

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tablett  
AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tablett  
AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tablett  
AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tablett  
AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tablett

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg avapritinib.

### AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg avapritinib.

### AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg avapritinib.

### AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg avapritinib.

### AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tablett

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg avapritinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

### AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tablett

Rund, hvit filmdrasjert tablett på 5 mm diameter, gravert med «BLU» på den ene siden og «25» på den andre.

### AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tablett

Rund, hvit filmdrasjert tablett på 6 mm diameter, gravert med «BLU» på den ene siden og «50» på den andre.

### AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tablett

Rund, hvit filmdrasjert tablett på 9 mm diameter, trykt med blått blekk «BLU» på den ene siden og «100» på den andre.

#### AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tabletter

Oval, hvit filmdrasjert tablett på 16 mm i lengde og 8 mm i bredde, trykt med blått blekk «BLU» på den ene siden og «200» på den andre.

#### AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tabletter

Oval, hvit filmdrasjert tablett på 18 mm i lengde og 9 mm i bredde, trykt med blått blekk «BLU» på den ene siden og «300» på den andre.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

#### Inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST)

AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk gastrointestinal stromal tumor (GIST) som har blodplatederivert vekstfaktor-reseptor alfa (PDGFRA) D842V-mutasjon.

#### Avansert systemisk mastocytose (AdvSM)

AYVAKYT er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med en tilknyttet hematologisk neoplasme (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling.

#### Indolent systemisk mastocytose (ISM)

AYVAKYT er indisert til behandling av voksne pasienter med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til alvorlige symptomer som ikke er tilstrekkelig kontrollert med symptomatisk behandling (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandlingen må startes opp av helsepersonell med erfaring innen diagnostisering og behandling av tilstander hvor avapritinib er indisert (se pkt. 4.1).

#### Dosering

##### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Den anbefalte startdosen av avapritinib for GIST er 300 mg oralt én gang daglig, på tom mage (se Administrasjonsmåte).

Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Pasientutvelgelse til behandling av inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon skal være basert på en validert testmetode.

Samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås. Hvis samtidig bruk av en moderat CYP3A-hemmer ikke kan unngås, må startdosen med avapritinib reduseres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang daglig (se pkt. 4.5).

##### *Avansert systemisk mastocytose*

Den anbefalte startdosen av avapritinib for AdvSM er 200 mg oralt én gang daglig, på tom mage (se Administrasjonsmåte). Denne én gang daglige 200 mg dosen er også den maksimale anbefalte dosen som ikke må overskrides av pasienter med AdvSM. Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Behandling med avapritinib anbefales ikke hos pasienter med blodplattetelling  $< 50 \times 10^9/l$  (se tabell 2 og pkt. 4.4).

Samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås. Hvis samtidig bruk av en moderat CYP3A-hemmer ikke kan unngås, må startdosen med avapritinib reduseres fra 200 mg til 50 mg oralt én gang daglig (se pkt. 4.5).

#### *Indolent systemisk mastocytose*

Den anbefalte dosen av avapritinib for ISM er 25 mg oralt én gang daglig, på tom mage (se Administrasjonsmåte). Denne én gang daglige 25 mg dosen er også den maksimale anbefalte dosen som ikke må overskrides av pasienter med ISM. Behandling av ISM skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.

Samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere skal unngås (se pkt. 4.5).

#### Doseringsendringer ved bivirkninger

Uavhengig av indikasjon kan avbrytelse av behandling med eller uten dosereduksjon overveies for å administrere bivirkninger basert på alvorlighetsgrad og klinisk presentasjon.

Dosen skal justeres som anbefalt, basert på sikkerhet og toleranse.

Dosereduksjoner og -endringer for bivirkninger er anbefalt hos pasienter med GIST, AdvSM eller ISM, og er angitt i tabell 1 og 2.

**Tabell 1. Anbefalte dosereduksjoner for AYVAKYT ved bivirkninger**

Dosereduksjon	GIST (startdose 300 mg)	AdvSM (startdose 200 mg)	ISM (startdose 25 mg)*
Første	200 mg én gang daglig	100 mg én gang daglig	25 mg annenhver dag
Andre	100 mg én gang daglig	50 mg én gang daglig	-
Tredje	-	25 mg én gang daglig	-

\* ISM-pasienter som trenger dosereduksjon til under 25 mg annenhver dag, må seponere behandlingen.

**Tabell 2. Anbefalte doseendringer for AYVAKYT ved bivirkninger**

Bivirkninger	Alvorlighetsgrad*	Doseringsendring
<b>Pasienter med GIST, AdvSM eller ISM</b>		
<b>Intrakraniell blødning</b> (se pkt. 4.4)	Alle grader	Avbryt AYVAKYT permanent.
<b>Kognitive effekter**</b> (se pkt. 4.4)	Grad 1	Fortsett ved den samme dosen, reduser dosen eller avbryt inntil forbedring til baseline eller opphør. Gjenoppta ved samme dose eller ved en redusert dose.
	Grad 2 eller grad 3	Avbryt behandling inntil forbedring til baseline, grad 1 eller opphør. Gjenoppta ved samme dose eller ved en redusert dose.
	Grad 4	Avbryt AYVAKYT permanent.
<b>Andre bivirkninger</b> (se også pkt. 4.4 og 4.8)	Grad 3 eller grad 4	Avbryt behandling inntil mindre enn eller lik grad 2.

		Gjenoppta ved samme dose eller ved en redusert dose, om nødvendig.
<b>Pasienter med AdvSM</b>		
<b>Trombocytopeni</b> (se pkt. 4.4)	Mindre enn $50 \times 10^9/l$	Avbryt doseringen inntil blodplattetellingen er $\geq 50 \times 10^9/l$ , gjenoppta deretter ved redusert dose (se tabell 1). Hvis blodplattetellingen ikke restitueres over $50 \times 10^9/l$ , vurder blodplatestøtte.

\* Alvorlighetsgraden av bivirkninger gradert av National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versjon 4.03 og 5.0

\*\* Bivirkninger med innvirkning på Activities of Daily Living (ADLer) [daglige aktiviteter] ved grad 2 eller høyere bivirkninger

### Glemte doser

Hvis en dose med avapritinib glemmes, skal pasienten ta den glemte dosen, med mindre den neste planlagte dosen er innen 8 timer (se Administrasjonsmåte). Hvis dosen ikke har blitt tatt minst 8 timer før neste dose, skal denne dosen utelates og pasienten skal gjenoppta behandlingen med den neste planlagte dosen.

Hvis oppkast forekommer etter å ha tatt en dose av avapritinib, må pasienten ikke ta en ekstra dose, men fortsette med neste planlagte dose.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Ingen dosejustering anbefales for pasienter som er 65 år og eldre (se pkt. 5.2). Kliniske data fra ISM-pasienter som er 75 år og eldre, er begrensede (se pkt. 5.1).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin i øvre normalgrense [ULN] og aspartataminotransferase (ASAT)  $> ULN$  eller total bilirubin større enn 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT) og moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin  $> 1,5$  til  $3,0 \times ULN$  og enhver ASAT). Endret startdose av avapritinib anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C). Startdosen av avapritinib bør reduseres fra 300 mg til 200 mg oralt én gang daglig hos pasienter med GIST, fra 200 mg til 100 mg oralt én gang daglig hos pasienter med AdvSM, og fra 25 mg oralt én gang daglig til 25 mg oralt annenhver dag hos pasienter med ISM (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering anbefales for pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CLcr] 30-89 ml/min beregnet av Cockcroft-Gault). Avapritinib har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr 15–29 ml/min) eller terminal nyresykdom (CLcr  $< 15$  ml/min), og bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom kan derfor ikke anbefales (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av AYVAKYT hos barn i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

AYVAKYT er til oral bruk.

Tablettene må tas på tom mage minst 1 time før eller minst 2 timer etter et måltid (se pkt. 5.2).

Pasienter må svelge tablettene hele med et glass vann.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Blødninger

Avapritinib er blitt forbundet med økt forekomst av blødninger, inkludert alvorlige og svært alvorlige bivirkninger, som gastrointestinal blødning og intrakraniell blødning hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM. Gastrointestinal blødning var den mest rapporterte blødningsbivirkningen under behandling med avapritinib hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST, mens leverblødning og tumorblødning også forekom hos GIST-pasienter (se pkt. 4.8).

Rutinemessig overvåkning av blødningsbivirkninger hos pasienter med GIST eller AdvSM må inkludere fysisk undersøkelse. Fullstendig overvåkning må foretas av blodtelling, inkludert blodplater, og koagulasjonsparametre, hos pasienter med GIST eller AdvSM, spesielt hos pasienter med predisposisjon for blødning, og hos pasienter behandlet med antikoagulanter (f.eks. warfarin og fenprokumon) eller bruk av andre samtidige legemidler som øker blødningsfaren.

#### Intrakranielle blødninger

Alvorlige bivirkninger av intrakraniell blødning forekom hos pasienter med GIST eller AdvSM som fikk avapritinib.

Før oppstart av avapritinib uavhengig av dose, skal risikoen for intrakraniell blødning overveies nøye hos pasienter med potensiell økt risiko, inkludert de med historikk med vaskulær aneurisme, intrakraniell blødning, cerebrovaskulær hendelse innen det forutgående året, samtidig bruk av antikoagulanter eller trombocytopeni,.

Pasienter som opplever klinisk relevante nevrologiske tegn og symptomer (dvs. alvorlig hodepine, synsproblemer, somnolens og/eller fokal svakhet) under behandling med avapritinib må avbryte doseringen av avapritinib og informere helsepersonell umiddelbart. Hjerneavbildning med magnetisk resonanstomografi (MR) eller computertomografi (CT) kan utføres etter legens skjønn basert på alvorlighetsgrad og klinisk presentasjon.

For pasienter med observert intrakraniell blødning under behandling med avapritinib uavhengig av indikasjon, og uavhengig av alvorlighetsgrad, må avapritinib seponeres permanent (se pkt. 4.2.).

#### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Alvorlige bivirkninger av intrakraniell blødning ble rapportert hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST som fikk avapritinib (se pkt. 4.8). Den eksakte mekanismen er ukjent.

Det finnes ingen erfaring fra kliniske studier med bruk av avapritinib hos pasienter med hjernemetastaser.

#### *Avansert systemisk mastocytose*

Alvorlige bivirkninger av intrakraniell blødning ble rapportert hos pasienter med AdvSM som fikk avapritinib (se pkt. 4.8). Den eksakte mekanismen er ukjent. Forekomsten av intrakraniell blødning var høyere hos pasienter med blodplattetelling  $< 50 \times 10^9/l$  og hos pasienter med en startdose  $\geq 300$  mg.

Tatt i betraktning risikoen ovenfor må en blodplattetelling utføres før behandlingen påbegynnes. Avapritinib anbefales ikke hos pasienter med blodplattetellinger  $< 50 \times 10^9/l$ . Etter start av behandlingen må blodplattetellinger utføres hver 2. uke i de første 8 ukene uansett baseline-blodplattetelling. Etter 8 ukers behandling skal blodplattetellingen overvåkes hver 2. uke (eller hyppigere hvis klinisk indisert) hvis verdiene er mindre enn  $75 \times 10^9/l$ , hver 4. uke hvis verdiene er mellom  $75$  og  $100 \times 10^9/l$ , og som klinisk indisert hvis verdiene er større enn  $100 \times 10^9/l$ .

Håndter blodplattetellinger på  $< 50 \times 10^9/l$  ved å midlertidig avbryte avapritinib. Blodplatestøtte kan være nødvendig, og den anbefalte doseendringen i tabell 2 må følges (se pkt. 4.2). Trombocytopeni var generelt reversibel ved å redusere eller avbryte avapritinib i kliniske studier. Den maksimale dosen for pasienter med AdvSM skal ikke overskride 200 mg én gang daglig.

### Kognitive effekter

Kognitive effekter, slik som svekket hukommelse, kognitiv lidelse, forvirret tilstand og encefalopati, kan forekomme hos pasienter som får avapritinib (se pkt. 4.8). Mekanismen av de kognitive effektene er ikke kjent.

Det anbefales at pasienter med GIST eller AdvSM blir klinisk overvåket for tegn og symptomer på kognitive hendelser som ny eller økt glemsomhet, forvirring og/eller problemer med kognitive funksjoner. Pasienter med GIST eller AdvSM må varsle helsepersonell umiddelbart hvis de opplever nye eller forverring av kognitive symptomer.

For pasienter med GIST eller AdvSM med observerte kognitive effekter relatert til behandling med avapritinib må den anbefalte doseendringen i tabell 2 følges (se pkt. 4.2). I kliniske studier gjennomført hos pasienter med GIST eller AdvSM, forbedret dosereduksjoner eller avbrudd grad  $\geq 2$  kognitive effekter sammenlignet med ingen handling.

Hos pasienter med ISM kan kognitive effekter være ett av sykdomssymptomene. Pasienter med ISM må varsle helsepersonell hvis de opplever nye eller forverring av kognitive symptomer.

### Væskeretensjon

Forekomster av væskeretensjon, inkludert alvorlige tilfeller av lokalisert ødem (ansiktsødem, periorbitalt ødem, perifert ødem og/eller pleuraeffusjon) eller generaliserte ødem har blitt rapportert med en frekvenskategori som er vanlig hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST som tar avapritinib. Andre lokaliserte ødem (larynxødem og/eller perikardeffusjon) har blitt rapportert mindre vanlig (se pkt. 4.8).

Hos pasienter med AdvSM har lokalisert (ansiktsødem, periorbitalt ødem, perifert ødem, pulmonært ødem, perikardeffusjon og/eller pleuraeffusjon) eller generalisert ødem samt ascites blitt observert med en frekvenskategori som er vanlig (se pkt. 4.8). Andre lokaliserte ødemer (larynxødem) har blitt rapportert som mindre.

Derfor anbefales det at pasientene med GIST eller AdvSM blir evaluert for disse bivirkningene, inkludert jevnlig vurdering av vekt og respiratoriske symptomer. En uventet rask vektøkning eller respiratoriske symptomer som indikerer væskeretensjon skal undersøkes nøye og egnet støttebehandling og terapeutiske tiltak, slik som diuretika, skal igangsettes. For pasienter med GIST eller AdvSM som har ascites, anbefales det å evaluere etiologien til ascites.

Hos pasienter med ISM har lokalisert (perifert ødem, ansiktsødem) ødem blitt rapportert med en frekvenskategori som er vanlig (se pkt. 4.8).

### Forlengelse av QT-intervall

Forlengelse av QT-intervall er observert hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM, behandlet med avapritinib i kliniske studier (se pkt. 4.8 og 5.1). Forlengelse av QT-intervall kan fremkalle økt risiko for ventrikkelarytmi, inkludert torsades de pointes.

Avapritinib skal brukes med forsiktighet hos pasienter med GIST eller AdvSM med kjent forlengelse av QT-intervall eller ved risiko for forlengelse av QT-intervall (f.eks. på grunn av samtidige legemidler, eksisterende hjertesykdom og/eller elektrolyttforstyrrelser). Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A4-hemmere bør unngås på grunn av den økte risikoen for bivirkninger, inkludert forlengelse av QT og tilknyttede arytmier (se pkt. 4.5). Dersom samtidig bruk av moderate CYP3A4-hemmere ikke kan unngås, se pkt. 4.2 for instruksjoner om doseendring.

Hos pasienter med GIST eller AdvSM bør intervallvurderinger av QT med elektrokardiogram (EKG) vurderes hvis avapritinib tas samtidig med legemidler som kan forlenge QT-intervall.

Hos pasienter med ISM bør QT-intervallvurderinger med EKG vurderes, spesielt hos pasienter med andre faktorer som kan forlenge QT (f.eks. alder, eksisterende hjerterytmeforstyrrelser).

### Gastrointestinale sykdommer

Diaré, kvalme og oppkast var de vanligst rapporterte gastrointestinale bivirkningene hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM (se pkt. 4.8). Pasienter med GIST eller AdvSM som har diaré, kvalme og oppkast, skal evalueres for å utelukke sykdomsrelaterte etiologier. Støttende pleie ved gastrointestinale bivirkninger som krever behandling kan inkludere antiemetiske legemidler, legemidler mot diaré eller syrenøytraliserende midler.

Hydreringsstatusen hos pasienter med GIST eller AdvSM som opplever gastrointestinale bivirkninger må overvåkes nøye og behandles i henhold til standard klinisk praksis.

### Laboratorietester

Behandling med avapritinib hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM er forbundet med anemi, nøytropeni og/eller trombocytopeni. Fullstendige blodtelling skal utføres med jevne mellomrom under behandling med avapritinib hos pasienter med GIST eller AdvSM. Se også intrakranielle blødninger over dette avsnittet og i pkt. 4.8.

Behandling med avapritinib hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST og AdvSM er forbundet med økninger i bilirubin og levertransaminaser (se pkt. 4.8). Leverfunksjonen (transaminaser og bilirubin) skal overvåkes regelmessig hos pasienter med GIST eller AdvSM som får avapritinib.

### CYP3A4-hemmere og -induktorer

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A-hemmere bør unngås, fordi det kan øke plasmakonsentrasjonen av avapritinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

Samtidig administrering av sterke eller moderate CYP3A-induktorer bør unngås, fordi det kan redusere plasmakonsentrasjonen av avapritinib (se pkt. 4.5).

### Fotosensitivitetsreaksjon

Eksposering for direkte sollys må unngås eller minimeres på grunn av risikoen for fototoksisitet forbundet med avapritinib. Pasienter må instrueres i å bruke tiltak som verneklær og solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor (SPF).

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».



## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### Virkestoffer som kan påvirke avapritinib

#### *Sterke og moderate CYP3A-hemmere*

Samtidig administrering av avapritinib med en sterk CYP3A-hemmer økte avapritinib-plasmakonsentrasjonen og kan føre til økte bivirkninger. Samtidig administrering av itraconazol (200 mg to ganger daglig på dag 1, etterfulgt av 200 mg én gang daglig i 13 dager) med en enkeltdose på 200 mg avapritinib på dag 4 hos friske individer økte avapritinib  $C_{maks}$  1,4 ganger og  $AUC_{0-inf}$  4,2 ganger, i forhold til en dose med 200 mg avapritinib administrert alene.

Samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere (som soppdrepende midler inkludert ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; visse makrolider som erytromycin, klaritromycin og telitromycin; virkestoffer til å behandle humant immunsvikt-virusinfeksjoner/ervert immunsviktsyndrom (hiv/aids) som kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir og saquinavir; samt konivaptan mot hyponatremi og boseprevir til å behandle hepatitt) inkludert grapefrukt eller grapefruktjuice bør unngås. Hvis samtidig bruk av en moderat CYP3A-hemmer ikke kan unngås, skal startdosen med avapritinib reduseres fra 300 mg til 100 mg oralt én gang daglig for pasienter med GIST, og fra 200 mg til 50 mg oralt én gang daglig for pasienter med AdvSM. Hos pasienter med ISM skal samtidig bruk av avapritinib med sterke eller moderate CYP3A-hemmere unngås (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Sterke og moderate CYP3A-induktorer*

Samtidig administrering av avapritinib med en sterk CYP3A-induktor reduserte avapritinib-plasmakonsentrasjonen og kan føre til redusert effekt av avapritinib. Samtidig administrering av rifampicin (600 mg én gang daglig i 18 dager) med en enkeltdose på 400 mg avapritinib på dag 9 hos friske individer reduserte avapritinib  $C_{maks}$  74 % og  $AUC_{0-inf}$  med 92 %, i forhold til en dose med 400 mg avapritinib administrert alene.

Samtidig administrering av avapritinib med moderate CYP3A-induktorer (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcillin eller *Hypericum perforatum*, også kjent som johannesurt) bør unngås.

### Effekt av avapritinib på andre virkestoffer

*In vitro*-studier viser at avapritinib er en direkte hemmer av CYP3A og en tidsavhengig hemmer av CYP3A. Avapritinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som er substrater av CYP3A.

*In vitro*-studier har antydnet at avapritinib er en induktor av CYP3A. Avapritinib kan derfor ha muligheten til å redusere plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte legemidler som er substrater for CYP3A.

Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrasjon av avapritinib med CYP3A-substrater med smalt terapeutisk vindu, siden plasmakonsentrasjonen til slike substrater kan endres.

Avapritinib er en *in vitro*-hemmer av P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K og BSEP. Avapritinib har derfor potensiale til å endre konsentrasjonen av samtidig administrerte substrater for disse transportørene.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Fertile kvinner/Prevensjon hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal informeres om at avapritinib kan forårsake skade på fosteret (se pkt. 5.3).

Graviditetsstatusen for fertile kvinner skal bekreftes før oppstart av AYVAKYT-behandling.

Fertile kvinner skal bruke effektiv prevensjon under behandling og i 6 uker etter den siste dosen med AYVAKYT. Menn med fertile kvinnelige partnere skal bruke effektiv prevensjon under behandling og i 2 uker etter den siste dosen med AYVAKYT.

Pasientene skal rådes til å kontakte helsepersonellet umiddelbart hvis de blir gravide, eller hvis det er mistanke om graviditet, mens de tar AYVAKYT.

### Graviditet

Ingen data er tilgjengelige på bruk av avapritinib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

AYVAKYT anbefales ikke under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Hvis AYVAKYT brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun tar AYVAKYT, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

### Amming

Det er ukjent om avapritinib/metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Amming skal avbrytes under behandling med AYVAKYT og i 2 uker etter den siste dosen.

### Fertilitet

Det finnes ingen data om virkningen av AYVAKYT på fertilitet hos mennesker. Basert på prekliniske funn hos dyr er det imidlertid mulig at fertilitet hos menn og kvinner reduseres av behandling med avapritinib (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

AYVAKYT kan forårsake bivirkninger som kognitive effekter som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter bør gjøres oppmerksom på potensialet for bivirkninger som påvirker evnen til å konsentrere seg og reagere. Pasienter som opplever disse bivirkningene, skal være ekstra forsiktige når de kjører bil eller bruker maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsdatabasen inneholder totalt 585 pasienter med GIST (alle doser), hvorav 550 pasienter fikk avapritinib med en startdose på 300 mg eller 400 mg; 193 pasienter ble registrert i studier for AdvSM (alle doser), hvorav 126 pasienter fikk avapritinib med en startdose på 200 mg, og 246 pasienter med ISM (doser 25 mg – 100 mg), hvorav 141 pasienter fikk avapritinib i den anbefalte dosen på 25 mg i del 2, pivotal del av PIONEER-studien (se pkt. 5.1).

#### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

De vanligste bivirkningene av enhver grad under behandling med avapritinib med en startdose på 300 mg eller 400 mg var kvalme (45 %), fatigue (40 %), anemi (39 %), periorbitalt ødem (33 %), ansiktsødem (27 %), hyperbilirubinemi (28 %), diaré (26 %), oppkast (24 %), perifert ødem (23 %), økt tåreproduksjon (22 %), nedsatt appetitt (21 %) og svekket hukommelse (20 %).

Alvorlige bivirkninger forekom blant 23 % av pasientene som fikk avapritinib. De vanligste alvorlige bivirkningene under behandling med avapritinib var anemi (6 %) og pleuraeffusjon (1 %).

De vanligste bivirkningene som førte til permanent behandlingsavbrudd var fatigue, encefalopati og intrakraniell blødning (< 1 % hver). Bivirkninger som førte til en dosereduksjon inkluderte anemi, fatigue, redusert nøytrofilantall, økt bilirubin i blodet, svekket hukommelse, kognitiv lidelse, periorbitalt ødem, kvalme og ansiktsødem.

#### *Avansert systemisk mastocytose*

De vanligste bivirkningene av enhver grad under behandling med avapritinib med en startdose på 200 mg var periorbitalt ødem (38 %), trombocytopeni (37 %), perifert ødem (33 %) og anemi (22 %).

Alvorlige bivirkninger forekom blant 12 % av pasientene som fikk avapritinib. De vanligste alvorlige bivirkningene under behandling med avapritinib var subduralt hematom (2 %), anemi (2 %) og blødning (2 %).

Hos AdvSM-pasienter som ble behandlet med 200 mg, hadde 7,1 % bivirkninger som førte til permanent behandlingsseponering. Hos to pasienter (1,6 %) oppsto subduralt hematom. Kognitiv lidelse, nedsatt humør, diaré, oppmerksomhetsforstyrrelser, redusert hemoglobin, hårfargeendringer, redusert libido, kvalme, nøydropeni, prematur menopause og trombocytopeni forekom hos én pasient (0,8 % hver). Bivirkninger som førte til en dosereduksjon, inkluderte trombocytopeni, nøydropeni, periorbitalt ødem, kognitiv lidelse, perifert ødem, redusert blodplattetelling, redusert nøytrofiltelling, anemi, asteni, fatigue, artralgi, økt alkalisk fosfatase i blodet, økt bilirubin i blodet og redusert nivå av hvite blodceller.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

I del 2 av PIONEER var den vanligste bivirkningen under behandling med avapritinib i den anbefalte dosen på 25 mg perifert ødem (12 %). Generelt var de fleste rapporterte ødembivirkningene av grad 1 (94 % for perifert ødem, 90 % for ansiktsødem); ingen var av grad  $\geq 3$  eller førte til behandlingsseponering.

Ingen alvorlige bivirkninger eller dødelige bivirkninger forekom blant 141 pasienter som fikk avapritinib i den anbefalte dosen på 25 mg i del 2 av PIONEER. Behandlingsseponering på grunn av bivirkninger forekom hos < 1 % av pasientene som fikk avapritinib.

#### Bivirkningstabell

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos  $\geq 1$  % av pasientene med GIST er listet opp nedenfor (tabell 3), unntatt bivirkninger nevnt i pkt. 4.4, som er inkludert uansett frekvens, i henhold til MedDRA-organklasser og frekvens. For pasienter med AdvSM er bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier hos  $\geq 3$  % av pasientene, listet opp nedenfor (tabell 4). For pasienter med ISM er bivirkninger rapportert i del 2 av PIONEER-studien hos  $\geq 5$  % av pasientene listet opp i tabell 5.

Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter avtagende alvorlighetsgrad.

#### Inoperabel eller metastatisk GIST

**Tabell 3. Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST behandlet med avapritinib**

Organklasser/ Frekvenskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader $\geq 3$ %
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>			
Vanlige	Konjunktivitt	2,0	-
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>			
Mindre vanlige	Tumorblødninger	0,2	0,2
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
Svært vanlige	Anemi	39,6	20,4
	Redusert antall hvite blodceller	14,0	3,1

<b>Organklasser/ Frekvenskategori</b>	<b>Bivirkninger</b>	<b>Alle grader %</b>	<b>Grader <math>\geq 3</math> %</b>
	Redusert antall nøytrofile	15,8	8,9
Vanlige	Trombocytopeni	8,4	0,9
	Redusert antall lymfocytter	4,7	2,2
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
Svært vanlige	Nedsatt appetitt	21,1	0,5
Vanlige	Hypofosfateremi	8,9	2,5
	Hypokalemi	6,0	0,9
	Hypomagnesemi	3,8	0,4
	Hyponatremi	1,3	0,7
	Dehydrering	1,8	0,5
	Hypoalbuminemi	2,4	-
	Hypokalemi	2,2	0,4
<b>Psykiatriske lidelser</b>			
Vanlige	Forvirret tilstand	4,7	0,5
	Depresjon	4,2	0,4
	Angst	1,8	-
	Søvnløshet	3,8	-
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Svært vanlige	Svekket hukommelse	22,7	0,9
	Kognitiv lidelse	11,8	0,9
	Svimmelhet	10,5	0,2
	Smakseffekt	12,7	-
Vanlige	Intrakraniell blødning <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Mental svekkelse <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Perifer nevropati	8,45	0,4
	Somnolens	1,8	-
	Afasi	1,8	-
	Hypokinesi	1,3	0,2
	Hodepine	8,0	0,2
	Balanseforstyrrelser	1,6	-
	Taleforstyrrelse	4,5	-
	Skjelving	2,2	0,2
Mindre vanlige	Encefalopati	0,9	0,5
<b>Øyesykdommer</b>			
Svært vanlige	Økt lakrimasjon	22,2	-
Vanlige	Okulær blødning <sup>3</sup>	1,1	-
	Tåkesyn	2,9	-
	Konjunktival blødning	2,4	-
	Fotofobi	1,6	-
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			
Vanlige	Vertigo	2,4	-
<b>Hjertesykdommer</b>			
Mindre vanlige	Perikardeffusjon	0,9	0,2
<b>Karsykdommer</b>			
Vanlige	Hypertensjon	3,3	1,1
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
Vanlige	Pleuraeffusjon	6,0	0,9
	Dyspné	0,6	0,7
	Tett nese	1,5	-
	Hoste	2,2	-
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Svært vanlige	Magesmerter	10,9	1,1
	Oppkast	24,2	0,7
	Diaré	26,4	2,7
	Kvalme	45,1	1,5

Organklassesystem/ Frekvenskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
	Tørhet	10,9	0,2
	Gastroøsofageal refluksykdom	12,9	0,5
Vanlige	Gastrointestinal blødning <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Konstipasjon	5,8	-
	Dysfagi	2,4	0,4
	Stomatitt	2,4	-
	Flatulens	1,6	-
	Hypersalivasjon	1,5	-
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>			
Svært vanlige	Hyperbilirubinemi	27,5	5,8
Mindre vanlige	Leverblødning	0,2	0,2
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Svært vanlige	Hårfargeendringer	15,3	0,2
	Utslett	12,7	1,6
Vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom	1,3	1,6
	Fotosensitivitetsreaksjon	1,1	-
	Hypopigmentering	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopesi	9,6	-
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
Vanlige	Myalgi	2,0	-
	Artralgi	1,8	-
	Ryggsmerter	1,1	-
	Muskelkramper	1,6	-
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			
Vanlige	Akutt nyreskade	2,0	0,9
	Økt blodkreatinin	4,4	-
	Hematuri	1,1	-
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Svært vanlige	Ødem <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Fatigue	39,6	5,3
Vanlige	Asteni	7,8	1,6
	Pyreksi	1,8	0,2
	Malaise	2,5	0,2
	Kuldefølelse	2,9	-
<b>Undersøkelser</b>			
Svært vanlige	Økt nivå av transaminaser	12,4	0,9
Vanlige	EKG forlenget QT-tid	2,0	0,2
	Økt nivå av kreatininfosfokinase i blod	3,3	0,4
	Vektnedgang	7,5	0,2
	Vektøkning	4,7	-
	Økt nivå av laktatdehydrogenase	1,3	-

<sup>1</sup>Intrakraniell blødning (inkludert hjerneblødning, intrakraniell blødning, subduralt hematoma), cerebralt hematoma)

<sup>2</sup>Mental svekkelse (inkludert oppmerksomhetsforstyrrelser, mental svekkelse, mentale statusendringer, demens)

Okulær blødning (inkludert blødning på øyet, retinal blødning, blødning i øyets glasslegeme)

Gastrointestinal blødning (inkludert gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, øvre gastrointestinal blødning, rektal blødning, melena)

<sup>5</sup>Ødem (inkludert periorbitalt ødem, perifert ødem, ansiktsødem, øyelokksødem, væskeretensjon, generalisert ødem, orbitalt ødem, øyeødem, ødem, perifer hevelse, hevelse i ansiktet, opphovning av øyet, konjunktivalt ødem, larynxødem, lokalisert ødem, opphovning av leppene)

-: ingen bivirkninger rapportert med grader  $\geq 3$

*Avansert systemisk mastocytose*

**Tabell 4. Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med avansert systemisk mastocytose behandlet med avapritinib ved start med 200 mg**

Organklassesystem/ Frekvenskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader $\geq 3$ %
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
Svært vanlige	Trombocytopeni*	46,8	23,0
	Anemi*	23,0	11,9
	Nøytropeni*	21,4	19,0
Vanlige	Leukopeni*	8,7	2,4
<b>Psykiatriske lidelser</b>			
Vanlige	Forvirret tilstand	1,6	-
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Svært vanlige	Smakseffekt*	15,9	0,8
	Kognitiv lidelse	11,9	1,6
Vanlige	Hodepine	7,9	-
	Nedsatt minne*	5,6	-
	Svimmelhet	5,6	-
	Perifer nevropati <sup>1</sup>	4,8	-
	Intrakraniell blødning <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Øyesykdommer</b>			
Vanlige	Økt lakrimasjon	6,3	-
<b>Hjertesykdommer</b>			
Mindre vanlige	Perikardeffusjon	0,8	-
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
Vanlige	Epistakse	5,6	-
	Pleuraeffusjon	2,4	-
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Svært vanlige	Diaré	14,3	1,6
	Kvalme	12,7	-
Vanlige	Oppkast*	8,7	0,8
	Gastroøsofageal reflukssykdom*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Tørrhet*	4,0	-
	Forstoppelse	3,2	-
	Magesmerter*	3,2	-
	Gastrointestinal blødning <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>			
Vanlige	Hyperbilirubinemi*	7,9	0,8
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Svært vanlige	Hårfargeendringer	15,1	-
Vanlige	Utslett*	7,9	0,8
	Alopesi	7,1	-
Mindre vanlige	Fotosensitivitetsreaksjon	0,8	-
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>			
Uvanlige	Akutt nyreskade*	0,8	
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
Vanlige	Artralgi	4,8	0,8
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Svært vanlige	Ødem <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Fatigue*	18,3	2,4
Vanlige	Smerte	3,2	-
<b>Undersøkelser</b>			

Organklassesystem/ Frekvenskategori	Bivirkninger	Alle grader %	Grader ≥ 3 %
Vanlige	Vektøkning	6,3	-
	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	4,8	1,6
	Økt nivå av transaminaser*	4,8	-
	EKG forlenget QT-tid	1,6	0,8
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>			
Vanlige	Kontusjon	3,2	-

<sup>1</sup>Perifer nevropati (inkluder parestesi, perifer nevropati, hypoestesi)

<sup>2</sup>Intrakraniell blødning (inkludert intrakraniell blødning, subduralt hematom)

<sup>3</sup>Gastrointestinal blødning (inkludert gastrisk blødning, gastrointestinal blødning, melena)

<sup>4</sup>Ødem (inkludert periorbitalt ødem, perifert ødem, ansiktsødem, øyelokksødem, væskeretensjon, generalisert ødem, ødem, perifer hevelse, hevelse i ansikt, opphovning av øyet, konjunktivalt ødem, larynxødem, lokalisert ødem)

\*Omfatter samlede begrep som representerer lignende medisinske konsepter.

-: Ingen bivirkninger rapportert

### Indolent systemisk mastocytose

**Tabell 5. Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter med indolent systemisk mastocytose**

Organklassesystem/ Frekvenskategori	Bivirkninger	Avapritinib (25 mg én gang daglig) + beste støttebehandling Alle grader %	Grader ≥3 %
<b>Psykiatriske lidelser</b>			
Vanlige	Søvnløshet	5,7	-
<b>Karsykdommer</b>			
Vanlige	Rødming	9,2	1,4
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Vanlige	Fotosensitivitetsreaksjon	2,8	-
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Svært vanlige	Perifert ødem <sup>1</sup>	12,1	-
Vanlige	Ansiktsødem	7,1	-
<b>Undersøkelser</b>			
Vanlige	Økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet	6,4	0,7

<sup>1</sup>Perifert ødem (inkludert perifert ødem og perifer hevelse)

-: ingen bivirkninger rapportert

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Intrakraniell blødning

##### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Intrakraniell blødning oppstod hos 10 % (1,7 %) av de 585 pasientene med GIST (alle doser) og hos 9 (1,6 %) av de 550 pasientene med GIST som fikk avapritinib med en startdose på 300 mg eller 400 mg én gang daglig (se pkt. 4.4).

Hendelser med intrakraniell blødning (alle grader) oppstod i et område fra 8 uker til 84 uker etter oppstart av avapritinib, med en median tid for utvikling på 22 uker. Mediantiden til forbedring og opphør var 25 uker for intrakraniell blødning av grad ≥ 2.

##### *Avansert systemisk mastocytose*

Intrakraniell blødning oppstod hos til sammen (uansett årsakssammenheng) 4 (3,2 %) av de 126 pasientene med AdvSM som fikk avapritinib ved en startdose på 200 mg én gang daglig uansett

blodplattetelling før igangsetting av behandlingen. Hos 3 av disse 4 pasientene ble hendelsen vurdert som relatert til avapritinib (2,4 %). Risikoen for intrakraniell blødning er høyere hos pasienter med blodplattetelling  $< 50 \times 10^9/l$ . Intrakraniell blødning oppstod hos til sammen (uansett årsakssammenheng) 3 (2,5 %) av de 121 pasientene med AdvSM som fikk en startdose på 200 mg én gang daglig og som hadde en plattetelling  $\geq 50 \times 10^9/l$  før igangsetting av behandling (se pkt. 4.4). Hos 2 av disse 3 pasientene ble hendelsen vurdert som relatert til avapritinib (1,7 %). Av 126 pasienter behandlet med den anbefalte startdosen på 200 mg én gang daglig, hadde 5 blodplattetellinger  $< 50 \times 10^9/l$  før igangsetting av behandling. Av disse opplevde én pasient intrakraniell blødning.

Hendelser med intrakraniell blødning (alle grader) oppstod i et område fra 12,0 uker til 15,0 uker etter start av avapritinib, med en median tid til utvikling på 12,1 uker.

I kliniske studier med avapritinib var forekomsten av intrakraniell blødning høyere hos pasienter som fikk en startdose på  $\geq 300$  mg én gang daglig i sammenligning med pasienter som fikk en anbefalt startdose på 200 mg én gang daglig. Av de 50 pasientene som fikk en startdose på  $\geq 300$  mg én gang daglig, opplevde 8 (16 %) en hendelse (uansett årsakssammenheng) med intrakraniell blødning uansett blodplattetelling før igangsetting av behandling. Hos 6 av disse 8 pasientene ble hendelsen vurdert som relatert til avapritinib (12,0 %). Av disse 50 pasientene hadde 7 blodplattetellinger  $< 50 \times 10^9/l$  før igangsetting av behandling, hvorav 4 pasienter opplevde en intrakraniell blødning, som ble vurdert som relatert til avapritinib i 3 av 4 tilfeller. Fire av 43 pasienter med blodplattetellinger  $\geq 50 \times 10^9/l$  før igangsetting av behandling opplevde en intrakraniell blødning som ble vurdert som relatert til avapritinib i 3 av 4 tilfeller.

Dødelige hendelser med intrakraniell blødning har forekommet hos mindre enn 1 % av pasientene med AdvSM (alle doser).

Den maksimale dosen for pasienter med AdvSM må ikke overskride 200 mg én gang daglig.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

Ingen intrakranielle blødninger ble rapportert hos 141 pasienter med ISM som fikk 25 mg avapritinib i de 24 ukene i del 2 av PIONEER-studien.

#### Kognitive effekter

Et bredt spektrum av kognitive effekter som generelt er reversible (med intervensjon) kan forekomme hos pasienter som får avapritinib. Kognitive effekter ble håndtert med doseavbrudd og/eller reduksjon, og 2,7 % førte til permanent seponering av avapritinib-behandling hos pasienter med GIST eller AdvSM.

#### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Kognitive effekter forekom blant 194 (33 %) av de 585 pasientene med GIST (alle doser) og blant 182 (33 %) av de 550 pasientene med GIST som fikk avapritinib med en startdose på enten 300 eller 400 mg én gang daglig (se pkt. 4.4). Hos pasienter som hadde en hendelse (hvilken som helst grad) var mediantiden til utvikling 8 uker.

De fleste kognitive effekter var av grad 1, med grad  $\geq 2$  hos 11 % av 550 pasienter. Blant pasienter som opplevde en kognitiv effekt av grad  $\geq 2$  (som påvirket daglige aktiviteter) var mediantiden til forbedring 15 uker.

Svekket hukommelse forekom blant 20 % av pasientene,  $< 1$  % av disse hendelsene var grad 3. Kognitiv lidelse forekom blant 12 % av pasientene;  $< 1$  % av disse hendelsene var grad 3. Forvirret tilstand forekom blant 5 % av pasientene;  $< 1$  % av disse hendelsene var grad 3. Encefalopati forekom blant  $< 1$  % av pasientene;  $< 1$  % av disse hendelsene var grad 3. Alvorlige bivirkninger av kognitive effekter ble rapportert hos 9 av 585 (1,5 %) av GIST-pasientene (alle doser), hvorav 7 av de 550 (1,3 %) pasientene ble observert i GIST-gruppen som fikk en startdose på enten 300 eller 400 mg én gang daglig.



Totalt trengte 1,3 % av pasientene permanent seponering av avapritinib på grunn av en kognitiv effekt.

Kognitive effekter forekom blant 37 % av pasientene i alderen  $\geq 65$  år som fikk en startdose på enten 300 eller 400 mg én gang daglig.

#### *Avansert systemisk mastocytose*

Kognitive effekter forekom blant 51 (26 %) av de 193 pasientene med AdvSM (alle doser) og blant 23 (18 %) av de 126 pasientene med AdvSM som fikk avapritinib med en startdose på 200 mg (se pkt. 4.4). Hos pasienter med AdvSM som ble behandlet med en startdose på 200 mg som hadde en hendelse (hvilken som helst grad) var mediantiden til utvikling 12 uker (område: 0,1 uker til 108,1 uker).

De fleste kognitive effekter var av grad 1, med grad  $\geq 2$  hos 7 % av 126 pasienter som ble behandlet med en startdose på 200 mg. Blant pasienter som opplevde en kognitiv effekt av grad  $\geq 2$  (som påvirket daglige aktiviteter), var mediantiden til forbedring 6 uker.

For pasienter med AdvSM som ble behandlet ved en startdose på 200 mg, oppstod kognitiv lidelse hos 12 % av pasientene, nedsatt minne hos 6 % av pasientene og forvirret tilstand hos 2 % av pasientene. Ingen av disse hendelsene var grad 4.

Alvorlige bivirkninger av kognitive effekter ble rapportert for 1 av 193 ( $< 1$  %) AdvSM-pasienter (alle doser), ingen ble observert i AdvSM-gruppen som fikk en startdose på 200 mg én gang daglig.

Totalt trengte 1,6 % av AdvSM-pasientene (alle doser) permanent seponering av avapritinib for en kognitiv bivirkning, 8 % trengte en doseavbrytelse og 9 % trengte dosereduksjon.

Kognitive effekter forekom hos 20 % av pasientene  $\geq 65$  år som fikk en startdose på 200 mg én gang daglig.

#### *Indolent systemisk mastocytose*

I del 2 av PIONEER-studien forekom kognitive effekter hos 2,8 % av pasientene med ISM som fikk 25 mg avapritinib (se pkt. 4.4); alle kognitive effekter var av grad 1 eller 2. Totalt trengte ingen av pasientene som fikk avapritinib i del 2 av PIONEER permanent behandlingsseponering på grunn av kognitive effekter.

#### Anafylaktiske bivirkninger

##### *Indolent systemisk mastocytose*

Anafylaksi er en vanlig klinisk manifestasjon av ISM. I del 2 av PIONEER-studien hadde pasienter som fikk 25 mg avapritinib færre episoder med anafylaksi over tid (5 % i  $\sim 8$  ukers screeningperiode mot 1 % i del 2).

#### Eldre

##### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

I NAVIGATOR og VOYAGER (N = 550) (se pkt. 5.1) var 39 % av pasientene 65 år og eldre, og 9 % var 75 år og eldre. Sammenlignet med yngre pasienter ( $< 65$  år), hadde flere pasienter på  $\geq 65$  år rapporterte bivirkninger som førte til dosereduksjoner (55 % versus 45 %) og doseavbrytelse (18 % versus 4 %). Typen bivirkninger som ble rapportert var de samme, uavhengig av alder. Eldre pasienter rapporterte flere bivirkninger av grad 3 eller høyere sammenlignet med yngre pasienter (63 % versus 50 %).

##### *Avansert systemisk mastocytose*

Hos pasienter som ble behandlet med 200 mg i EXPLORER og PATHFINDER (N = 126) (se pkt. 5.1) var 63 % av pasientene 65 år og eldre, og 21 % var 75 år og eldre. Sammenlignet med yngre pasienter ( $< 65$  år), hadde flere pasienter på  $\geq 65$  år rapporterte bivirkninger som førte til dosereduksjoner (62 % versus 73 %) En lignende andel av pasienter rapporterte bivirkninger som førte til doseavbrytelse (9 % versus 6 %). Typen bivirkninger som ble rapportert var de samme, uavhengig av alder. Eldre pasienter

rapporterte flere bivirkninger av grad 3 eller høyere (63,3 %) sammenlignet med yngre pasienter (53,2 %).

#### *Indolent systemisk mastocytose*

I del 2 av PIONEER (N = 141) (se pkt. 5.1) var 9 (6 %) pasienter 65 år og eldre, og 1 (< 1 %) pasient var 75 år og eldre. Ingen pasienter eldre enn 84 år ble inkludert. Generelt ble ingen relevante forskjeller i sikkerheten observert mellom pasienter  $\geq 65$  år og de  $< 65$  år.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

Det er begrenset erfaring med tilfeller av overdosering rapportert i kliniske studier med avapritinib. Den maksimale dosen av avapritinib undersøkt klinisk er 600 mg oralt én gang daglig. Bivirkninger observert med denne dosen var i samsvar med sikkerhetsprofilen på 300 mg eller 400 mg én gang daglig (se pkt. 4.8).

### Behandling

Det finnes ingen kjent motgift ved overdose med avapritinib. I tilfeller av mistenkt overdose skal avapritinib avbrytes og støttebehandling igangsettes. Basert på det store distribusjonsvolumet av avapritinib og den omfattende proteinbindingen vil dialyse trolig ikke føre til betydelig fjerning av avapritinib.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EX18

#### Virkningsmekanisme

Avapritinib er en type 1-kinasehemmer som har vist biokjemisk *in vitro*-aktivitet på PDGFRA D842V- og KIT D816V-mutanter forbundet med resistens overfor imatinib, sunitinib og regorafenib med IC<sub>50</sub> (konsentrasjonen som gir halvparten av maksimal hemmende effekt) på henholdsvis 0,24 nM og 0,27 nM, og større potens mot klinisk relevante KIT ekson 11-, KIT ekson 11/17- og KIT ekson 17-mutanter enn mot KIT-villtype enzym.

I celleanalyser hemmet avapritinib autofosforyleringen av KIT D816V og PDGFRA D842V med IC<sub>50</sub> fra 4 nM og 30 nM, respektivt. I celleanalyser hemmet avapritinib prolifereringen i KIT mutantcellelinjer, inkludert en murin mastocytomcellelinje og en human mastcelleleukemicellelinje. Avapritinib viste også veksthemmende aktivitet i en xenograftmodell av murin mastocytom med KIT ekson 17-mutasjon.

#### Farmakodynamiske effekter

##### *Potensiale til å forlenge QT-intervallet*

Avapritinibs potensiale til å forlenge QT-intervallet ble vurdert hos 27 pasienter som fikk avapritinib administrert med doser på 300/400 mg (1,33 ganger dosen på 300 mg anbefalt for GIST-pasienter, 12 til 16 ganger dosen på 25 mg anbefalt for ISM-pasienter) én gang daglig i en åpen, enkeltarmet studie hos pasienter med GIST. Beregnet median endring fra baseline i QTcF var 6,55 ms (90 %

konfidensintervall, KI]: 1,80 til 11,29) ved den geometriske medianen  $C_{maks}$  på 899 ng/ml observert ved steady-state (12,8 ganger geometrisk gjennomsnitt for steady-state  $C_{maks}$  for avapritinib i 25 mg dose én gang daglig hos pasienter med ISM). Ingen virkning på hjerterefrekvens eller hjerleteledning (PR, QRS, og RR intervall) ble observert.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Kliniske studier i inoperabel eller metastatisk GIST

Effekten og sikkerheten av avapritinib ble vurdert i en multisenter, enarmet, åpen klinisk studie (BLU-285-1101; NAVIGATOR). Pasienter med en bekreftet diagnose på GIST og en Eastern Clinical Oncology Group (ECOG)-funksjonsstatus (PS) fra 0 til 2 (henholdsvis 58 % og 3 % av pasientene hadde ECOG-status 1 og 2) ble inkludert i studien. Totalt 217 pasienter fikk en startdose på enten 300 mg eller 400 mg én gang daglig.

Effekt ble vurdert på grunnlag av total responsrate (ORR) i henhold til responsevurderingskriterier i solide tumorer (RECIST) v1.1 modifisert for pasienter med ikke-resekerbar eller metastatisk GIST (mRECIST v1.1) og responsvarighet (DOR), som evaluert av en blindet uavhengig sentral vurdering (BICR).

I tillegg har totalt 239 pasienter fått behandling med avapritinib med relevant startdose i en pågående åpen, randomisert fase 3-studie (BLU-285-1303; VOYAGER) der PFS (progresjonsfri overlevelse) er det primære endepunktet. Ytterligere 96 pasienter fikk avapritinib i denne studien etter sykdomsprogresjon på kontrollbehandlingen med regorafenib (crossover). Fra den siste cut-off datoen, 9. mars 2020, var median behandlingsvarighet 8,9 måneder hos pasienter med GIST som hadde PDGFRA D842V-mutasjonen inkludert i denne studien, noe som gir noen foreløpige sammenlignende sikkerhetsdata.

#### *PDGFRA D842V-mutasjon*

Totalt 38 pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon ble inkludert og behandlet med avapritinib med en startdose på enten 300 mg eller 400 mg én gang daglig. I NAVIGATOR-studien hadde 71 % av pasientene med inoperabel eller metastatisk GIST med PDGFRA D842V-mutasjon dosereduksjoner til 200 mg eller 100 mg én gang daglig i løpet av behandlingen. Mediantiden til dosereduksjon var 12 uker. GIST-pasientene måtte ha inoperabel eller metastatisk sykdom og en dokumentert PDGFRA D842V-mutasjon påvist av en lokalt tilgjengelig diagnostisk test. Ved 12 måneder ble 27 pasienter fremdeles behandlet med avapritinib, der 22 % fikk 300 mg én gang daglig, 37 % fikk 200 mg én gang daglig og 41 % fikk 100 mg én gang daglig.

Demografi og sykdomsegenskaper ved baseline var medianalder på 64 år (område: 29 til 90 år), 66 % menn, 66 % hvite, ECOG PS på 0–2 (61 % og 5 % av pasientene hadde henholdsvis ECOG-status 1 og 2), 97 % hadde metastatisk sykdom, største mållesjon var > 5 cm hos 58 %, 90 % hadde tidligere hatt kirurgisk fjerning, og median antall tidligere behandlingslinjer med tyrosinkinasehemmere var 1 (område: 0 til 5).

Effektresultatene fra studie BLU-285-1101 (NAVIGATOR) for GIST-pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon er oppsummert i tabell 6. Dataene representerer median oppfølgingsvarighet på 26 måneder for alle pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon som var i live, median OS hadde ikke blitt nådd med 74 % av pasientene i live. Median progresjonsfri overlevelse var 24 måneder. Radiografisk tumorreduksjon ble observert hos 98 % av pasientene.

**Tabell 6. Effektresultater for PDGFRA D842V-mutasjon hos GIST-pasienter (NAVIGATOR-studien)**

<b>Effektparameter</b>	<b>N = 38</b>
------------------------	---------------

<b>mRECIST 1.1 ORR<sup>1</sup>, (%) (95 % KI)</b>	95 (82,3; 99,4)
<b>CR</b>	13
<b>PR</b>	82
<b>DOR (måneder), median (KI)</b>	22,1 (14,1; NE)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; CR = fullstendig respons; DOR = varighet av respons; mRECIST 1.1 = responseevalueringskriterier i solide tumorer v1.1 endret for pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST; N = antall pasienter; NE = kan ikke estimeres; ORR=generell responsrate; PR = delvis respons

<sup>1</sup> ORR er definert som pasienter som oppnådde CR eller PR (CR + PR)

Hos pasienter med PDGFRA D842V-mutert GIST behandlet med startdoser på 300 eller 400 mg én gang daglig, var ORR 95 % basert på sentral radiologisk vurdering av mRECIST v1.1-kriteriene.

Preliminære resultater fra den pågående fase 3-studien BLU-285-1303 (VOYAGER) i en undergruppe av 13 pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon, viste delvis respons hos 3 av 7 pasienter i gruppen med avapritinib og ingen av de 6 pasientene i gruppen med regorafenib. Median PFS kunne ikke estimeres hos pasienter med PDGFRA D842V-mutasjon som var randomisert til avapritinib (95 % KI: 9,7, NE), mens den var 4,5 måneder hos pasienter som fikk regorafenib (95 % KI: 1,7, NE).

#### Kliniske studier i avansert systemisk mastocytose

Effekten og sikkerheten av avapritinib ble vurdert i en multisenter, enarmet, åpen fase 2-studie BLU-285-2202 (PATHFINDER). Kvalifiserte pasienter måtte ha en ECOG PS på 0 til 3. Pasienter med høy og svært høyrisiko AHN-er, slik som AML eller høyrisiko MDS, samt Philadelphia kromosompositive maligniteter ble ekskludert. Palliative og støttende pleielegemidler var tillatt. Respons-evaluerbar populasjon i henhold til modifisert IWG-MRT-ECNM-kriterier som fastslått av en sentral komité, inkluderer pasienter med en diagnose av AdvSM, som hadde fått minst 1 dose avapritinib, hadde minst 2 post-baseline beinmargsvurderinger og hadde vært i studien i minst 24 uker, eller hadde et studiesluttbesøk. Primær effektresultatmåling var ORR etter modifisert IWG-MRT-ECNM-kriterier som fastslått av den sentrale komiteen.

Av 107 pasienter som var registrert i studien, hadde 67 pasienter minst én tidligere systemisk behandling og ble behandlet med en startdose på 200 mg én gang daglig.

Vurderingen av primært effektendepunkt var basert på totalt 47 AdvSM-pasienter, som ble evaluert i henhold til de modifiserte IWG-MRT-ECNM-responskriteriene, registrert i studien, som fikk minst én tidligere systemisk behandling og en startdose på 200 mg avapritinib én gang daglig med 78,7 % av pasientene som tidligere hadde fått midostaurin, 17,0 % tidligere kladribin, 14,9 % tidligere interferon alfa, 10,6 % tidligere hydroksykarbamid og 6,4 % tidligere azacitidin. Trettisju (79 %) av 47 pasienter med AdvSM som fikk minst én tidligere systemisk behandling og en startdose på 200 mg avapritinib hadde én eller flere dosereduksjoner i løpet av behandlingsforløpet med en median tid til dosereduksjon på 6 uker. Studiepopulasjonens egenskaper var: median alder på 69 år (område: 31 til 86 år), 70 % menn, 92 % hvite, ECOG PS på 0-3 (66 % og 34 % av pasientene hadde en ECOG PS på henholdsvis 0-1 og 2-3) og 89 % hadde en detekterbar KIT D816V-mutasjon. Før initiering av avapritinib-behandling var median beinmargsmastocelleinfiltrat 70 %, median serumtryptasenivå var 325 ng/ml og median KIT D816V mutant allelefaksjon (MAF) var 26,2 %.

Effektresultater hos pasienter med AdvSM som ble tatt opp i studien, som fikk minst én tidligere systemisk behandling og en startdose på 200 mg avapritinib én gang daglig, med en median oppfølging på opptil 12 måneder er oppsummert i tabell 7.

**Tabell 7. Effekteresultater for pasienter med avansert systemisk mastocytose som fikk minst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER**

Effektparameter	Totalt	ASM	SM-AHN	MCL
<b>ORR<sup>1</sup> per modifisert IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 % konfidensintervall)</b>	N = 47 28 (60) (44,3; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2; 73,8)
<b>Respons per modifisert IWG-MRT-ECNM-kategori, n(%)</b>				
<b>CR</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>CRh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>PR</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>CI</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DOR<sup>2</sup> (måneder), median (95 % konfidensintervall)</b>	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
<b>DOR-rate ved 12 måneder, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>DOR-rate ved 24 måneder, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Tid til respons (måneder), median (min., maks.)</b>	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
<b>Tid til CR/CRh (måneder), median (min., maks.)</b>	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Forkortelser: CI = klinisk forbedring; CR = fullstendig remisjon; CRh = fullstendig remisjon med delvis restitusjon av perifere blodtelling; DOR = responsvarighet; NE = kan ikke beregnes; NR = ikke oppnådd; ORR = generell responsrate; PR = delvis remisjon

<sup>1</sup> ORR per modifisert IWG-MRT-ECNM er definert som pasienter som oppnådde en CR, CRh, PR eller CI (CR + CRh + PR+CI)

<sup>2</sup> Beregnet fra Kaplan-Meier-analyse

Blant pasientene som ble behandlet med avapritinib ved en startdose på 200 mg én gang daglig etter minst én tidligere systemisk behandling, hadde 83,1 % av pasientene  $\geq 50$  % reduksjon av beinmargmastceller med 58,5 % av pasientene med fullstendig eliminering av beinmargmastcelleaggregater; 88,1 % av pasientene hadde  $\geq 50$  % reduksjon i serumtryptase med 49,3 % reduserende serumtryptase  $< 20$  ng/ml; 68,7 % av pasientene hadde en  $\geq 50$  % reduksjon i KIT D816V MAF i blod og 60,0 % av pasientene hadde  $\geq 35$  % miltvolumreduksjon fra baseline.

I en støttende multisenter, enkeltarm, åpen fase 1-studie BLU-285-2101 (EXPLORER) var ORR i henhold til mIWG-MRT-ECNM-kriteriene 73 % (95 % konfidensintervall: 39,0; 94,0) for 11 AdvSM-pasienter som fikk minst én tidligere systemisk behandling og en startdose på 200 mg avapritinib én gang daglig.

#### Kliniske studier i indolent systemisk mastocytose

Effekten og sikkerheten av avapritinib ble vurdert i studie BLU-285-2203 (PIONEER), en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie i 3 deler gjennomført hos voksne pasienter med

ISM med moderate til alvorlige symptomer som ikke er tilstrekkelig kontrollert med beste støttebehandling. I del 2 (pivotale del) ble pasienter randomisert til å få avapritinib i den anbefalte dosen på 25 mg oralt én gang daglig sammen med beste støttebehandling (141 pasienter) eller placebo med beste støttebehandling (71 pasienter). Den randomiserte delen av studien besto av en 24-ukersperiode. Del 3 av studie BLU-285-2203 pågår fortsatt.

Det primære endepunktet i del 2 var gjennomsnittlig endring fra baseline til uke 24 i total symptomskår (TSS) målt med ISM symptomvurderingsskjema (ISM-SAF). ISM-SAF er et verktøy for pasientrapporterte resultater bestående av et spørreskjema med 12 punkter, utviklet spesifikt for å vurdere symptomer hos pasienter med ISM. Pasientrapportert skår for alvorlighetsgrad for 11 ISM-symptomer (skjelettsmerter, abdominalsmerter, kvalme, flekker, kløe, rødming, fatigue, svimmelhet, hjernetåke, hodepine, diaré; 0 = ingen; 10 = verst tenkelige) oppsummeres for å beregne TSS (område 0–110), hvor høyere skår representerer større symptombelastning. Punkt 12 i spørreskjemaet vurderer antall diaréepisoder.

For å kunne inkluderes i studien måtte pasientene ha en total symptomskår (TSS) på 28 eller høyere ved screening. Pasientene måtte ha fravær av tilstrekkelig symptomkontroll for ett eller flere baselinesymptomer ved minst to symptomatiske behandlinger, inkludert, men ikke begrenset til: H1-antihistaminer, H2-antihistaminer, protonpumpehemmere, leukotrienhemmere, natriumkromoglikat, kortikosteroider og omalizumab.

Andre pasientrapporterte viktige sekundære effektendepunkter var andelen av pasienter behandlet med avapritinib som oppnådde  $\geq 50\%$  og  $\geq 30\%$  reduksjon fra baseline til uke 24 i TSS sammenlignet med placebo. Objektive mål for mastcellemengde ble også rapportert som viktige sekundære effektendepunkter, og omfattet andelen av pasienter med  $\geq 50\%$  reduksjon fra baseline til uke 24 i serumtryptase, KIT D816V allelfraksjon i perifert blod og beinmargmastceller.

Studiepopulasjonens egenskaper var: medianalder på 51 år (område: 18 til 79 år), 73 % var kvinner, 80 % var hvite og 94 % hadde en KIT D816V-mutasjon. Ved baseline var gjennomsnittlig TSS 50,93 (område: 12,1 til 104,4), median serumtryptasenivå var 39,20 ng/ml (område: 3,6 til 501,6 ng/ml), median KIT D816V mutant allelfraksjon var 0,32 % bestemt ved ddPCR (digital-droplet polymerase chain reaction) og median beinmargmastcelleinfiltrat var 7 %.

De fleste pasientene (99,5 %) fikk samtidig beste støttebehandling ved baseline (median 3 behandlinger). De vanligste behandlingene var H1-antihistaminer (98,1 %), H2-antihistaminer (66 %), leukotrienhemmere (34,9 %) og natriumkromoglikat (32,1 %).

Behandling med avapritinib viste statistisk signifikante forbedringer for alle primære og viktige sekundære effektendepunkter sammenlignet med placebo, som oppsummert i tabell 8.

**Tabell 8. Reduksjon i ISM-SAF TSS og mål for mastcellemengde hos pasienter med indolent systemisk mastocytose i PIONEER i uke 24**

Effektparameter	AYVAKYT (25 mg én gang daglig) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Ensidig p-verdi
<b>ISM-SAF TSS</b>			
<b>Gjennomsnittlig endring i TSS</b>			
Endring fra baseline (95 % KI)	-15,58 (-18,61, -12,55)	-9,15 (-13,12, -5,18)	0,003
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-6,43* (-10,90, -1,96)		

<b>% av pasienter som oppnådde <math>\geq</math> 50 % reduksjon i TSS (95 % KI)</b>	25 (17,9, 32,8)	10 (4,1, 19,3)	0,005
<b>% av pasienter som oppnådde <math>\geq</math> 30 % reduksjon i TSS (95 % KI)</b>	45 (37,0, 54,0)	30 (19,3, 41,6)	0,009
<b>Mål for mastcellemengde</b>			
<b>% av pasienter med <math>\geq</math> 50 % reduksjon i serumtryptase (95 % KI)</b>	N = 141 <b>54</b> (45,3, 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0, 5,1)	< 0,0001
<b>% av pasienter med <math>\geq</math> 50 % reduksjon i, eller ikke detekterbar, KIT D816V allelefraksjon i perifert blod (95 % KI)</b>	N = 118 <b>68</b> (58,6, 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8, 15,5)	< 0,0001
<b>% av pasienter med <math>\geq</math> 50 % reduksjon i beinmargmastceller eller ingen aggregater (95 % KI)</b>	N = 106 <b>53</b> (42,9, 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7, 35,8)	< 0,0001

Forkortelser: BSC = beste støttebehandling, KI = konfidensintervall, ISM-SAF = indolent systemisk mastocytose symptomvurderingsskjema, TSS = total symptomskår

\* Reduksjon i TSS er et resultat av en gjennomsnittlig reduksjon i alle enkeltsymptomer som utgjør ISM-SAF.

Langtidseffekt av avapritinib vurderes i en åpen forlengelse av PIONEER hos pasienter som får 25 mg avapritinib (del 3). Totalt 201 pasienter gikk over fra del 2 til del 3 av PIONEER. Pasienter behandlet med avapritinib i del 2 fortsatte å rapportere forbedringer i TSS over tid til ca. behandlingsuke 48 (del 3 C7D1), med en gjennomsnittlig endring fra baseline i TSS på -18,05 poeng (95 % KI -21,55, -14,56). Pasienter behandlet med placebo i del 2, som fikk avapritinib i del 3, rapporterte betydelige ytterligere reduksjoner i TSS-skår innen behandlingsuke 24 (del 3 C7D1), med en total gjennomsnittlig endring fra baseline i TSS på -19,71 poeng (95 % KI -24,32, -15,11), som inkluderte en ytterligere reduksjon på 10,78 poeng fra baseline i del 3 rett før overgang til avapritinib.

## Eldre

### *Inoperabel eller metastatisk GIST*

Førtito prosent av pasientene som fikk AYWAKYT med en startdose på 300 mg og 400 mg daglig i NAVIGATOR var 65 år eller eldre. Ingen generelle forskjeller i effekten ble observert sammenlignet med yngre pasienter. Kun begrensede data er tilgjengelige på bruk av avapritinib hos pasienter som er 75 år eller eldre (8 % (3 av 38)).

### *Avansert systemisk mastocytose*

Av de 47 pasientene som fikk AYWAKYT ved en startdose på 200 mg og som fikk minst én tidligere systemisk behandling i PATHFINDER, var 64 % 65 år eller eldre, mens 21 % var 75 år og eldre. Ingen generelle forskjeller i effekten ble observert mellom pasienter  $\geq$  65 år og de < 65 år.

### *Indolent systemisk mastocytose*

Av de 141 pasientene med ISM som fikk AYWAKYT i del 2 (pivotal del) av PIONEER, var 9 (6 %) pasienter 65 år og eldre, mens 1 (< 1 %) pasient var 75 år og eldre. Ingen pasienter eldre enn 84 år ble inkludert. Generelt ble ingen relevante forskjeller i effekten observert mellom pasienter  $\geq$  65 år og de < 65 år.

## Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med AYVAKYT i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen med tilbakevendende/refraktær solid tumor som har mutasjoner i enten KIT eller PDGFRA (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med AYVAKYT i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved mastocytose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter administrasjon av avapritinib én gang daglig ble steady-state nådd etter 15 dager.

### Inoperabel eller metastatisk GIST (300 mg dose én gang daglig)

Etter en enkeltdose og gjentatt dosering av avapritinib var systemisk eksponering av avapritinib doseproporsjonal over doseområdet 30 til 400 mg én gang daglig hos pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST. Ved steady-state var geometrisk median (CV %) maksimal konsentrasjon ( $C_{\text{maks}}$ ) og arealet under konsentrasjonstidskurven ( $AUC_{0-\text{tau}}$ ) av 300 mg avapritinib én gang daglig på henholdsvis 813 ng/ml (52 %) og 15 400 t•ng/ml (48 %). Det geometriske gjennomsnittlige akkumuleringsforholdet etter gjentatt dosering var 3,1 til 4,6.

### Avansert systemisk mastocytose (200 mg dose én gang daglig)

Steady-state  $C_{\text{max}}$  og AUC av avapritinib økte proporsjonalt over doseområdet på 30 mg til 400 mg én gang daglig hos pasienter med AdvSM. Geometrisk gjennomsnitt for steady-state (CV %)  $C_{\text{max}}$  og  $AUC_{0-24}$  av avapritinib ved 200 mg én gang daglig var 377 ng/ml (62 %) og 6600 t•ng/ml (54 %), respektivt. Det geometriske gjennomsnittlige akkumuleringsforholdet etter gjentatt dosering (30-400 mg) var 2,6 til 5,8.

### Indolent systemisk mastocytose (25 mg dose én gang daglig)

$C_{\text{max}}$  og AUC av avapritinib økte proporsjonalt over doseområdet på 25 mg til 100 mg én gang daglig hos pasienter med ISM. Geometrisk gjennomsnitt for steady-state (CV %)  $C_{\text{max}}$  og  $AUC_{0-24}$  av avapritinib ved 25 mg én gang daglig var 70,2 ng/ml (47,8 %) og 1330 t•ng/ml (49,5 %), respektivt. Det geometriske gjennomsnittlige akkumuleringsforholdet etter gjentatt dosering var 3,59.

## Absorpsjon

Etter administrasjon av orale enkeltdoser på 25 til 400 mg avapritinib, varierte median tid til toppkonsentrasjon ( $t_{\text{maks}}$ ) fra 2 til 4 timer etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet har ikke blitt fastslått. Populasjonens estimerte gjennomsnittlige orale biotilgjengelighet av avapritinib hos pasienter med GIST og AdvSM er henholdsvis 16 % og 47 % lavere, i sammenligning med den hos pasienter med ISM.

### Virkning av mat

Avapritinib  $C_{\text{maks}}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  økte med henholdsvis 59 % og 29 % hos friske individer som fikk avapritinib etter et måltid med høyt fettinnhold (ca. 909 kalorier, 58 gram karbohydrater, 56 gram fett og 43 gram protein) sammenlignet med  $C_{\text{maks}}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  etter faste over natten.



## Distribusjon

Avapritinib er 98,8 % bundet til humane plasmaproteiner *in vitro* og bindingen er ikke avhengig av konsentrasjonen. Median blod-til-plasma-ratio er 0,95. Populasjonens estimerte tilsynelatende sentrale distribusjonsvolum av avapritinib (V<sub>c</sub>/F) er 971 l ved median fettfri kroppsvekt på 54 kg. Den inter-individuelle variabiliteten i V<sub>c</sub>/F er 50,1 %.

## Biotransformasjon

*In vitro*-studier viser at oksidativ metabolisme av avapritinib hovedsakelig medieres av CYP3A4, CYP3A5 og i mindre grad av CYP2C9. Det relative bidraget av CYP2C9 og CYP3A til *in vitro* metabolisme av avapritinib var henholdsvis 15,1 % og 84,9 %. Dannelsen av M690-glukuronid katalyseres hovedsakelig av UGT1A3. Etter en enkeltdose på ca. 310 mg (~100 mikroCi) [<sup>14</sup>C]avapritinib til friske individer var oksidering, glukuronidering, oksidativ deaminering og *N*-dealkylering de primære metabolismeveiene. Uendret avapritinib (49 %) og metabolitter, M690 (hydroksyglukuronid; 35 %) og M499 (oksidativ deaminering; 14 %) var de viktigste sirkulerende radioaktive komponentene. Etter oral administrering av 300 mg avapritinib én gang daglig hos pasienter er AUC ved steady-state for konstitutive enantiomere av M499, BLU111207 og BLU111208 på ca. 35 % og 42 % av AUC av avapritinib. Ved en dose på 25 mg én gang daglig var forholdet metabolitt til modersubstans for BLU111207 og BLU111208 henholdsvis 10,3 % og 17,5 %. Sammenlignet med avapritinib (IC<sub>50</sub> = 4 nM) er enantiomerene BLU111207 (IC<sub>50</sub> = 41,8 nM) og BLU111208 (IC<sub>50</sub> = 12,4 nM) henholdsvis 10,5 og 3,1 ganger mindre potente mot KIT D816V *in vitro*.

*In vitro*-studier viser at avapritinib er en direkte hemmer av CYP3A4 og en tidsavhengig hemmer av CYP3A4 ved klinisk relevante konsentrasjoner (se pkt. 4.5). *In vitro*, avapritinib hemmet ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 eller CYP2D6 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

*In vitro*, ved klinisk relevante konsentrasjoner, induserte avapritinib CYP3A (se pkt. 4.5). *In vitro*, avapritinib induserte ikke CYP1A2 eller CYP2B6 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

## Eliminasjon

Etter enkeltdoser med AYVAKYT hos pasienter med GIST, AdvSM og ISM var median halveringstid i plasma av avapritinib 32 til 57 timer, 20 til 39 timer og 38 til 45 timer, respektivt.

Populasjonens estimerte gjennomsnittlige tilsynelatende clearance (CL/F) av avapritinib er 16,9 l/t. Hos AdvSM-pasienter var tidsavhengig CL/F på dag 9 redusert til 39,4 % sammenlignet med GIST- og ISM-pasienter. Den inter-individuelle variabiliteten i CL/F er 44,4 %.

Etter én enkeltdose på ca. 310 mg (~100 mikroCi) [<sup>14</sup>C] avapritinib til friske individer, ble 70 % av den radioaktive dosen gjenfunnet i feces og 18 % utskilt i urin. Uendret avapritinib utgjorde 11 % og 0,23 % av den administrerte radioaktive dosen utskilt i henholdsvis feces og urin.

## Effekter av avapritinib på transportproteiner

*In vitro*, avapritinib er ikke et substrat av P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K og BSEP ved klinisk relevante konsentrasjoner.

Avapritinib er en *in vitro*-hemmer av P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K, og BSEP (se pkt. 4.5). *In vitro*, avapritinib hemmet ikke OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 eller OCT2 ved klinisk relevante konsentrasjoner.

## Syrenøytraliserende midler

Ingen kliniske legemiddel-legemiddel interaksjonsstudier har blitt utført. Basert på både populasjons- og ikke-kompartiment farmakokinetiske analyser, er effekten av syrenøytraliserende midler på biotilgjengeligheten av avapritinib ikke klinisk relevante.

## Spesielle pasientgrupper

Farmakokinetiske analyser antyder at alder (18-90 år), kroppsvekt (40-156 kg), kjønn og albuminkonsentrasjon ikke har noen effekt på eksponeringen av avapritinib. Samtidig bruk av protonpumpehemmere (PPI) på biotilgjengelighet (F) og fettfri kroppsvekt på det tilsynelatende sentrale volumet av distribusjon (Vc/F) ble identifisert som statistisk signifikante kovarianter med innvirkning på avapritinibeksponering. fettfri kroppsvekt (30 kg til 80 kg) viste beskjedne innvirkning på  $C_{max}$  ved steady state (+/- 5 %), mens samtidig bruk av PPIer førte til ~19 % reduksjon i AUC og  $C_{max}$ . Disse mindre innvirkningene på eksponering er ikke klinisk betydelige gitt PK-variabiliteten (> 40 % CV) og er ikke forventet å påvirke effekt eller sikkerhet. Ingen betydelig innvirkning av rase på farmakokinetikken av avapritinib ble funnet, selv om det lave antallet av mørkhudete av afrikansk opprinnelse (N = 27) og asiatiske (N = 26) forsøkspersoner begrenset konklusjonene som kan avledes basert på rase.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Nedsatt leverfunksjon kan føre til økt plasmakonsentrasjon av avapritinib, siden hepatisk eliminasjon er en viktig rute for utskillelse av avapritinib. Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var avapritinib-eksponering lignende mellom 72 forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin i øvre normalgrense [ULN] og ASAT > ULN eller total bilirubin > 1 til 1,5 ganger ULN og enhver ASAT), 13 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1,5 til 3,0 ganger ULN og enhver ASAT) og 402 forsøkspersoner med normal leverfunksjon (total bilirubin og ASAT innen ULN). I en klinisk studie av effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til avapritinib etter administrasjon av en oral enkeltdose med 100 mg avapritinib, var gjennomsnittlig ubundet AUC 61 % høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) sammenlignet med matchede friske forsøkspersoner med normal leverfunksjon. En lavere startdose anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse var avapritinib-eksponering lignende blant 136 forsøkspersoner med lett nedsatt nyrefunksjon (CLcr 60–89 ml/min), 52 forsøkspersoner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CLcr 30–59 ml/min) og 298 forsøkspersoner med normal nyrefunksjon (CLcr  $\geq$  90 ml/min). Dette antyder at ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Farmakokinetikken til avapritinib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CLcr 15–29 ml/min) eller terminal nyresykdom (CLcr < 15 ml/min) har ikke blitt studert.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Toksisitetstester ved gjentatt dosering

Blødning i hjernen og ryggmargen forekom hos hunder ved doser som er større enn eller lik 15 mg/kg/dag (omtrent 9,0, 1,8 og 0,8 ganger human eksponering basert på AUC ved henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg dose én gang daglig), og choroid plexus ødem i hjernen forekom hos hunder ved doser som er større enn eller lik 7,5 mg/kg/dag (omtrent 4,7, 1,0 og 0,4 ganger human eksponering basert på AUC med den kliniske dosen på henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg én gang daglig). Rotter viste kramper, som muligens var sekundært til hemming av Nav 1.2 ved systemisk eksponering  $\geq$  96, 12 og  $\geq$  8 ganger høyere enn eksponering hos pasienter med den kliniske dosen på 25 mg, 200 mg og 300 mg én gang daglig.

I en 6 måneders toksikologistudie ved gjentatt dosering hos rotter, viste rottene blødning og cystisk degenerering av ovarieell corpora lutea og vaginal mucifikasjon (mucification) ved dosenivåer som er større enn eller lik 3 mg/kg/dag med eksponeringsmarginer på 15, 3 og 1,3 ganger human eksponering

basert på AUC ved henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg. I en 9 måneders toksikologistudie ved gjentatt dosering hos hunder, ble hypospermatogenese (3/4 hanner) observert ved høyeste dose testet, 5 mg/kg/dag (5,7, 1,2 og < 1 ganger human eksponering (AUC) ved henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg dose).

#### Gentoksisitet/karsinogenitet

Avapritinib var ikke mutagent *in vitro* i bakteriereversmutasjonsforsøk (Ames test). Det var positiv i *in vitro* kromosomavvikstest i humane perifere blodlymfocyttkultur, men negativ i både benmarg mikrokjernetest fra rotter og for kromosomal skade i leverkometanalyser, dermed generelt ikke-gentoksisisk. Karsinogeniteten til avapritinib ble vurdert i en 6 månedersstudie med transgene mus, hvor høyere insidenser av lavere kortikal celleularitet i thymus ble observert ved doser på 10 og 20 mg/kg/dag. En langtids karsinogenitetsstudie med avapritinib pågår.

#### Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

En dedikert kombinert fertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudie ble gjennomført hos hann- og hunnrotter ved orale avapritinib-doser på 3, 10 og 30 mg/kg/dag for hannrotter, og 3, 10 og 20 mg/kg/dag for hunnrotter. Ingen direkte effekter på fertilitet hos hanner eller hunner ble observert ved høyeste dosenivåer testet i denne studien (100,8 og 62,6 ganger human eksponering (AUC) ved 25 mg, 20,3 og 9,5 ganger human eksponering (AUC) ved 200 mg og 8,7 og 4,1 ganger human eksponering (AUC) ved 300 mg).

Avapritinib fordelte seg inn i seminalvæsker opptil 0,1 ganger konsentrasjonen som finnes i humant plasma ved 25 mg. Det var en økning i pre-implanteringstap og i tidlige resorpsjoner med eksponeringsmarginer på 15, 3 og 1,3 ganger human eksponering (AUC) ved de kliniske dosene på henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg. Reduksjon i sædproduksjon og relativ testikkelvekt ble observert hos hannrotter som fikk administrert avapritinib ved eksponeringer på 7 og 30 ganger, 1 og 5 ganger og 0,6 og 3 ganger de humane dosene på henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg.

I en studie av embryo-føtal utviklingstoksisitet hos rotter viste avapritinib embryotoksiske og teratogene effekter (reduisert fostervekt og levedyktighet, og økte viscerale- og skjelettmisdannelser). Oral administrering av avapritinib i organogeneseperioden var teratogent og embryotoksisisk hos rotter ved eksponeringer på omtrent 31,4, 6,3 og 2,7 ganger human eksponering (AUC) ved henholdsvis 25 mg, 200 mg og 300 mg dose.

#### Fototoksisitetsstudier

En *in vitro* fototoksisitetstest hos 3T3-musefibroblaster i tillegg til en fototoksisitetstest hos pigmenterte rotter viste at avapritinib har et visst potensiale for fototoksisitet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### *Tablettkjerne*

Mikrokrystallinsk cellulose  
Kopovidon  
Krysskarmellosenatrium  
Magnesiumstearat

#### *Tablettdrasjering*

Talkum  
Makrogol 3350  
Polyvinylalkohol  
Titandioksid (E 171)

*Trykkfarge (kun til 100 mg, 200 mg og 300 mg filmdrasjerte tabletter)*

Skjellakkglasering 45 % (20 % esterifisert) i etanol  
Briljantblå FCF (E 133)

Titandioksid (E 171)  
Svart jernoksid (E 172)  
Propylenglykol

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

4 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Boks av polyetylen med høy tetthet (HDPE) med barnesikret lokk (polypropylen) med induksjonsforsegling (cellulosestøttet varmeinduksjonsfolie) og et tørkemiddel i beholder.

Hver eske inneholder en boks med 30 filmdrasjerte tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tabletter  
EU/1/20/1473/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. september 2020

Dato for siste fornyelse: 24. juli 2023

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE  
MARKDES FØTINGSTILLATELSEN**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse på tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) nr. 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen angitte de tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å ytterligere bekrefte sikkerheten og effekten til avapritinib i behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk GIST som har PDGFRA D842V-mutasjon, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge resultater fra en observasjonsbasert sikkerhets- og effektstudie hos pasienter med inoperabel eller metastatisk PDGFRA D842V-mutert GIST.	Første kvartal 2027



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE 25 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AYVAKYT 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT – 25 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTRE ESKE 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AYVAKYT 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT – 50 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/005

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AYVAKYT 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT – 100 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE 200 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AYVAKYT 200 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN



**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT – 200 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ESKE 300 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AYVAKYT 300 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT – 300 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tabletter  
avapritinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg avapritinib.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert  
30 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.  
Ikke svelg tørkemiddelposen som finnes i boksen.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Blueprint Medicines (Nederland) B.V.

Gustav Mahlerplein 2  
1082 MA Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSES-NUMMER (NUMRE)**

EU/1/20/1473/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tabletter** avapritinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT
3. Hvordan du bruker AYVAKYT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot**

##### **Hva AYVAKYT er**

AYVAKYT er et legemiddel som inneholder virkestoffet avapritinib.

##### **Hva AYVAKYT brukes mot**

AYVAKYT brukes hos voksne til å behandle aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med tilhørende hematologisk neoplasme (SM-AHN), eller mastocelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling. Disse er sykdommer der kroppen produserer for mange mastceller, en type hvit blodcelle. Symptomer forårsakes når for mange mastceller kommer inn i ulike organer i kroppen, slik som lever, beinmarg eller milt. Disse mastcellene frigir også stoffer, slik som histaminer som forårsaker ulike generelle symptomer som du kan oppleve, samt skade på involverte organer.

ASM, SM-AHN og MCL er kollektivt henvist til avansert systemisk mastocytose (AdvSM).

AYVAKYT brukes også til å behandle voksne med indolent systemisk mastocytose (ISM) med moderate til alvorlige symptomer som ikke er tilstrekkelig kontrollert med symptomatisk behandling. Dette er en sykdom der kroppen har mange unormale mastceller. Mastceller er de hvite blodcellene som er ansvarlige for allergiske reaksjoner. Disse cellene kan finnes i alle typer vev i kroppen, men finnes ofte i hud, tarm og beinmarg. Disse unormale mastcellene kan forårsake symptomer som alvorlige allergiske reaksjoner, diaré, utslett og vansker med å tenke.

##### **Hvordan AYVAKYT virker**

AYVAKYT stopper aktiviteten til en gruppe proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos pasienter med AdvSM og ISM har vanligvis endringer (mutasjoner) i genene som er involvert i å lage spesifikke kinaser forbundet med veksten og spredningen av disse cellene.

Hvis du har spørsmål om hvordan AYVAKYT virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg, kontakt legen din.



## 2. Hva du må vite før du bruker AYWAKYT

### Bruk ikke AYWAKYT:

- dersom du er allergisk overfor avapritinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker AYWAKYT

- **dersom du har fått en vaskulær aneurisme** (utposning og svakhet i en blodårevegg) eller **blødning i hjernen** det siste året.
- **dersom du har lave blodplattetellinger.**
- **dersom du tar et legemiddel som fortynner blodet for å forhindre blodpropp, slik som warfarin og fenprokumon.**

Vis forsiktighet med dette legemidlet:

- Du kan utvikle symptomer som **kraftig hodepine, synsforstyrrelser, alvorlig søvnighet eller alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Dersom noe av dette oppstår, kontakt lege omgående og stans behandlingen midlertidig. For pasienter med AdvSM vil legen evaluere blodplattetellingene før du starter behandlingen og overvåker disse etter behov i løpet av behandlingen med avapritinib
- Behandling med dette legemidlet kan føre til en **høyere blødningsfare** hos pasienter med AdvSM. Avapritinib kan forårsake blødninger i fordøyelsessystemet som mage, rektum eller tarm. Snakk med lege dersom du har hatt eller har blødningsproblemer. Før du begynner å ta avapritinib, kan legen bestemme at du må ta blodprøver. Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer: blod i avføringen eller svart avføring, magesmerter, hoste/kaster opp blod.
- Du kan også utvikle **hukommelsestap, hukommelsesendringer, eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan noen ganger endre hvordan du tenker og hvordan du husker informasjon. Kontakt lege dersom du opplever disse symptomene eller dersom et familiemedlem, omsorgsperson eller noen som kjenner deg merker at du blir glemsk eller forvirret.
- Under behandling med dette legemidlet må du informere lege omgående **hvis du legger på deg svært raskt, utvikler hevelse i ansiktet eller armer/ben, har pustevansker eller blir kortpustet**. Dette legemidlet kan gjøre at kroppen holder på vann (alvorlig væskeretensjon kan oppstå hos pasienter med AdvSM).
- Avapritinib kan forårsake **avvik i hjerterytmen**. Legen kan utføre tester for å undersøke disse problemene under din behandling med avapritinib. Snakk med lege dersom du føler deg svimmel, svak eller har unormale hjerteslag mens du tar dette legemidlet.
- Du kan få **alvorlige mage- og tarmproblemer (diaré, kvalme og oppkast)** dersom du har AdvSM. Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.
- Du kan bli **mer følsom overfor sol** mens du tar dette legemidlet. Det er viktig å dekke hudområder utsatt for sol og bruke solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du bruker avapritinib vil legen be deg om å ta regelmessige blodprøver og veie deg regelmessig dersom du har AdvSM.

Se avsnitt 4 for mer informasjon.

### Barn og ungdom

AYWAKYT har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og AYWAKYT

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. AYWAKYT kan ha innvirkning på hvordan andre legemidler virker, og noen andre legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

## **Informér legen eller apoteket før du tar AYVAKYT hvis du tar noen av de følgende legemidlene:**

Følgende legemidler kan øke virkningen av avapritinib og kanskje øke bivirkningene:

- boceprevir – brukes til å behandle hepatitt C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – brukes til å behandle alvorlige soppinfeksjoner
- konivaptan – brukes til å behandle lave nivåer av natrium i blod (hyponatremi)

Følgende legemidler kan redusere virkningen av avapritinib:

- rifampicin – brukes til å behandle tuberkulose (TB) og noen andre bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – brukes til å behandle epilepsi
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- bosentan - brukes til å behandle høyt blodtrykk
- efavirenz og etravirin – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- modafinil – brukes til å behandle søvnforstyrrelser
- dabrafenib – brukes til å behandle visse kreftformer
- nafcillin – brukes til å behandle visse bakterieinfeksjoner
- deksametason – brukes for å redusere betennelser

Dette legemidlet kan innvirke på hvor bra de følgende legemidlene virker eller øke deres bivirkninger:

- alfentanil – brukes til smertebehandling under kirurgi og medisinske prosedyrer
- atazanavir – brukes til å behandle hiv-infeksjon/aids
- midazolam – brukes som bedøvelse (anestesi), beroligende eller for å redusere angst
- simvastatin – brukes til å behandle høyt kolesterol
- sirolimus, takrolimus – brukes til å forhindre avvisning av transplantert organ

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **AYVAKYT med mat og drikke**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt under behandling med AYVAKYT.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Unngå å bli gravid under behandling med dette legemidlet, da det kan skade ditt ufødte barn. Legen vil snakke med deg om mulige risikoer ved å AYVAKYT under graviditet.

Legen kan kontrollere om du er gravid før du starter behandlingen med dette legemidlet.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling. Snakk med legen om effektive prevensjonsmetoder som kan passe for deg.

#### Amming

Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om AYVAKYT går over i morsmelk. Du bør ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 2 uker etter den siste dosen. Snakk med lege om den beste måten å gi mat til barnet ditt på i løpet av denne tiden.

### Fertilitet

AYVAKYT kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn og kvinner. Snakk med lege hvis dette er et problem for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

AYVAKYT kan forårsake symptomer som innvirker på din evne til å konsentrere deg og reagere (se avsnitt 4). AYVAKYT kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner hvis du opplever disse bivirkningene.

### **AYVAKYT inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker AYVAKYT**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvilken styrke av AYVAKYT du skal bruke**

Den anbefalte dosen av AYVAKYT vil avhenge av din sykdom – se nedenfor.

AYVAKYT er tilgjengelig i tabletter med ulike styrker. Styrkene er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Legen din vil gi deg råd om styrken og antall tabletter som du skal ta:

### **Behandling av AdvSM**

Den anbefalte dosen er 200 mg oralt én gang daglig.

### **Behandling av ISM**

Den anbefalte dosen er 25 mg oralt én gang daglig.

Dersom du har leverproblemer kan legen gi deg en lavere startdose av AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger kan legen din muligens endre dosen, midlertidig stoppe behandlingen eller avslutte behandlingen permanent. Du må ikke endre dosen eller slutte å ta AYVAKYT uten at legen ber deg om det.

Svelg AYVAKYT-tabletten(e) hele med et glass vann, på tom mage. Ikke spis i minst 2 timer før og minst 1 time etter at du tok AYVAKYT.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose med AYVAKYT, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste dosen ved planlagt tidspunkt.

### **Dersom du tar for mye AYVAKYT**

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, snakk med lege med én gang. Du kan trenge medisinsk hjelp.

### **Dersom du har glemt å ta AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dose med AYVAKYT, ta den så snart du husker det, med mindre du skal ta den neste planlagte dosen innen 8 timer. Ta den neste dosen på vanlig tidspunkt.

Ikke ta to doser innen 8 timer som erstatning for en glemt dose.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Mest alvorlige bivirkninger hos pasienter med AdvSM**

**Noen bivirkninger kan være alvorlige. Fortell legen umiddelbart hvis du får noen av følgende (se også avsnitt 2):**

- kraftig hodepine, synsproblemer, alvorlig søvnighet, alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

**Andre bivirkninger hos pasienter med AdvSM kan være**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- endret smak
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- diaré
- kvalme, brekninger og oppkast
- endring i hårfarge
- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser lavt nivå av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- hodepine
- svimmelhet
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og bein
- blødning i hjernen
- økt tåreflom
- neseblod
- kortpustethet
- halsbrann
- økt væske i buken
- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- forstoppelse, luft i magen (tarmgass)
- magesmerter
- mage-tarmblødning
- utslett
- hårtap
- smerter
- vektøkning
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- blåmerker
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- væske rundt hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon

**Bivirkninger hos pasienter med ISM kan være**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- hevelse i armer og ben

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- innsøvningsvansker (søvnløshet)
- rødming
- rød eller kløende hud
- hevelse i ansiktet
- blodprøve som viser skjelettpåvirkning (økt nivå av alkalisk fosfatase i blodet)

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at boksen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av AYVAKYT**

- Virkestoffet er avapritinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 25 mg avapritinib.
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «AYVAKYT inneholder natrium»):
  - Tablettkjernen inneholder mikrokrySTALLINSK cellulose, kopovidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
  - Tablettdrasjeringen inneholder talkum, makrogol 3350, poly(vinylalkohol) og titandioksid (E 171).

### **Hvordan AYVAKYT ser ut og innholdet i pakningen**

AYVAKYT 25 mg filmdrasjerte tabletter er runde, hvite tabletter med en diameter på 5 mm, gravert med «BLU» på den ene siden og «25» på den andre.

AYVAKYT leveres i en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Oppbevar tørkemiddelposen i boksen.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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)

#### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/en> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tabletter** avapritinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT
3. Hvordan du bruker AYVAKYT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot**

##### **Hva AYVAKYT er**

AYVAKYT er et legemiddel som inneholder virkestoffet avapritinib.

##### **Hva AYVAKYT brukes mot**

AYVAKYT brukes hos voksne til å behandle aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med tilhørende hematologisk neoplasme (SM-AHN), eller mastocelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling. Disse er sykdommer der kroppen produserer for mange mastceller, en type hvit blodcelle. Symptomer forårsakes når for mange mastceller kommer inn i ulike organer i kroppen, slik som lever, beinmarg eller milt. Disse mastcellene frigir også stoffer, slik som histaminer som forårsaker ulike generelle symptomer som du kan oppleve, samt skade på involverte organer. ASM, SM-AHN og MCL er kollektivt henvist til avansert systemisk mastocytose (AdvSM).

##### **Hvordan AYVAKYT virker**

AYVAKYT stopper aktiviteten til en gruppe proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos pasienter med AdvSM har vanligvis endringer (mutasjoner) i genene som er involvert i å lage spesifikke kinaser forbundet med veksten og spredningen av disse cellene.

Hvis du har spørsmål om hvordan AYVAKYT virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg, kontakt legen din.

#### **2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT**

##### **Bruk ikke AYVAKYT:**

- dersom du er allergisk overfor avapritinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

## Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker AYWAKYT

- **dersom du har fått en vaskulær aneurisme** (utposning og svakhet i en blodårevegg) eller **blødning i hjernen** det siste året.
- **dersom du har lave blodplattetellinger.**
- **dersom du tar et legemiddel som fortynner blodet for å forhindre blodpropp, slik som warfarin og fenprokumon.**

Vis forsiktighet med dette legemidlet:

- Du kan utvikle symptomer som **kraftig hodepine, synsforstyrrelser, alvorlig søvnighet eller alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Dersom noe av dette oppstår, kontakt lege omgående og stans behandlingen midlertidig. For pasienter med AdvSM vil legen evaluere blodplattetellingene før du starter behandlingen og overvåker disse etter behov i løpet av behandlingen med avapritinib.
- Behandling med dette legemidlet kan føre til en **høyere blødningsfare**. Avapritinib kan forårsake blødninger i fordøyelsessystemet som mage, rektum eller tarm. Snakk med lege dersom du har hatt eller har blødningsproblemer. Før du begynner å ta avapritinib kan legen bestemme at du må ta blodprøver. Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer: blod i avføringen eller svart avføring, magesmerter, hoste/kaster opp blod.
- Du kan også utvikle **hukommelsestap, hukommelsesendringer, eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan noen ganger endre hvordan du tenker og hvordan du husker informasjon. Kontakt lege dersom du opplever disse symptomene eller dersom et familiemedlem, omsorgsperson eller noen som kjenner deg merker at du blir glemsk eller forvirret.
- Under behandling med dette legemidlet må du informere lege omgående **hvis du legger på deg svært raskt, utvikler hevelse i ansiktet eller armer/ben, har pustevansker eller blir kortpustet**. Dette legemidlet kan gjøre at kroppen holder på vann (alvorlig væskeretensjon).
- Avapritinib kan forårsake **avvik i hjerterytmen**. Legen kan utføre tester for å undersøke disse problemene under din behandling med avapritinib. Snakk med lege dersom du føler deg svimmel, svak eller har unormale hjerteslag mens du tar dette legemidlet.
- Du kan få **alvorlige mage- og tarmproblemer (diaré, kvalme og oppkast)**. Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.
- Du kan bli **mer følsom overfor sol** mens du tar dette legemidlet. Det er viktig å dekke hudområder utsatt for sol og bruke solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du bruker avapritinib vil legen be deg om å ta regelmessige blodprøver. Du vil også bli veid regelmessig.

Se avsnitt 4 for mer informasjon.

## Barn og ungdom

AYWAKYT har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

## Andre legemidler og AYWAKYT

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. AYWAKYT kan ha innvirkning på hvordan andre legemidler virker, og noen andre legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

## Informér legen eller apoteket før du tar AYWAKYT hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

Følgende legemidler kan øke virkningen av avapritinib og kanskje øke bivirkningene:

- boceprevir – brukes til å behandle hepatitt C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner



- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – brukes til å behandle alvorlige soppinfeksjoner
- konivaptan – brukes til å behandle lave nivåer av natrium i blod (hyponatremi)

Følgende legemidler kan redusere virkningen av avapritinib:

- rifampicin – brukes til å behandle tuberkulose (TB) og noen andre bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – brukes til å behandle epilepsi
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- bosentan - brukes til å behandle høyt blodtrykk
- efavirenz og etravirin – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- modafinil – brukes til å behandle søvnforstyrrelser
- dabrafenib – brukes til å behandle visse kreftformer
- nafcillin – brukes til å behandle visse bakterieinfeksjoner
- deksametason – brukes for å redusere betennelser

Dette legemidlet kan innvirke på hvor bra de følgende legemidlene virker eller øke deres bivirkninger:

- alfentanil – brukes til smertebehandling under kirurgi og medisinske prosedyrer
- atazanavir – brukes til å behandle hiv-infeksjon/aids
- midazolam – brukes som bedøvelse (anestesi), beroligende eller for å redusere angst
- simvastatin – brukes til å behandle høyt kolesterol
- sirolimus, takrolimus – brukes til å forhindre avvisning av transplantert organ

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **AYVAKYT med mat og drikke**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt under behandling med AYVAKYT.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Unngå å bli gravid under behandling med dette legemidlet, da det kan skade ditt ufødte barn. Legen vil snakke med deg om mulige risikoer ved å AYVAKYT under graviditet.

Legen kan kontrollere om du er gravid før du starter behandlingen med dette legemidlet.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling. Snakk med legen om effektive prevensjonsmetoder som kan passe for deg.

#### Amming

Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om AYVAKYT går over i morsmelk. Du bør ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 2 uker etter den siste dosen. Snakk med lege om den beste måten å gi mat til barnet ditt på i løpet av denne tiden.

#### Fertilitet

AYVAKYT kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn og kvinner. Snakk med lege hvis dette er et problem for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

AYVAKYT kan forårsake symptomer som innvirker på din evne til å konsentrere deg og reagere (se avsnitt 4). AYVAKYT kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner hvis du opplever disse bivirkningene.

### **AYVAKYT inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### **3. Hvordan du bruker AYVAKYT**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### **Hvilken styrke av AYVAKYT du skal bruke**

Den anbefalte dosen av AYVAKYT vil avhenge av din sykdom – se nedenfor.

AYVAKYT er tilgjengelig i tabletter med ulike styrker. Styrkene er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Legen din vil gi deg råd om styrken og antall tabletter som du skal ta:

#### **Behandling av AdvSM**

Den anbefalte dosen er 200 mg oralt én gang daglig.

Dersom du har leverproblemer kan legen gi deg en lavere startdose av AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger kan legen din muligens endre dosen, midlertidig stoppe behandlingen eller avslutte behandlingen permanent. Du må ikke endre dosen eller slutte å ta AYVAKYT uten at legen ber deg om det.

Svelg AYVAKYT-tabletten(e) hele med et glass vann, på tom mage. Ikke spis i minst 2 timer før og minst 1 time etter at du tok AYVAKYT.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose med AYVAKYT, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste dosen ved planlagt tidspunkt.

#### **Dersom du tar for mye AYVAKYT**

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, snakk med lege med én gang. Du kan trenge medisinsk hjelp.

#### **Dersom du har glemt å ta AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dose med AYVAKYT, ta den så snart du husker det, med mindre du skal ta den neste planlagte dosen innen 8 timer. Ta den neste dosen på vanlig tidspunkt. Ikke ta to doser innen 8 timer som erstatning for en glemt dose.

### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Noen bivirkninger kan være alvorlige. Fortell legen umiddelbart hvis du får noen av følgende (se også avsnitt 2):**

- kraftig hodepine, synsproblemer, alvorlig søvnighet, alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

#### **Andre bivirkninger kan være:**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- endret smak
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- diaré
- kvalme, brekninger og oppkast
- endring i hårfarge

- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser lavt nivå av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- hodepine
- svimmelhet
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og ben
- blødning i hjernen
- økt tåreflom
- neseblod
- kortpustethet
- halsbrann
- økt væske i buken
- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- forstoppelse, luft i magen(tarmgass)
- magesmerter
- mage-tarmblødning
- utslett
- hårtap
- smerter
- vektøkning
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- blåmerker
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- væske rundt hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at boksen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av AYVAKYT

- Virkestoffet er avapritinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 50 mg avapritinib.
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «AYVAKYT inneholder natrium»):
  - Tablettkjernen inneholder mikrokrySTALLinsk cellulose, kopovidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
  - Tablettdrasjeringen inneholder talkum, makrogol 3350, poly(vinylalkohol) og titandioksid (E 171).

### Hvordan AYVAKYT ser ut og innholdet i pakningen

AYVAKYT 50 mg filmdrasjerte tabletter er runde, hvite tabletter med en diameter på 6 mm, gravert med «BLU» på den ene siden og «50» på den andre.

AYVAKYT leveres i en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Oppbevar tørkemiddelposen i boksen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

### Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/en> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tabletter** avapritinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT
3. Hvordan du bruker AYVAKYT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot**

##### **Hva AYVAKYT er**

AYVAKYT er et legemiddel som inneholder virkestoffet avapritinib.

##### **Hva AYVAKYT brukes mot**

AYVAKYT brukes hos voksne til å behandle:

- en type kreft i fordøyelseskanalen kalt gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles med kirurgi (ikke-opererbar) eller har spredd seg til andre deler av kroppen (metastatisk) og som har en spesiell mutasjon (D842V) i genet for platederivert vekstfaktorreseptoralfa (PEGFRA) proteinkinase.
- Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med tilhørende hematologisk neoplasme (SM-AHN), eller mastcelleleukemi (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling. Disse er sykdommer der kroppen produserer for mange mastceller, en type hvit blodcelle. Symptomer forårsakes når for mange mastceller kommer inn i ulike organer i kroppen, slik som lever, beinmarg eller milt. Disse mastcellene frigir også stoffer, slik som histaminer som forårsaker ulike generelle symptomer som du kan oppleve, samt skade på involverte organer. ASM, SM-AHN og MCL er kollektivt henvist til avansert systemisk mastocytose (AdvSM).

##### **Hvordan AYVAKYT virker**

AYVAKYT stopper aktiviteten til en gruppe proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos pasienter med AdvSM eller celler som utgjør kreften har vanligvis endringer (mutasjoner) i genene som er involvert i å lage spesifikke kinaser forbundet med veksten og spredningen av disse cellene.

Hvis du har spørsmål om hvordan AYVAKYT virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg, kontakt legen din.

## 2. Hva du må vite før du bruker AYWAKYT

### Bruk ikke AYWAKYT:

- dersom du er allergisk overfor avapritinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker AYWAKYT

- **dersom du har fått en vaskulær aneurisme** (utposning og svakhet i en blodårevegg) eller **blødning i hjernen** det siste året.
- **dersom du har lave blodplattetellinger.**
- **dersom du tar et legemiddel som fortynner blodet for å forhindre blodpropp, slik som warfarin og fenprokumon.**

Vis forsiktighet med dette legemidlet:

- Du kan utvikle symptomer som **kraftig hodepine, synsforstyrrelser, alvorlig søvnighet eller alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Dersom noe av dette oppstår, kontakt lege omgående og stans behandlingen midlertidig. For pasienter med AdvSM vil legen evaluere blodplattetellingene før du starter behandlingen og overvåker disse etter behov i løpet av behandlingen med avapritinib.
- Behandling med dette legemidlet kan føre til en **høyere blødningsfare**. Avapritinib kan forårsake blødninger i fordøyelsessystemet som mage, rektum eller tarm. Hos pasienter med GIST kan avapritinib også forårsake blødning i leveren, samt blødning av svulsten. Snakk med lege dersom du har hatt eller har blødningsproblemer. Før du begynner å ta avapritinib kan legen bestemme at du må ta blodprøver. Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer: blod i avføringen eller svart avføring, magesmerter, hoste/kaster opp blod.
- Du kan også utvikle **hukommelsestap, hukommelsesendringer, eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan noen ganger endre hvordan du tenker og hvordan du husker informasjon. Kontakt lege dersom du opplever disse symptomene eller dersom et familiemedlem, omsorgsperson eller noen som kjenner deg merker at du blir glemsk eller forvirret.
- Under behandling med dette legemidlet må du informere lege omgående **hvis du legger på deg svært raskt, utvikler hevelse i ansiktet eller armer/ben, har pustevansker eller blir kortpustet**. Dette legemidlet kan gjøre at kroppen holder på vann (alvorlig væskeretensjon).
- Avapritinib kan forårsake **avvik i hjerterytmen**. Legen kan utføre tester for å undersøke disse problemene under din behandling med avapritinib. Snakk med lege dersom du føler deg svimmel, svak eller har unormale hjerteslag mens du tar dette legemidlet.
- Du kan få **alvorlige mage- og tarmproblemer (diaré, kvalme og oppkast)**. Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.
- Du kan bli **mer følsom overfor sol** mens du tar dette legemidlet. Det er viktig å dekke hudområder utsatt for sol og bruke solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du bruker avapritinib vil legen be deg om å ta regelmessige blodprøver. Du vil også bli veid regelmessig.

Se avsnitt 4 for mer informasjon.

### Barn og ungdom

AYWAKYT har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og AYWAKYT

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. AYWAKYT kan ha innvirkning på hvordan andre legemidler virker, og noen andre legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

## **Informér legen eller apoteket før du tar AYVAKYT hvis du tar noen av de følgende legemidlene:**

Følgende legemidler kan øke virkningen av avapritinib og kanskje øke bivirkningene:

- boceprevir – brukes til å behandle hepatitt C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – brukes til å behandle alvorlige soppinfeksjoner
- konivaptan – brukes til å behandle lave nivåer av natrium i blod (hyponatremi)

Følgende legemidler kan redusere virkningen av avapritinib:

- rifampicin – brukes til å behandle tuberkulose (TB) og noen andre bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – brukes til å behandle epilepsi
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- bosentan - brukes til å behandle høyt blodtrykk
- efavirenz og etravirin – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- modafinil – brukes til å behandle søvnforstyrrelser
- dabrafenib – brukes til å behandle visse kreftformer
- nafcillin – brukes til å behandle visse bakterieinfeksjoner
- deksametason – brukes for å redusere betennelser

Dette legemidlet kan innvirke på hvor bra de følgende legemidler virker eller øke deres bivirkninger:

- alfentanil – brukes til smertebehandling under kirurgi og medisinske prosedyrer
- atazanavir – brukes til å behandle hiv-infeksjon/aids
- midazolam – brukes som bedøvelse (anestesi), beroligende eller for å redusere angst
- simvastatin – brukes til å behandle høyt kolesterol
- sirolimus, takrolimus – brukes til å forhindre avvisning av transplantert organ

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **AYVAKYT med mat og drikke**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt under behandling med AYVAKYT.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Unngå å bli gravid under behandling med dette legemidlet, da det kan skade ditt ufødte barn. Legen vil snakke med deg om mulige risikoer ved å AYVAKYT under graviditet.

Legen kan kontrollere om du er gravid før du starter behandlingen med dette legemidlet.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling. Snakk med legen om effektive prevensjonsmetoder som kan passe for deg.

#### Amming

Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om AYVAKYT går over i morsmelk. Du bør ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 2 uker etter den siste dosen. Snakk med lege om den beste måten å gi mat til barnet ditt på i løpet av denne tiden.

### Fertilitet

AYVAKYT kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn og kvinner. Snakk med lege hvis dette er et problem for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

AYVAKYT kan forårsake symptomer som innvirker på din evne til å konsentrere deg og reagere (se avsnitt 4). AYVAKYT kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner hvis du opplever disse bivirkningene.

### **AYVAKYT inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker AYVAKYT**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvilken styrke av AYVAKYT du skal bruke**

Den anbefalte dosen av AYVAKYT vil avhenge av din sykdom – se nedenfor.

AYVAKYT er tilgjengelig i tabletter med ulike styrker. Styrkene er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Legen din vil gi deg råd om styrken og antall tabletter som du skal ta:

### **Behandling av GIST**

Den anbefalte dosen er 300 mg oralt én gang daglig.

### **Behandling av AdvSM**

Den anbefalte dosen er 200 mg oralt én gang daglig.

Dersom du har leverproblemer kan legen gi deg en lavere startdose av AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger kan legen din muligens endre dosen, midlertidig stoppe behandlingen eller avslutte behandlingen permanent. Du må ikke endre dosen eller slutte å ta AYVAKYT uten at legen ber deg om det.

Svelg AYVAKYT-tabletten(e) hele med et glass vann, på tom mage. Ikke spis i minst 2 timer før og minst 1 time etter at du tok AYVAKYT.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose med AYVAKYT, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste dosen ved planlagt tidspunkt.

### **Dersom du tar for mye AYVAKYT**

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, snakk med lege med én gang. Du kan trenge medisinsk hjelp.

### **Dersom du har glemt å ta AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dose med AYVAKYT, ta den så snart du husker det, med mindre du skal ta den neste planlagte dosen innen 8 timer. Ta den neste dosen på vanlig tidspunkt.

Ikke ta to doser innen 8 timer som erstatning for en glemt dose.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Noen bivirkninger kan være alvorlige. Fortell legen umiddelbart hvis du får noen av følgende (se også avsnitt 2):**

- kraftig hodepine, synsproblemer, alvorlig søvnighet, alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

##### **Andre bivirkninger hos pasienter med GIST kan være:**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhet
- endret smak
- økt tåreflom
- magesmerter
- kvalme, brekninger og oppkast
- diaré
- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- halsbrann
- endring i hårfarge
- utslett
- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- røde, eller smertefulle øyne, uklart syn
- dehydrering
- lavt albuminnivå i blod
- depresjon
- angst
- problemer med å sovne (søvnløshet)
- blødning i hjernen
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og ben
- føle seg svak eller uvanlig søvnig
- taleforstyrrelse eller grov stemme
- bevegelsesforstyrrelse
- hodepine
- skjelving
- blødning på øyet
- økt lysfølsomhet
- økt blodtrykk
- kortpustethet
- tett nese
- hoste, inkludert slimhoste
- mage-tarmblødning
- økt væske i buken
- forstoppelse, luft i magen (tarmgass)
- svelgeproblemer
- smertefull munn, lepper eller tunge, trøske

- økt spyttutskillelse
- rød eller kløende hud
- misfarging av hud
- hårtap
- smerter
- muskelspasma
- blod i urinen
- feber eller følelse av generelt ubehag
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- vektøkning eller -tap
- blodprøver som viser lavt nivå av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser endrede mengder av blodmineraler
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon
- blodprøver som viser økt nedbryting av muskel

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- blødning i svulsten
- væske rundt hjertet
- blødning i leveren

**Andre bivirkninger hos pasienter med AdvSM kan være:**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- endret smak
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- diaré
- kvalme, brekninger og oppkast
- endring av hårfarge
- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser lavt nivå av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- hodepine
- svimmelhet
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og ben
- blødning i hjernen
- økt tåreflom
- neseblod
- kortpustethet
- halsbrann
- økt væske i buken
- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- forstoppelse, luft i magen (tarmgass)
- magesmerter
- mage-tarmblødning
- utslett
- hårtap
- smerter
- vektøkning
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- blåmerker
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- væske rundt hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at boksen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av AYVAKYT**

- Virkestoffet er avapritinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg avapritinib.
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «AYVAKYT inneholder natrium»):
  - Tablettkjernen inneholder mikrokrystallinsk cellulose, kopovidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
  - Tablettdrasjeringen inneholder talkum, makrogol 3350, poly(vinylalkohol) og titandioksid (E 171).
  - Trykkfargen inneholder skjellakkglasering 45 % (20 % esterifisert i etanol), briljantblå FCF (E 133), titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172) og propylenglykol.

### **Hvordan AYVAKYT ser ut og innholdet i pakningen**

AYVAKYT 100 mg filmdrasjerte tabletter er runde, hvite tabletter med en diameter på 9 mm, trykt med blått blekk «BLU» på den ene siden og «100» på den andre.

AYVAKYT leveres i en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Oppbevar tørkemiddelposen i boksen.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká**

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Swixx Biopharma S.M.S.A.

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)

Τηλ: +30 214 444 9670

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/en> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tabletter** avapritinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

#### **Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT
3. Hvordan du bruker AYVAKYT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot**

##### **Hva AYVAKYT er**

AYVAKYT er et legemiddel som inneholder virkestoffet avapritinib.

##### **Hva AYVAKYT brukes mot**

AYVAKYT brukes hos voksne til å behandle:

- en type kreft i fordøyelseskanalen kalt gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles med kirurgi (ikke-opererbar) eller har spredd seg til andre deler av kroppen (metastatisk) og som har en spesiell mutasjon (D842V) i genet for platederivert vekstfaktorreseptoralfa (PEGFRA) proteinkinase.
- Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med tilhørende hematologisk neoplasme (SM-AHN), eller mastocytose (MCL), etter minst én tidligere systemisk behandling. Disse er sykdommer der kroppen produserer for mange mastceller, en type hvit blodcelle. Symptomer forårsakes når for mange mastceller kommer inn i ulike organer i kroppen, slik som lever, beinmarg eller milt. Disse mastcellene frigir også stoffer, slik som histaminer som forårsaker ulike generelle symptomer som du kan oppleve, samt skade på involverte organer. ASM, SM-AHN og MCL er kollektivt henvist til avansert systemisk mastocytose (AdvSM).

##### **Hvordan AYVAKYT virker**

AYVAKYT stopper aktiviteten til en gruppe proteiner i kroppen som heter kinaser. Mastceller hos pasienter med AdvSM eller celler som utgjør kreften har vanligvis endringer (mutasjoner) i genene som er involvert i å lage spesifikke kinaser forbundet med veksten og spredningen av disse cellene.

Hvis du har spørsmål om hvordan AYVAKYT virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg, kontakt legen din.

## 2. Hva du må vite før du bruker AYWAKYT

### Bruk ikke AYWAKYT:

- dersom du er allergisk overfor avapritinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker AYWAKYT

- **dersom du har fått en vaskulær aneurisme** (utposning og svakhet i en blodårevegg) eller **blødning i hjernen** det siste året.
- **hvis du har lave blodplattetellinger.**
- **dersom du tar et legemiddel som fortynner blodet for å forhindre blodpropp, slik som warfarin og fenprokumon.**

Vis forsiktighet med dette legemidlet:

- Du kan utvikle symptomer som **kraftig hodepine, synsforstyrrelser, alvorlig søvnighet eller alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Dersom noe av dette oppstår, kontakt lege omgående og stans behandlingen midlertidig. For pasienter med AdvSM vil legen evaluere blodplattetellingene før du starter behandlingen og overvåker disse etter behov i løpet av behandlingen med avapritinib.
- Behandling med dette legemidlet kan føre til en **høyere blødningsfare**. Avapritinib kan forårsake blødninger i fordøyelsessystemet som mage, rektum eller tarm. Hos pasienter med GIST kan avapritinib også forårsake blødning i leveren, samt blødning av svulsten. Snakk med lege dersom du har hatt eller har blødningsproblemer. Før du begynner å ta avapritinib, kan legen bestemme at du må ta blodprøver. Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer: blod i avføringen eller svart avføring, magesmerter, hoste/kaster opp blod.
- Du kan også utvikle **hukommelsestap, hukommelsesendringer, eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan noen ganger endre hvordan du tenker og hvordan du husker informasjon. Kontakt lege dersom du opplever disse symptomene eller dersom et familiemedlem, omsorgsperson eller noen som kjenner deg merker at du blir glemsk eller forvirret.
- Under behandling med dette legemidlet må du informere lege omgående **hvis du legger på deg svært raskt, utvikler hevelse i ansiktet eller armer/ben, har pustevansker eller blir kortpustet**. Dette legemidlet kan gjøre at kroppen holder på vann (alvorlig væskeretensjon).
- Avapritinib kan forårsake **avvik i hjerterytmen**. Legen kan utføre tester for å undersøke disse problemene under din behandling med AYWAKYT. Snakk med lege dersom du føler deg svimmel, svak eller har unormale hjerteslag mens du tar dette legemidlet.
- Du kan få **alvorlige mage- og tarmproblemer (diaré, kvalme og oppkast)**. Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.
- Du kan bli **mer følsom overfor sol** mens du tar dette legemidlet. Det er viktig å dekke hudområder utsatt for sol og bruke solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du bruker Avapritinib vil legen be deg om å ta regelmessige blodprøver. Du vil også bli veid regelmessig.

Se avsnitt 4 for mer informasjon.

### Barn og ungdom

AYWAKYT har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og AYWAKYT

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. AYWAKYT kan ha innvirkning på hvordan andre legemidler virker, og noen andre legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

## **Informer legen eller apoteket før du tar AYVAKYT hvis du tar noen av de følgende legemidlene:**

Følgende legemidler kan øke virkningen av avapritinib og kanskje øke bivirkningene:

- boceprevir – brukes til å behandle hepatitt C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – brukes til å behandle alvorlige soppinfeksjoner
- konivaptan – brukes til å behandle lave nivåer av natrium i blod (hyponatremi)

Følgende legemidler kan redusere virkningen av avapritinib:

- rifampicin – brukes til å behandle tuberkulose (TB) og noen andre bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – brukes til å behandle epilepsi
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- bosentan - brukes til å behandle høyt blodtrykk
- efavirenz og etravirin – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- modafinil – brukes til å behandle søvnforstyrrelser
- dabrafenib – brukes til å behandle visse kreftformer
- nafcillin – brukes til å behandle visse bakterieinfeksjoner
- deksametason – brukes for å redusere betennelser

Dette legemidlet kan innvirke på hvor bra de følgende legemidler virker eller øke deres bivirkninger:

- alfentanil – brukes til smertebehandling under kirurgi og medisinske prosedyrer
- atazanavir – brukes til å behandle hiv-infeksjon/aids
- midazolam – brukes som bedøvelse (anestesi), beroligende eller for å redusere angst
- simvastatin – brukes til å behandle høyt kolesterol
- sirolimus, takrolimus – brukes til å forhindre avvisning av transplantert organ

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **AYVAKYT med mat og drikke**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt under behandling med AYVAKYT.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Unngå å bli gravid under behandling med dette legemidlet, da det kan skade ditt ufødte barn. Legen vil snakke med deg om mulige risikoer ved å AYVAKYT under graviditet.

Legen kan kontrollere om du er gravid før du starter behandlingen med dette legemidlet.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling. Snakk med legen om effektive prevensjonsmetoder som kan passe for deg.

#### Amming

Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om AYVAKYT går over i morsmelk. Du bør ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 2 uker etter den siste dosen. Snakk med lege om den beste måten å gi mat til barnet ditt på i løpet av denne tiden.

### Fertilitet

AYVAKYT kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn og kvinner. Snakk med lege hvis dette er et problem for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

AYVAKYT kan forårsake symptomer som innvirker på din evne til å konsentrere deg og reagere (se avsnitt 4). AYVAKYT kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner hvis du opplever disse bivirkningene.

### **AYVAKYT inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan du bruker AYVAKYT**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

### **Hvilken styrke av AYVAKYT du skal bruke**

Den anbefalte dosen av AYVAKYT vil avhenge av din sykdom – se nedenfor.

AYVAKYT er tilgjengelig i tabletter med ulike styrker. Styrkene er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Legen din vil gi deg råd om styrken og antall tabletter som du skal ta:

### **Behandling av GIST**

Den anbefalte dosen er 300 mg oralt én gang daglig.

### **Behandling av AdvSM**

Den anbefalte dosen er 200 mg oralt én gang daglig.

Dersom du har leverproblemer kan legen gi deg en lavere startdose av AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger kan legen din muligens endre dosen, midlertidig stoppe behandlingen eller avslutte behandlingen permanent. Du må ikke endre dosen eller slutte å ta AYVAKYT uten at legen ber deg om det.

Svelg AYVAKYT-tabletten(e) hele med et glass vann, på tom mage. Ikke spis i minst 2 timer før og minst 1 time etter at du tok AYVAKYT.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose med AYVAKYT, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste dosen ved planlagt tidspunkt.

### **Dersom du tar for mye AYVAKYT**

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, snakk med lege med én gang. Du kan trenge medisinsk hjelp.

### **Dersom du har glemt å ta AYVAKYT**

Hvis du glemmer en dose med AYVAKYT, ta den så snart du husker det, med mindre du skal ta den neste planlagte dosen innen 8 timer. Ta den neste dosen på vanlig tidspunkt.

Ikke ta to doser innen 8 timer som erstatning for en glemt dose.



#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

##### **Mest alvorlige bivirkninger**

**Noen bivirkninger kan være alvorlige. Fortell legen umiddelbart hvis du får noen av følgende (se også avsnitt 2):**

- kraftig hodepine, synsproblemer, alvorlig søvnighet, alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

##### **Andre bivirkninger hos pasienter med GIST kan være:**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhet
- endret smak
- økt tåreflom
- magesmerter
- kvalme, brekninger og oppkast
- diaré
- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- halsbrann
- endring i hårfarge
- utslett
- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- røde, eller smertefulle øyne, uklart syn
- dehydrering
- lavt albuminnivå i blod
- depresjon
- angst
- problemer med å sovne (søvnløshet)
- blødning i hjernen
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og ben
- føle seg svak eller uvanlig søvnig
- taleforstyrrelse eller grov stemme
- bevegelsesforstyrrelse
- hodepine
- skjelving
- blødning på øyet
- økt lysfølsomhet
- økt blodtrykk
- kortpustethet
- tett nese
- hoste, inkludert slimhoste
- mage-tarmblødning
- økt væske i buken
- forstoppelse, luft i magen (tarmgass)
- svelgeproblemer
- smertefull munn, lepper eller tunge, trøske

- økt spyttutskillelse
- rød eller kløende hud
- misfarging av hud
- hårtap
- smerter
- muskelspasma
- blod i urinen
- feber eller følelse av generelt ubehag
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- vektøkning eller -tap
- blodprøver som viser lavt nivå av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser endrede mengder av blodmineraler
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon
- blodprøver som viser økt nedbryting av muskel

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- blødning i svulsten
- væske rundt hjertet
- blødning i leveren

**Andre bivirkninger hos pasienter med AdvSM kan være:**

**Svært vanlige** (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- endret smak
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- diaré
- kvalme, brekninger og oppkast
- endring av hårfarge
- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser lavt nivå av av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- hodepine
- svimmelhet
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og ben
- blødning i hjernen
- økt tåreflom
- neseblod
- kortpustethet
- halsbrann
- økt væske i buken
- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- forstoppelse, luft i magen (tarmgass)
- magesmerter
- mage-tarmblødning
- utslett
- hårtap
- smerter
- vektøkning
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- blåmerker
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- væske rundt hjertet
- rød eller kløende hud
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at boksen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av AYVAKYT**

- Virkestoffet er avapritinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg avapritinib.
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «AYVAKYT inneholder natrium»):
  - Tablettkjernen inneholder mikrokrystallinsk cellulose, kopovidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
  - Tablettdrasjeringen inneholder talkum, makrogol 3350, poly(vinylalkohol) og titandioksid (E 171).
  - Trykkfargen inneholder skjellakkglasering 45 % (20 % esterifisert i etanol), briljantblå FCF (E 133), titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172) og propylenglykol.

### **Hvordan AYVAKYT ser ut og innholdet i pakningen**

AYVAKYT 200 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, hvite tabletter med en lengde på 16 mm og bredde på 8 mm, trykt med blått blekk «BLU» på den ene siden og «200» på den andre.

AYVAKYT leveres i en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Oppbevar tørkemiddelposen i boksen.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien, България, Česká**

**Ελλάδα, Κύπρος**  
Swixx Biopharma S.M.S.A.

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)

Τηλ: +30 214 444 9670

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)

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/en> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tabletter** avapritinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking, for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde om enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT
3. Hvordan du bruker AYVAKYT
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva AYVAKYT er og hva det brukes mot**

##### **Hva AYVAKYT er**

AYVAKYT er et legemiddel som inneholder virkestoffet avapritinib.

##### **Hva AYVAKYT brukes mot**

AYVAKYT brukes hos voksne til å behandle voksne med en type kreft i fordøyelseskanalen kalt gastrointestinal stromal tumor (GIST), når den ikke kan behandles med kirurgi (ikke-opererbar) eller har spredd seg til andre deler av kroppen (metastatisk) og som har en spesiell mutasjon (D842V) i genet for platederivert vekstfaktorreseptoralfa (PEGFRA) proteinkinase.

##### **Hvordan AYVAKYT virker**

AYVAKYT stopper aktiviteten til en gruppe proteiner i kroppen som heter kinaser. Celler som utgjør kreften har vanligvis endringer (mutasjoner) i genene som er involvert i å lage spesifikke kinaser forbundet med veksten og spredningen av disse cellene.

Hvis du har spørsmål om hvordan AYVAKYT virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg, kontakt legen din.

#### **2. Hva du må vite før du bruker AYVAKYT**

##### **Bruk ikke AYVAKYT:**

- dersom du er allergisk overfor avapritinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker AYWAKYT.

- **dersom du har fått en vaskulær aneurisme** (utposning og svakhet i en blodårevegg) eller **blødning i hjernen** det siste året.
- **dersom du tar et legemiddel som fortynner blodet for å forhindre blodpropp, slik som warfarin og fenprokumon.**

Vis forsiktighet med dette legemidlet:

- Du kan utvikle symptomer som **kraftig hodepine, synsforstyrrelser, alvorlig søvnighet, eller alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)**. Dersom noe av dette oppstår, kontakt lege omgående og stans behandlingen midlertidig.
- Behandling med dette legemidlet kan føre til en **høyere blødningsfare**. Avapritinib kan forårsake blødninger i fordøyelsessystemet som mage, rektum eller tarm. Hos pasienter med GIST kan avapritinib også forårsake blødning ileveren, samt blødning av svulsten. Snakk med lege dersom du har hatt eller har blødningsproblemer. Før du begynner å ta avapritinib, kan legen bestemme at du må ta blodprøver. Søk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av følgende symptomer: blod i avføringen eller svart avføring, magesmerter, hoste/kaster opp blod.
- Du kan også utvikle **hukommelsestap, hukommelsesendringer, eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)**. Avapritinib kan noen ganger endre hvordan du tenker og hvordan du husker informasjon. Kontakt lege dersom du opplever disse symptomene eller dersom et familiemedlem, omsorgsperson eller noen som kjenner deg merker at du blir glemsk eller forvirret.
- Under behandling med dette legemidlet må du informere lege omgående **hvis du legger på deg svært raskt, utvikler hevelse i ansiktet eller armer/ben, har pustevansker eller blir kortpustet**. Dette legemidlet kan gjøre at kroppen holder på vann (alvorlig væskeretensjon).
- Avapritinib kan forårsake **avvik i hjerterytmen**. Legen kan utføre tester for å undersøke disse problemene under din behandling med avapritinib. Snakk med lege dersom du føler deg svimmel, svak eller har unormale hjerteslag mens du tar dette legemidlet.
- Du kan få **alvorlige mage- og tarmproblemer (diaré, kvalme og oppkast)**. Søk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du opplever disse symptomene.
- Du kan bli **mer følsom overfor sol** mens du tar dette legemidlet. Det er viktig å dekke hudområder utsatt for sol og bruke solkrem med høy solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Mens du bruker avapritinib vil legen be deg om å ta regelmessige blodprøver. Du vil også bli veid regelmessig.

Se avsnitt 4 for mer informasjon.

### Barn og ungdom

AYWAKYT har ikke blitt undersøkt hos barn og ungdom under 18 år. Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år.

### Andre legemidler og AYWAKYT

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. AYWAKYT kan ha innvirkning på hvordan andre legemidler virker, og noen andre legemidler kan påvirke hvordan dette legemidlet virker.

### Informér legen eller apoteket før du tar AYWAKYT hvis du tar noen av de følgende legemidlene:

Følgende legemidler kan øke virkningen av avapritinib og kanskje øke bivirkningene:

- boceprevir – brukes til å behandle hepatitt C
- kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- klaritromycin, erytromycin, telitromycin – brukes til å behandle bakterieinfeksjoner
- itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, vorikonazol – brukes til å behandle alvorlige soppiinfeksjoner

- konivaptan – brukes til å behandle lave nivåer av natrium i blod (hyponatremi)

Følgende legemidler kan redusere virkningen av avapritinib:

- rifampicin – brukes til å behandle tuberkulose (TB) og noen andre bakterieinfeksjoner
- karbamazepin, fenytoin, fosfenytoin, primidon, fenobarbital – brukes til å behandle epilepsi
- johannesurt (*Hypericum perforatum*) – et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- bosentan - brukes til å behandle høyt blodtrykk
- efavirenz og etravirin – brukes til å behandle hiv-infeksjoner/aids
- modafinil – brukes til å behandle søvnforstyrrelser
- dabrafenib – brukes til å behandle visse kreftformer
- nafcillin – brukes til å behandle visse bakterieinfeksjoner
- deksametason – brukes for å redusere betennelser

Dette legemidlet kan innvirke på hvor bra de følgende legemidler virker eller øke deres bivirkninger:

- alfentanil – brukes til smertebehandling under kirurgi og medisinske prosedyrer
- atazanavir – brukes til å behandle hiv-infeksjon/aids
- midazolam – brukes som bedøvelse (anestesi), beroligende eller for å redusere angst
- simvastatin – brukes til å behandle høyt kolesterol
- sirolimus, takrolimus – brukes til å forhindre avvisning av transplantert organ

Snakk med lege eller apotek før du tar noen form for legemiddel.

### **AYVAKYT med mat og drikke**

Du bør ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt under behandling med AYVAKYT.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

#### Graviditet

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke helt nødvendig. Unngå å bli gravid under behandling med dette legemidlet, da det kan skade ditt ufødte barn. Legen vil snakke med deg om mulige risikoer ved å AYVAKYT under graviditet.

Legen kan kontrollere om du er gravid før du starter behandlingen med dette legemidlet.

Kvinner som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 6 uker etter avsluttet behandling. Menn med kvinnelige partnere som kan bli gravide, skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 2 uker etter avsluttet behandling. Snakk med legen om effektive prevensjonsmetoder som kan passe for deg.

#### Amming bivirkninger

Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Det er ikke kjent om AYVAKYT går over i morsmelk. Du bør ikke amme under behandling med dette legemidlet og i minst 2 uker etter den siste dosen. Snakk med lege om den beste måten å gi mat til barnet ditt på i løpet av denne tiden.

#### Fertilitet

AYVAKYT kan forårsake fertilitetsproblemer hos menn og kvinner. Snakk med lege hvis dette er et problem for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

AYVAKYT kan forårsake symptomer som innvirker på din evne til å konsentrere deg og reagere (se avsnitt 4). AYVAKYT kan derfor påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Vær ekstra forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner hvis du opplever disse bivirkningene.

### **AYVAKYT inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### 3. Hvordan du bruker AYVAKYT

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### Hvilken styrke av AYVAKYT du skal bruke

Den anbefalte dosen av AYVAKYT vil avhenge av din sykdom – se nedenfor.

AYVAKYT er tilgjengelig i tabletter med ulike styrker. Styrkene er 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg og 300 mg. Legen din vil gi deg råd om styrken og antall tabletter som du skal ta:

#### Behandling av GIST

Den anbefalte dosen er 300 mg én gang daglig.

Dersom du har leverproblemer kan legen gi deg en lavere startdose av AYVAKYT.

Hvis du får bivirkninger kan legen din muligens endre dosen, midlertidig stoppe behandlingen eller avslutte behandlingen permanent. Du må ikke endre dosen eller slutte å ta AYVAKYT uten at legen ber deg om det.

Svelg AYVAKYT-tabletten(e) hele med et glass vann, på tom mage. Ikke spis i minst 2 timer før og minst 1 time etter at du tok AYVAKYT.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose med AYVAKYT, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta den neste dosen ved planlagt tidspunkt.

#### Dersom du tar for mye AYVAKYT

Hvis du ved et uhell tar for mange tabletter, snakk med lege med én gang. Du kan trenge medisinsk hjelp.

#### Dersom du har glemt å ta AYVAKYT

Hvis du glemmer en dose med AYVAKYT, ta den så snart du husker det, med mindre du skal ta den neste planlagte dosen innen 8 timer. Ta den neste dosen på vanlig tidspunkt.

Ikke ta to doser innen 8 timer som erstatning for en glemt dose.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

#### Mest alvorlige bivirkninger

Noen bivirkninger kan være alvorlige. Fortell legen umiddelbart hvis du får noen av følgende (se også avsnitt 2):

- kraftig hodepine, synsproblemer, alvorlig søvnighet, alvorlig svakhet på den ene siden av kroppen (tegn på blødning i hjernen)
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (tegn på en kognitiv effekt)

#### Andre bivirkninger kan være:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer):

- nedsatt appetitt
- hukommelsestap, endringer i hukommelse eller forvirring (kognitive effekter)
- svimmelhet
- endret smak
- økt tåreflom
- magesmerter
- kvalme, brekninger og oppkast
- diaré



- tørrhet som påvirker øyne, lepper, munn og hud
- halsbrann
- endring i hårfarge
- utslett
- hevelse (f.eks. fot, ankel, ansikt, øyne, ledd)
- trøtthet (fatigue)
- blodprøver som viser redusert antall røde blodceller (anemi) og hvite blodceller
- blodprøver som viser økt belastning på lever og høye nivåer av bilirubin, et stoff som produseres av leveren

**Vanlige** (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- røde, eller smertefulle øyne, uklart syn
- dehydrering
- lavt albuminnivå i blod
- depresjon
- angst
- problemer med å sovne (søvnløshet)
- blødning i hjernen
- redusert følelse, nummenhet, prikking eller økt følsomhet overfor smerter i armer og ben
- føle seg svak eller uvanlig søvnig
- taleforstyrrelse eller grov stemme
- bevegelsesforstyrrelse
- hodepine
- skjelving
- blødning på øyet
- økt lysfølsomhet
- økt blodtrykk
- kortpustethet
- tett nese
- hoste, inkludert slimhoste
- mage-tarmblødning
- økt væske i buken
- forstoppelse, luft i magen (tarmgass)
- svelgeproblemer
- smertefull munn, lepper eller tunge, trøske
- økt spyttutskillelse
- rød eller kløende hud
- misfarging av hud
- hårtap
- smerter
- muskelspasmer
- blod i urinen
- feber eller følelse av generelt ubehag
- endringer i den elektriske aktiviteten i hjertet
- vektøkning eller -tap
- blodprøver som viser lavt nivå av blodplater, ofte forbundet med blåmerker eller blødning
- blodprøver som viser endrede mengder av blodmineraler
- blodprøver som viser nedsatt nyrefunksjon
- blodprøver som viser økt nedbryting av muskel

**Mindre vanlig** (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- blødning i svulsten
- væske rundt hjertet
- blødning i leveren

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer AYVAKYT

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at boksen er skadet eller viser tegn på manipulering.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av AYVAKYT

- Virkestoffet er avapritinib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg avapritinib.
- Andre innholdsstoffer er (se avsnitt 2 «AYVAKYT inneholder natrium»):
  - Tablettkjernen inneholder mikrokrystallinsk cellulose, kopovidon, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat.
  - Tablettdrasjeringen inneholder talkum, makrogol 3350, poly(vinylalkohol) og titandioksid (E 171).
  - Trykkfargen inneholder skjellakkglasering 45 % (20 % esterifisert i etanol), briljantblå FCF (E 133), titandioksid (E 171), svart jernoksid (E 172) og propylenglykol.

### Hvordan AYVAKYT ser ut og innholdet i pakningen

AYVAKYT 300 mg filmdrasjerte tabletter er ovale, hvite tabletter 18 mm i lengde og 9 mm i bredde, trykt med blått blekk «BLU» på den ene siden og «300» på den andre.

AYVAKYT leveres i en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én boks.

Oppbevar tørkemiddelposen i boksen.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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)

#### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

#### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/en> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).