelijk aan 7,5 mg/kg/dag (ongeveer 4,7; 1,0 en 0,4 maal de menselijke blootstelling op basis van de AUC bij de klinische dosis van respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg eenmaal daags). Ratten manifesteerden convulsies, wat mogelijk secundair was aan remming van Nav 1.2, bij een systemische blootstelling  $\geq$  96, 12 en  $\geq$  8 maal hoger dan de blootstelling van patiënten bij de klinische dosis van 25 mg, 200 mg en 300 mg eenmaal daags.

In een 6 maanden durend onderzoek naar de toxicologie bij herhaalde dosering bij ratten vertoonden ratten hemorragische en cysteuze degeneratie van ovariële corpora lutea en vaginale mucificatie bij dosisniveaus groter dan of gelijk aan 3 mg/kg/dag met blootstellingsmarges van 15, 3 en 1,3 maal de menselijke blootstelling op basis van de AUC bij respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg. In een 9 maanden durend onderzoek naar de toxicologie bij herhaalde dosering bij honden werd hypospermatogenese (3/4 reuen) waargenomen bij de hoogste geteste dosis, 5 mg/kg/dag (5,7; 1,2 en < 1 maal de menselijke blootstelling [AUC] bij een dosis van respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg).

#### Genotoxiciteit/carcinogeniciteit

Avapritinib was *in vitro* niet mutageen in de bacteriële terugmutatietest (amestest). Het was positief in de *in-vitro*-test op chromosomale afwijkingen met gekweekte menselijke perifere bloedlymfocyten maar negatief bij ratten wat betreft zowel de micronucleustest met beenmergweefsel als het Comet-assay met leverweefsel voor chromosomale afwijkingen, en is dus in het algemeen niet-genotoxisch. Het carcinogene potentieel van avapritinib werd geëvalueerd in een 6 maanden durend onderzoek met transgene muizen, waarbij hogere incidenties van een lagere corticale cellulariteit van de thymus werden waargenomen bij doses van 10 en 20 mg/kg/dag. Een carcinogeniciteitsonderzoek met avapritinib op lange termijn loopt nog.

#### Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Een gericht, gecombineerd onderzoek naar mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling werd uitgevoerd bij ratten met orale avapritinibdoses van 3, 10 en 30 mg/kg/dag voor mannetjes, en 3, 10 en 20 mg/kg/dag voor vrouwtjes. Er werden geen directe effecten waargenomen op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij de hoogste dosisniveaus die in dit onderzoek werden getest (100,8 en 62,6 maal de menselijke blootstelling [AUC] bij 25 mg; 20,3 en 9,5 maal de menselijke blootstelling [AUC] bij 200 mg; en 8,7 en 4,1 maal de menselijke blootstelling [AUC] bij 300 mg).

Avapritinib verdeelde zich over het zaadvocht in een concentratie van 0,1 keer de concentratie die in het menselijk plasma bij 25 mg wordt gevonden. Er was een stijging in het verlies van bevruchte eicellen voorafgaand aan de innesteling en het aantal gevallen van vroege foetale resorptie steeg bij blootstellingsmarges van 15, 3 en 1,3 maal de menselijke blootstelling (AUC) bij de klinische doses van respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg. Een verminderde spermatoïdproductie en een verminderd relatief testikelgewicht werden waargenomen bij mannetjesratten die avapritinib kregen toegediend bij

blootstellingen die 7 en 30 maal, 1 en 5 maal, en 0,6 en 3 maal hoger waren dan de doses van respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg voor mensen.

In een onderzoek naar embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit bij ratten vertoonde avapritinib embryotoxische en teratogene effecten (afname van foetaal gewicht en levensvatbaarheid, en toename van viscerale en skeletmisvormingen). Orale toediening van avapritinib tijdens de periode van organogenese was teratogeen en embryotoxisch bij ratten bij blootstellingen ongeveer 31,4; 6,3 en 2,7 maal de menselijke blootstelling (AUC) bij een dosis van respectievelijk 25 mg, 200 mg en 300 mg.

#### Fototoxiciteitsonderzoek

Een *in-vitro*-fototoxiciteitsonderzoek bij muriene 3T3-fibroblasten en een fototoxiciteitsonderzoek bij gepigmenteerde ratten toonden aan dat avapritinib een klein potentieel heeft voor fototoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern*

Microkristallijne cellulose  
Copovidon  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat

#### *Tabletomhulsel*

Talk  
Macrogol 3350  
Poly(vinylalcohol)  
Titaniumdioxide (E171)

#### *Drukinkt (alleen voor filmomhulde tabletten van 100 mg, 200 mg en 300 mg)*

Ethanol met 45% schellak (20% veresterd)  
Briljantblauw FCF (E133)  
Titaniumdioxide (E171)  
IJzeroxide zwart (E172)  
Propyleenglycol

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Hogedichtheidpolyethyleen (HDPE) fles met kindveilige dop (polypropyleen) met een door middel van inductie aangebrachte afsluitende voering van folie (door middel van warmte-inductie bewerkte folie met een ruglaag van pulp) en een droogmiddel in een busje.

Elke doos bevat één fles met 30 filmomhulde tabletten.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten  
**EU/1/20/1473/003**

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 september 2020

Datum van laatste verlenging: 24 juli 2023

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Om de veiligheid en werkzaamheid van avapritinib bij de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde GIST met de PDGFRA D842V-mutatie verder te bevestigen, moet de vergunninghouder de resultaten indienen van een observationeel veiligheids- en werkzaamheidsonderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde PDGFRA D842V-mutant GIST.	1e kwartaal 2027

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS – 25 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AYVAKYT 25 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET – 25 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/004

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS – 50 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AYVAKYT 50 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET – 50 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 50 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS - 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AYVAKYT 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET – 100 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS - 200 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 milligram avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**



**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AYVAKYT 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET – 200 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS - 300 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 300 milligram avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

AYVAKYT 300 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**FLESETIKET – 300 MG FILMOMHULDE TABLETTEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten  
avapritinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elk filmomhulde tablet bevat 300 mg avapritinib.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tabletten  
30 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.  
Het busje met droogmiddel in de fles niet inslikken.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/20/1473/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten** avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is AYVAKYT?**

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken.

Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is: gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

Dit middel wordt ook gebruikt voor de behandeling van volwassenen met indolente systemische mastocytose (ISM) met matige tot ernstige klachten. Die klachten zijn onvoldoende onder controle met een behandeling die zou moeten zorgen voor minder klachten. ISM is een aandoening waarbij het lichaam veel abnormale mestcellen heeft. Mestcellen zijn de witte bloedcellen die verantwoordelijk zijn voor allergische reacties. Die cellen kunnen in elk weefsel in het lichaam zitten, maar worden vaak in de huid, de darmen en het beenmerg gevonden. Deze abnormale mestcellen kunnen leiden tot klachten zoals ernstige allergische reacties, diarree, huiduitslag en moeite met nadenken.

##### **Hoe werkt AYVAKYT?**

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM en ISM hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Heeft u vragen over hoe AYWAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen heeft gehad** in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**
- **als u een geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen, zoals warfarine of fenprocoumon.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met avapritinib.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding** bij patiënten met AdvSM. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, zoals de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad. Voordat u avapritinib gaat gebruiken, kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie, dit kan voorkomen bij patiënten met AdvSM).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan tests doen voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)** als u AdvSM heeft. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen en u regelmatig wegen als u AdvSM heeft.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYWAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op hoe AYVAKYT werkt.

### **Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.**

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel, gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason – gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken, of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie/AIDS
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 6 weken na voltooiing van de behandeling. Mannen met

vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 2 weken na voltooiing van de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

#### Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

#### Vruchtbaarheid

AYVAKYT kan bij mannen en vrouwen leiden tot problemen met de vruchtbaarheid. Praat met uw arts als u zich daar zorgen over maakt.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die invloed hebben op uw concentratie- en reactievermogen (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

#### **AYVAKYT bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?**

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT is verkrijgbaar in tabletten van verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen.

#### **Behandeling van AdvSM**

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

#### **Behandeling van ISM**

De aanbevolen dosering is 25 mg via de mond eenmaal daags.

Heeft u problemen met uw lever? Dan is het mogelijk dat uw arts u laat beginnen met een lagere dosis AYVAKYT.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling definitief stoppen. U mag uw dosis niet veranderen en niet stoppen met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, mag u geen extra dosis innemen. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij u uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet innemen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **De ernstigste bijwerkingen bij patiënten met AdvSM**

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt** (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

### **Andere bijwerkingen bij patiënten met AdvSM zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- bloeding in de hersenen
- verhoogde traanproductie
- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darmbloedingen
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart

- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

### **Bijwerkingen bij patiënten met ISM zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- zwellen van armen en benen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- overmatig blozen
- rode of jeukende huid
- opgezwollen gezicht
- bloedtests waaruit een effect op het bot blijkt (concentratie alkalische fosfatase in het bloed is verhoogd)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de omdoos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend blijkt te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “AYVAKYT bevat natrium”).
  - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).

### **Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

AYVAKYT 25 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 5 mm, met de inscriptie “BLU” op de ene kant en de inscriptie “25” op de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het busje met droogmiddel in de fles.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten** avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is AYVAKYT?**

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken.

Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

##### **Hoe werkt AYVAKYT?**

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Heeft u vragen over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.



## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen heeft gehad** in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**
- **als u een geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen, zoals warfarine of fenprocoumon.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met avapritinib.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, zoals de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad. Voordat u avapritinib gaat gebruiken, kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan tests doen voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zombeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op hoe AYVAKYT werkt.

**Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYWAKYT inneemt.**

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason – gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie/AIDS
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYWAKYT.

**Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYWAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 6 weken na voltooiing van de behandeling. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 2 weken na voltooiing van de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

### Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terecht komt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

### Vruchtbaarheid

AYVAKYT kan bij mannen en vrouwen leiden tot problemen met de vruchtbaarheid. Praat met uw arts als u zich daar zorgen over maakt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die invloed hebben op uw concentratie- en reactievermogen (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

### **AYVAKYT bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?**

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT is verkrijgbaar in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen.

### **Behandeling van AdvSM**

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Heeft u problemen met uw lever? Dan is het mogelijk dat uw arts u laat beginnen met een lagere dosis AYVAKYT.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling definitief stoppen. U mag uw dosis niet veranderen en niet stoppen met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, mag u geen extra dosis innemen. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij u uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet innemen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

##### **De ernstigste bijwerkingen**

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt** (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

##### **Andere bijwerkingen zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen, of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met het snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- bloeding in de hersenen
- verhoogde traanproductie
- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darmbloedingen
- huiduitslag
- haaruitval
- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

##### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden

via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de omdoos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend blijkt te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 50 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “AYVAKYT bevat natrium”).
  - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).

### Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT 50 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 6 mm, met de inscriptie “BLU” op de ene kant en de inscriptie “50” op de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het busje met droogmiddel in de fles.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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**

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

**republika, Suomi/Finland, Sverige, United Kingdom (Northern Ireland)**  
Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001  
E-mail: [MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten** avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is AYVAKYT?**

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

AYVAKYT wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een type kanker van het spijsverteringskanaal, een zogeheten gastro-intestinale stromale tumor (GIST), wanneer dit type kanker niet kan worden behandeld met een operatie (niet-reseceerbaar is) of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd); en wanneer er bij dit type kanker sprake is van een specifieke verandering (een D842V-mutatie) in het gen voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).
- agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af, zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken. Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is: gevorderde systemische mastocytose (AdvSM).

##### **Hoe werkt AYVAKYT?**

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM of cellen die deel uitmaken van de kanker, hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Heeft u vragen over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen heeft gehad** in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**
- **als u een geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen, zoals warfarine of fenprocoumon.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met avapritinib.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, zoals de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Bij patiënten met GIST kan avapritinib ook bloedingen in de lever en de tumor veroorzaken. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad. Voordat u avapritinib gaat gebruiken, kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan testen verrichten voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.



### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op hoe AYVAKYT werkt.

### **Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.**

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason – gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie/AIDS
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 6 weken na voltooiing van de behandeling. Mannen met

vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 2 weken na voltooiing van de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

#### Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

#### Vruchtbaarheid

AYVAKYT kan bij mannen en vrouwen leiden tot problemen met de vruchtbaarheid. Praat met uw arts als u zich daar zorgen over maakt.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die invloed hebben op uw concentratie- en reactievermogen (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

#### **AYVAKYT bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?**

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder. AYVAKYT is verkrijgbaar in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen.

#### **Behandeling van GIST**

De aanbevolen dosering is 300 mg via de mond eenmaal daags.

#### **Behandeling van AdvSM**

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Heeft u problemen met uw lever? Dan is het mogelijk dat uw arts u laat beginnen met een lagere dosis AYVAKYT.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling definitief stoppen. U mag uw dosis niet veranderen en niet stoppen met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, mag u geen extra dosis innemen. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij u uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet innemen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **De ernstigste bijwerkingen**

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt** (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

### **Andere bijwerkingen bij patiënten met GIST zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- duizeligheid
- veranderde smaak
- verhoogde traanproductie
- buikpijn
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- diarree
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- brandend maagzuur
- verandering van de haarkleur
- huiduitslag
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- rood of pijnlijk oog, wazig zien
- uitdroging (dehydratie)
- lage albumine in het bloed
- depressie
- angst
- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- bloeding in de hersenen
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- gevoel van zwakte of ongewoon slaperig
- spraakstoornis of hese stem
- bewegingsstoornis
- hoofdpijn
- onvrijwillig beven (tremor)
- bloedingen in het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- verhoogde bloeddruk
- kortademigheid

- neusverstopping
- hoesten, inclusief ophoesten van slijm
- maag-darmbloedingen
- meer vocht in de buik
- verstopping, winderigheid (gas)
- slikproblemen
- pijnlijke mond, lippen of tong, spruw
- toename van de speekselproductie
- rode of jeukende huid
- huidverkleuring
- haaruitval
- pijn
- spierspasmen
- bloed in urine
- koorts of gevoel van algemeen ongemak
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- gewichtstoename of -verlies
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die wijzen op gewijzigde hoeveelheden bloedmineralen
- bloedtests die een verminderde nierfunctie aantonen
- bloedtests waaruit verhoogde afbraak van spierweefsel blijkt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding in de tumor
- vocht rondom het hart
- bloeding in de lever

**Andere bijwerkingen bij patiënten met AdvSM zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- bloeding in de hersenen
- verhoogde traanproductie
- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darmbloedingen
- huiduitslag
- haaruitval

- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de omdoos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend blijkt te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 100 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “AYVAKYT bevat natrium”).
  - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).
  - De drukinkt bevat: ethanol met 45% schellak (20% veresterd), briljantblauw FCF (E133), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

### **Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

AYVAKYT 100 mg filmomhulde tabletten zijn ronde, witte tabletten met een diameter van 9 mm, bedrukt met “BLU” in blauwe inkt aan één kant en “100” aan de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het busje met droogmiddel in de fles.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten** avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is AYVAKYT?**

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

AYVAKYT wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van:

- een type kanker van het spijsverteringskanaal, een zogeheten gastro-intestinale stromale tumor (GIST), wanneer dit type kanker niet kan worden behandeld met een operatie (niet-reseceerbaar is) of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd); en wanneer er bij dit type kanker sprake is van een specifieke verandering (een D842V-mutatie) in het gen voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).
- agressieve systemische mastocytose (ASM), systemische mastocytose in combinatie met een hematologisch neoplasma (SM-AHN) of mestcelleukemie (MCL), na minimaal één systemische therapie. Dit zijn aandoeningen waarbij er zich te veel mestcellen, een type witte bloedcel, in het lichaam vormen. Er ontstaan klachten wanneer er te veel mestcellen terechtkomen in diverse organen van het lichaam, zoals de lever, het beenmerg of de milt. Deze mestcellen geven ook stoffen af, zoals histamine, waardoor patiënten last kunnen krijgen van verschillende algemene klachten. Ook kunnen de aangedane organen beschadigd raken. Een gezamenlijke naam voor ASM, SM-AHN en MCL is gevorderde: systemische mastocytose (AdvSM).

##### **Hoe werkt AYVAKYT?**

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Mestcellen bij patiënten met AdvSM of cellen die deel uitmaken van de kanker hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van speciale kinases. Die kinases worden in verband gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Heeft u vragen over hoe AYWAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

## 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

### Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (een uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen heeft gehad** in het afgelopen jaar.
- **als u een laag aantal bloedplaatjes heeft.**
- **als u een geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen, zoals warfarine of fenprocoumon.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling. Bij patiënten met AdvSM beoordeelt de arts het aantal bloedplaatjes voordat met de behandeling met avapritinib wordt begonnen en zal de arts het aantal bloedplaatjes al naargelang nodig controleren tijdens de behandeling met avapritinib.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, zoals de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Bij patiënten met GIST kan avapritinib ook bloedingen in de lever en de tumor veroorzaken. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad. Voordat u avapritinib gaat gebruiken, kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan tests doen voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYWAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.



### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op hoe AYVAKYT werkt.

### **Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.**

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C
- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason – gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie/AIDS
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 6 weken na voltooiing van de behandeling. Mannen met

vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 2 weken na voltooiing van de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

#### Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

#### Vruchtbaarheid

AYVAKYT kan bij mannen en vrouwen leiden tot problemen met de vruchtbaarheid. Praat met uw arts als u zich daar zorgen over maakt.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die invloed hebben op uw concentratie- en reactievermogen (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

#### **AYVAKYT bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?**

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder. AYVAKYT is verkrijgbaar in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen.

#### **Behandeling van GIST**

De aanbevolen dosering is 300 mg via de mond eenmaal daags.

#### **Behandeling van AdvSM**

De aanbevolen dosering is 200 mg via de mond eenmaal daags.

Heeft u problemen met uw lever? Dan is het mogelijk dat uw arts u laat beginnen met een lagere dosis AYVAKYT.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling definitief stoppen. U mag uw dosis niet veranderen en niet stoppen met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, mag u geen extra dosis innemen. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij u uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet innemen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **De ernstigste bijwerkingen**

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt** (zie ook rubriek 2):

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

### **Andere bijwerkingen bij patiënten met GIST zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- duizeligheid
- veranderde smaak
- verhoogde traanproductie
- buikpijn
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- diarree
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- brandend maagzuur
- verandering van de haarkleur
- huiduitslag
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- rood of pijnlijk oog, wazig zien
- uitdroging (dehydratie)
- lage albumine in het bloed
- depressie
- angst
- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- bloeding in de hersenen
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- gevoel van zwakte of ongewoon slaperig
- spraakstoornis of hese stem
- bewegingsstoornis
- hoofdpijn
- onvrijwillig beven (tremor)
- bloedingen in het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- verhoogde bloeddruk
- kortademigheid

- neusverstopping
- hoesten, inclusief ophoesten van slijm
- maag-darmbloedingen
- meer vocht in de buik
- verstopping, winderigheid (gas)
- slikproblemen
- pijnlijke mond, lippen of tong, spruw
- toename van de speekselproductie
- rode of jeukende huid
- huidverkleuring
- haaruitval
- pijn
- spierspasmen
- bloed in urine
- koorts of gevoel van algemeen ongemak
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- gewichtstoename of -verlies
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die wijzen op gewijzigde hoeveelheden bloedmineralen
- bloedtests die een verminderde nierfunctie aantonen
- bloedtests waaruit verhoogde afbraak van spierweefsel blijkt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding in de tumor
- vocht rondom het hart
- bloeding in de lever

**Andere bijwerkingen bij patiënten met AdvSM zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- veranderde smaak
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- diarree
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- verandering van de haarkleur
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn
- duizeligheid
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- bloeding in de hersenen
- verhoogde traanproductie
- neusbloeding
- kortademigheid
- brandend maagzuur
- meer vocht in de buik
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- verstopping, winderigheid (gas)
- buikpijn
- maag-darmbloedingen
- huiduitslag
- haaruitval

- pijn
- gewichtstoename
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- blauwe plekken
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- vocht rondom het hart
- rode of jeukende huid
- verminderde nierfunctie, aangetoond met bloedonderzoek

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de omdoos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend blijkt te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 200 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “AYVAKYT bevat natrium”).
  - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).
  - De drukinkt bevat: ethanol met 45% schellak (20% veresterd), briljantblauw FCF (E133), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

### **Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

AYVAKYT 200 mg filmomhulde tabletten zijn ovale, witte tabletten met een lengte van 16 mm en een breedte van 8 mm, bedrukt met “BLU” in blauwe inkt aan één kant en “200” aan de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het busje met het droogmiddel in de fles.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

**Ελλάδα, Κύπρος**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten** avapritinib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is AYVAKYT en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

##### **Wat is AYVAKYT?**

AYVAKYT is een geneesmiddel met de werkzame stof avapritinib.

##### **Waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Dit middel wordt gebruikt bij volwassenen voor de behandeling van een type kanker van het spijsverteringskanaal, een zogeheten gastro-intestinale stromale tumor (GIST), wanneer dit type kanker niet kan worden behandeld met een operatie (niet-reseceerbaar is) of is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam (gemetastaseerd); en wanneer er bij dit type kanker sprake is van een specifieke verandering (een D842V-mutatie) in het gen voor van bloedplaatjes afgeleide groeifactorreceptor-alfa (*platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).

##### **Hoe werkt AYVAKYT?**

AYVAKYT remt de activiteit van een groep eiwitten in het lichaam, de zogenoemde kinases. Cellen die deel uitmaken van de kanker hebben meestal veranderingen (mutaties) in de genen die betrokken zijn bij het maken van specifieke kinases die in verband worden gebracht met de groei en het verspreiden van deze kankercellen.

Heeft u vragen over hoe AYVAKYT werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven? Neem dan contact op met uw arts.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt:

- **als u een vasculair aneurysma** (uitpuiling en verzwakking van de wand van een bloedvat) of een **bloeding in de hersenen heeft gehad** in het afgelopen jaar.
- **als u een geneesmiddel gebruikt dat het bloed verdunt om bloedstolsels te voorkomen, zoals warfarine of fenprocoumon.**

Wees extra voorzichtig met dit geneesmiddel:

- U kunt klachten krijgen zoals **ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid of ernstige zwakte aan één kant van uw lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)**. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts en stop tijdelijk met de behandeling.
- De behandeling met dit geneesmiddel kan leiden tot een **hoger risico op bloeding**. Avapritinib kan bloedingen veroorzaken in het spijsverteringskanaal, zoals de maag, dunne en dikke darm en endeldarm. Bij patiënten met GIST kan avapritinib ook bloedingen in de lever en de tumor veroorzaken. Vertel het uw arts als u problemen met bloedingen heeft of heeft gehad. Voordat u avapritinib gaat gebruiken, kan uw arts beslissen om bloedonderzoek te doen. Zoek onmiddellijk medische hulp als u de volgende klachten krijgt: bloed in de ontlasting of zwarte ontlasting, maagpijn, bloed ophoesten of uitbraken.
- U kunt ook last krijgen van **geheugenverlies, veranderingen in het geheugen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)**. Avapritinib kan soms veranderen hoe u denkt en hoe u informatie onthoudt. Neem contact op met uw arts als u dit bij uzelf opmerkt, of als een familielid, zorgverlener of iemand die u kent, merkt dat u vergeetachtig of verward wordt.
- Tijdens de behandeling met dit geneesmiddel, moet u het onmiddellijk aan uw arts vertellen **als uw gewicht heel snel toeneemt, uw gezicht of ledematen opzwellen, u moeite heeft met ademen of als u kortademig wordt**. Dit geneesmiddel kan ervoor zorgen dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtretentie).
- Avapritinib kan leiden tot **afwijkingen in uw hartritme**. Uw arts kan testen verrichten voor de beoordeling van deze problemen tijdens uw behandeling met avapritinib. Vertel het uw arts als u zich duizelig voelt, flauwvalt of een abnormale hartslag heeft tijdens het gebruik van dit geneesmiddel.
- U kunt last krijgen van **ernstige maag- en darmklachten (diarree, misselijkheid en overgeven)**. Zoek onmiddellijk medische hulp als u deze klachten krijgt.
- U kunt **gevoeliger worden voor de zon** tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Het is belangrijk om aan zonlicht blootgestelde delen van de huid te bedekken en zonnebrandcrème te gebruiken met een hoge zonbeschermingsfactor (SPF).

Tijdens uw gebruik van avapritinib zal uw arts u regelmatig vragen om bloedonderzoek te laten doen. U zult ook regelmatig worden gewogen.

Zie rubriek 4 voor verdere informatie.

### Kinderen en jongeren tot 18 jaar

AYVAKYT is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

### Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast AYVAKYT nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. AYVAKYT kan invloed hebben op de manier waarop andere geneesmiddelen werken, en bepaalde andere geneesmiddelen kunnen invloed hebben op hoe AYVAKYT werkt.

**Gebruikt u een van de volgende geneesmiddelen? Vertel dat dan aan uw arts of apotheker voordat u AYVAKYT inneemt.**

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verhogen en kunnen leiden tot een toename van bijwerkingen:

- boceprevir – gebruikt voor de behandeling van hepatitis C



- cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- claritromycine, erytromycine, telitromycine – gebruikt voor de behandeling van bacteriële infecties
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol – gebruikt voor de behandeling van ernstige schimmelinfecties
- conivaptan – gebruikt voor de behandeling van lage natriumspiegels in het bloed (hyponatriëmie)

De volgende geneesmiddelen kunnen de effecten van avapritinib verminderen:

- rifampicine – gebruikt voor de behandeling van tuberculose (tbc) en sommige andere bacteriële infecties
- carbamazepine, fenytoïne, fosfenytoïne, primidon, fenobarbital – gebruikt voor de behandeling van epilepsie
- sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) – een kruidenmiddel gebruikt voor depressie
- bosentan – gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk
- efavirenz en etravirine – gebruikt voor de behandeling van HIV-infecties/AIDS
- modafinil – gebruikt voor de behandeling van slaapstoornissen
- dabrafenib – gebruikt voor de behandeling van bepaalde soorten kanker
- nafcilline – gebruikt voor de behandeling van bepaalde bacteriële infecties
- dexamethason – gebruikt om ontstekingen te verminderen

Dit geneesmiddel kan invloed hebben op hoe goed de volgende geneesmiddelen werken of de bijwerkingen ervan doen toenemen:

- alfentanil – gebruikt voor het bestrijden van pijn tijdens operaties en medische procedures
- atazanavir – gebruikt voor de behandeling van HIV-infectie/AIDS
- midazolam – gebruikt voor anesthesie, sedatie of om angst te verminderen
- simvastatine – gebruikt voor de behandeling van een hoog cholesterolgehalte
- sirolimus, tacrolimus – gebruikt om te voorkomen dat getransplanteerde organen worden afgestoten

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Waarop moet u letten met eten en drinken?**

U mag geen grapefruitsap drinken of grapefruit eten tijdens behandeling met AYVAKYT.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### Zwangerschap

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap tenzij dit duidelijk noodzakelijk is. Voorkom dat u zwanger raakt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel omdat dit geneesmiddel schade kan toebrengen aan uw ongeboren baby. Uw arts zal met u bespreken wat de mogelijke risico's zijn van het innemen van AYVAKYT tijdens de zwangerschap.

Uw arts kan controleren of u zwanger bent voordat u met de behandeling met dit geneesmiddel begint.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 6 weken na voltooiing van de behandeling. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende minimaal 2 weken na voltooiing van de behandeling. Praat met uw arts over effectieve anticonceptiemethoden die voor u geschikt kunnen zijn.

#### Borstvoeding

Als u borstvoeding geeft of van plan bent om borstvoeding te geven, vertel dit dan aan uw arts. Het is niet bekend of AYVAKYT in de moedermelk terechtkomt. U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit geneesmiddel en gedurende minimaal 2 weken na de laatste dosis. Praat met uw arts over de beste manier om uw kind te voeden gedurende deze tijd.

### Vruchtbaarheid

AYVAKYT kan bij mannen en vrouwen leiden tot problemen met de vruchtbaarheid. Praat met uw arts als u zich daar zorgen over maakt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

AYVAKYT kan verschijnselen veroorzaken die invloed hebben op uw concentratie- en reactievermogen (zie rubriek 4). Daarom kan AYVAKYT invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Wees extra voorzichtig bij het autorijden of het bedienen van machines als u deze bijwerkingen ervaart.

### **AYVAKYT bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Welke sterkte van AYVAKYT moet u gebruiken?**

De aanbevolen dosering van AYVAKYT hangt af van uw ziekte – zie hieronder.

AYVAKYT is verkrijgbaar in tabletten van een verschillende sterkte. Deze sterkten zijn 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg en 300 mg. Uw arts zal aangeven welke sterkte u moet gebruiken en hoeveel tabletten u moet innemen.

### **Behandeling van GIST**

De aanbevolen dosering is 300 mg via de mond eenmaal daags.

Heeft u problemen met uw lever? Dan is het mogelijk dat uw arts u laat beginnen met een lagere dosis AYVAKYT.

Als u bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis aanpassen, de behandeling tijdelijk stoppen of de behandeling definitief stoppen. U mag uw dosis niet veranderen en niet stoppen met het innemen van AYVAKYT, tenzij dit van uw arts moet.

Slik de tablet(ten) AYVAKYT heel door met een glas water, op een lege maag. Eet niets gedurende minstens 2 uur vóór en minstens 1 uur na het innemen van AYVAKYT.

Als u overgeeft na het innemen van AYVAKYT, mag u geen extra dosis innemen. Neem uw volgende dosis in op het geplande tijdstip.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel tabletten heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Mogelijk heeft u medische hulp nodig.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Als u een dosis AYVAKYT bent vergeten, neem de dosis dan zodra u eraan denkt, tenzij u uw volgende geplande dosis binnen 8 uur moet innemen. Neem uw volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.

Neem geen twee dosissen binnen 8 uur om een vergeten dosis in te halen.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

## **De ernstigste bijwerkingen**

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende bijwerkingen krijgt (zie ook rubriek 2):**

- ernstige hoofdpijn, problemen met het gezichtsvermogen, ernstige slaperigheid, ernstige zwakte aan één kant van het lichaam (tekenen van een bloeding in de hersenen)
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (tekenen van een cognitief effect)

## **Andere bijwerkingen zijn onder meer:**

**Zeer vaak** (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderde eetlust
- geheugenverlies, geheugenveranderingen of verwardheid (cognitieve effecten)
- duizeligheid
- veranderde smaak
- verhoogde traanproductie
- buikpijn
- misselijkheid, braakneigingen en overgeven
- diarree
- droogheid van de ogen, lippen, mond en huid
- brandend maagzuur
- verandering van de haarkleur
- huiduitslag
- zwelling (bijv. voeten, enkels, gezicht, ogen, gewrichten)
- moeheid
- bloedtests die een afname van het aantal rode bloedcellen (bloedarmoede) en witte bloedcellen aantonen
- bloedtests die verhoogde belasting van de lever en een hoog gehalte aan bilirubine aantonen, een stof die door de lever wordt aangemaakt

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- rood of pijnlijk oog, wazig zien
- uitdroging (dehydratie)
- lage albumine in het bloed
- depressie
- angst
- moeite om in slaap te vallen (slapeloosheid)
- bloeding in de hersenen
- verminderd gevoel, gevoelloosheid, tintelingen, of verhoogde gevoeligheid voor pijn in de armen en benen
- gevoel van zwakte of ongewoon slaperig
- spraakstoornis of hese stem
- bewegingsstoornis
- hoofdpijn
- onvrijwillig beven (tremor)
- bloedingen in het oog
- verhoogde gevoeligheid voor licht
- verhoogde bloeddruk
- kortademigheid
- neusverstopping
- hoesten, inclusief ophoesten van slijm
- maag-darmbloedingen
- meer vocht in de buik
- verstopping, winderigheid (gas)
- slikproblemen
- pijnlijke mond, lippen of tong, spruw
- toename van de speekselproductie
- rode of jeukende huid
- huidverkleuring
- haaruitval
- pijn

- spierspasmen
- bloed in urine
- koorts of gevoel van algemeen ongemak
- veranderingen in de elektrische activiteit van het hart
- gewichtstoename of -verlies
- bloedtests die een laag aantal bloedplaatjes aangeven, vaak gepaard gaand met snel blauwe plekken of bloedingen krijgen
- bloedtests die wijzen op gewijzigde hoeveelheden bloedmineralen
- bloedtests die een verminderde nierfunctie aantonen
- bloedtests waaruit verhoogde afbraak van spierweefsel blijkt

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- bloeding in de tumor
- vocht rondom het hart
- bloeding in de lever

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de fles en de omdoos na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Neem dit geneesmiddel niet in als u merkt dat de fles beschadigd is of mogelijk al geopend blijkt te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avapritinib. Elke filmomhulde tablet bevat 300 milligram avapritinib.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - De kern van de tablet bevat: microkristallijne cellulose, copovidon, croscarmellose natrium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 “AYVAKYT bevat natrium”).
  - Het omhulsel van de tablet bevat: talk, macrogol 3350, poly(vinylalcohol) en titaniumdioxide (E171).
  - De drukinkt bevat: ethanol met 45% schellak (20% veresterd), briljantblauw FCF (E133), titaniumdioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172) en propyleenglycol.

### Hoe ziet AYVAKYT eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AYVAKYT 300 mg filmomhulde tabletten zijn ovale, witte tabletten met een lengte van 18 mm en een breedte van 9 mm, bedrukt met “BLU” in blauwe inkt aan één kant en “300” aan de andere kant.

AYVAKYT wordt geleverd in een fles met 30 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één fles.

Bewaar het busje met droogmiddel in de fles.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu/en>.