SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

AYVAKYT®, 25 mg, film tablete
AYVAKYT®, 50 mg, film tablete
AYVAKYT®, 100 mg, film tablete
AYVAKYT®, 200 mg, film tablete
AYVAKYT®, 300 mg, film tablete

INN: avapritinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AYVAKYT, 25 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 25 mg avapritiniba.

AYVAKYT, 50 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 50 mg avapritiniba.

AYVAKYT, 100 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 100 mg avapritiniba.

AYVAKYT, 200 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 200 mg avapritiniba.

AYVAKYT, 300 mg, film tablete
Jedna film tableta sadrži 300 mg avapritiniba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

AYVAKYT, 25 mg, film tablete
Okrugla, bela film tableta prečnika 5 mm, sa utisnutim tekstom „BLU” na jednoj strani i „25” na drugoj strani.

AYVAKYT, 50 mg, film tablete
Okrugla, bela film tableta prečnika 6 mm sa utisnutim tekstom „BLU” na jednoj strani i „50” na drugoj strani.

AYVAKYT, 100 mg, film tablete
Okrugla, bela film tableta prečnika 9 mm, sa oznakom „BLU” na jednoj strani i „100” na drugoj strani, odštampano plavim mastilom.

AYVAKYT, 200 mg, film tablete
Ovalna, bela film tableta dužine 16 mm i širine 8 mm, sa oznakom „BLU" na jednoj strani i „200" na drugoj strani, odštampano plavim mastilom.

AYVAKYT, 300 mg, film tablete
Ovalna, bela film tableta dužine 18 mm i širine 9 mm, sa oznakom „BLU" na jednoj strani i „300" na drugoj strani, odštampano plavim mastilom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Neoperabilni ili metastatski gastrointestinalni stromalni tumor (engl. *gastrointestinal stromal tumour,* GIST).
Lek AYVAKYT je indikovan kao monoterapija u lečenju odraslih pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) sa mutacijom D842V alfa receptora za faktor rasta poreklom iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor alpha*, PDGFRA).

Uznapredovala sistemska mastocitoza (engl. *advanced systemic mastocytosis*, AdvSM)
Lek AYVAKYT je indikovan kao monoterapija u lečenju odraslih pacijenata s agresivnom sistemskom mastocitozom (engl. *aggressive systemic mastocytosis*, ASM), sistemskom mastocitozom s pridruženom hematološkom neoplazmom (engl. *systemic mastocytosis with an associated haematological neoplasm,* SM-AHN) ili leukemijom mastocita (engl. *mast cell leukemia,* MCL), nakon najmanje jedne sistemske terapije.

Indolentna sistemska mastocitoza (engl. *indolent systemic mastocytosis,* ISM)
Lek AYVAKYT je indikovan za lečenje odraslih pacijenata sa indolentnom sistemskom mastocitozom (ISM) sa umerenim do teškim simptomima koji nisu adekvatno kontrolisani simptomatskim lečenjem (videti odeljak 5.1).

4.2 Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar sa iskustvom u dijagnostici i lečenju stanja za koje je indikovana primena avapritiniba (videti odeljak 4.1).

Doziranje
Neoperabilni ili metastatski GIST

Za GIST, preporučena početna doza avapritiniba je 300 mg oralno jednom dnevno, na prazan stomak (videti „Način primene"). Lečenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Izbor pacijenata za lečenje neoperabilnog ili metastatskog GIST s mutacijom D842V PDGFRA treba da se zasniva na validiranoj metodi ispitivanja.

Treba izbegavati istovremenu primenu avapritiniba sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A. Ako se istovremena primena s umerenim inhibitorom CYP3A ne može izbeći, početna doza avapritiniba mora se smanjiti sa 300 mg na 100 mg oralno jednom dnevno (videti odeljak 4.5).

Uznapredovala sistemska mastocitoza

Za AdvSM, preporučena početna doza avapritiniba je 200 mg oralno jednom dnevno, na prazan stomak (videti „Način primene"). Ova doza od 200 mg jednom dnevno ujedno je i maksimalna preporučena doza koju pacijenti s AdvSM ne smeju da prekorače. Lečenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Lečenje avapritinibom ne preporučuje se pacijentima s brojem trombocita < 50 x 10^9/l (videti Tabelu 2 i odeljak 4.4).

Treba izbegavati istovremenu primenu avapritiniba sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A. Ako se istovremena primena s umerenim inhibitorom CYP3A ne može izbeći, početna doza avapritiniba mora se smanjiti sa 200 mg na 50 mg oralno jednom dnevno (videti odeljak 4.5).

Indolentna sistemska mastocitoza

Za ISM, preporučena doza avapritiniba je 25 mg oralno jednom dnevno, na prazan stomak (videti „Način primene"). Ova doza od 25 mg jednom dnevno je takođe maksimalna preporučena doza koja se ne sme prekoračiti kod pacijenata sa ISM. Lečenje ISM treba da se nastavi sve dok ne dođe do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Mora se izbegavati istovremena upotreba avapritiniba sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A (videti odeljak 4.5).

Prilagođavanje doze zbog neželjenih reakcija

Bez obzira na indikaciju može se razmotriti prekid lečenja sa ili bez smanjenja doze za kontrolu neželjenih reakcija i to na osnovu njihove težine i kliničke slike.

Dozu treba prilagoditi kako je preporučeno, na osnovu bezbednosti i podnošljivosti.

Smanjenja ili prilagođavanja doze zbog neželjenih reakcija se preporučuje pacijentima sa GIST, AdvSM ili ISM i navedeni su u tabelama 1 i 2.

Tabela 1. Preporučena smanjenja doze leka AYVAKYT zbog neželjenih reakcija

Smanjenje doze	**GIST (početna doza 300 mg)**	**AdvSM (početna doza 200 mg)**	**ISM (početna doza 25mg) ***
Prvo	200 mg jednom dnevno	100 mg jednom dnevno	25 mg jednom svakog drugog dana
Drugo	100 mg jednom dnevno	50 mg jednom dnevno	-
Treće	-	25 mg jednom dnevno	-

* pacijenti sa ISM kojima je potrebno smanjenje doze ispod 25 mg, jednom svakog drugog dana, moraju prekinuti terapiju.

Tabela 2. Preporučena prilagođavanja doze leka AYVAKYT zbog neželjenih reakcija

Neželjena reakcija	**Težina***	**Prilagođavanje doze**
Pacijenti sa GIST, AdvSM ili ISM		
Intrakranijalno krvarenje (videti odeljak 4.4)	Svi gradusi	Trajno prekinite lečenje lekom AYVAKYT.
Dejstva na kognitivne funkcije** (videti odeljak 4.4)	Gradus 1	Nastavite s istom dozom, smanjite dozu ili prekinite lečenje do poboljšanja na početno stanje ili povlačenja. Nastavite s istom dozom ili sa smanjenom dozom.
	Gradus 2 ili Gradus 3	Prekinite lečenje do poboljšanja na početno stanje, Gradus 1, ili povlačenja. Nastavite sa istom dozom ili sa smanjenom dozom.
	Gradus 4	Trajno prekinite lečenje lekom AYVAKYT.
Ostale neželjene reakcije	Gradus 3 ili Gradus 4	Prekinite lečenje do Gradusa 2

(videti takođe odeljak 4.4 i odeljak 4.8)		ili nižeg. Nastavite s istom dozom ili sa smanjenom dozom, ako je to opravdano.
Pacijenti sa AdvSM		
Trombocitopenija (videti odeljak 4.4)	Manje od 50 x 10^9/L	Prekinite doziranje dok broj trombocita ne bude ≥ 50 x 10^9/L, a zatim nastavite lečenje smanjenom dozom (videti Tabelu 1). Ako se broj trombocita ne poveća iznad 50 x 10^9/L, treba razmotriti potporu trombocitima.

***** Težina neželjenih reakcija procenjuje se prema verziji 4.03 i 5.0 zajedničkih terminoloških kriterijuma za neželjene reakcije (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute*, NCI)
****** Neželjene reakcije sa uticajem na aktivnosti svakodnevnog života (engl. *Activities of Daily Living,* ADLs) za neželjene reakcije Gradusa 2 ili višeg

Propuštene doze

Ako propusti dozu avapritiniba, pacijent treba da nadoknadi propuštenu dozu, osim ako je sledeća doza prema rasporedu za manje od 8 sati (videti „Način primene"). Ako pacijent ne uzme dozu najmanje 8 sati pre sledeće doze, tu dozu treba da izostavi i nastavi lečenje sledećom dozom prema rasporedu.

Ako nakon uzimanja doze avapritiniba dođe do povraćanja, pacijent ne treba da uzme dodatnu dozu, već da nastavi sa sledećom dozom prema rasporedu.

Posebne populacije

Starije osobe
Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata starosti 65 godina i više (videti odeljak 5.2). Klinički podaci kod pacijenata sa ISM starosti 75 godina i više su ograničeni (videti odeljak 5.1).

Oštećenje funkcije jetre
Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin unutar gornje granice normale [GGN] i aspartat aminotransferaza (AST) > GGN ili ukupni bilirubin veći od 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrednost AST) i umerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin > 1,5 do 3,0 puta GGN i bilo koja vrednost AST). Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa C) preporučuje se prilagođena početna doza avapritiniba. Početnu dozu avapritiniba treba smanjiti sa 300 mg na 200 mg oralno jednom dnevno za pacijente sa GIST, sa 200 mg na 100 mg oralno jednom dnevno za pacijente sa AdvSM, i sa 25 mg oralno jednom dnevno na 25mg oralno svaki drugi dan za pacijente sa ISM (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina [CLcr] 30–89 ml/min po *Cockcroft-Gaultov*-oj formuli). Avapritinib nije ispitivan kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 15–29 ml/min) ili terminalnim stadijumom bolesti bubrega (CLcr < 15 ml/min), i njegova upotreba kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili terminalnim stadijumom oboljenja bubrega se ne može preporučiti (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka AYVAKYT kod dece od 0 do 18 godina još nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek AYVAKYT je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete se moraju uzeti na prazan stomak najmanje 1 sat pre ili najmanje 2 sata nakon obroka (videti odeljak 5.2).

Pacijenti moraju da progutaju celu tabletu sa čašom vode.

4.3 Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Krvarenja

Avapritinib je povezan s povećanom učestalošću hemoragijskih neželjenih reakcija, uključujući ozbiljne i teške neželjene reakcije, poput krvarenja u gastrointestinalnom sistemu i intrakranijalnog krvarenja, kod pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim GIST i AdvSM. Gastrointestinalne hemoragijske neželjene reakcije bile su najčešće prijavljivane hemoragijske neželjene reakcije tokom lečenja neoperabilnog ili metastatskog GIST avapritinibom, a došlo je i do krvarenja jetre i tumorskog krvarenja kod pacijenata sa GIST (videti odeljak 4.8).

Rutinski nadzor hemoragijskih neželjenih reakcija kod pacijenata sa GIST ili AdVSM mora da obuhvati i medicinski pregled. Mora se pratiti kompletna krvna slika, uključujući trombocite i parametre koagulacije kod pacijenata sa GIST ili AdvSM, posebno kod pacijenata sa stanjima koja mogu dovesti do krvarenja i kod pacijenata lečenih antikoagulansima (npr. varfarin i fenprokumon) ili onih koji su istovremeno lečeni drugim lekovima koji povećavaju rizik od krvarenja.

Intrakranijalno krvarenje

Neželjene reakcije u vidu intrakranijalnog krvarenja javile su se kod pacijenata sa GIST ili AdVSM koji su uzimali avapritinib.
Pre početka lečenja avapritinibom bilo kojom dozom treba pažljivo razmotriti rizik od intrakranijalnog krvarenja kod pacijenata sa potencijalno povećanim rizikom uključujući one sa anamnezom vaskularne aneurizme ili intrakranijalnim krvarenjem, cerebrovaskularnim insultom u prethodnoj godini, istovremenom upotrebom antikoagulanasa ili trombocitopenijom.

Pacijenti kod kojih dođe do pojave klinički značajnih neuroloških znakova i simptoma (npr. teška glavobolja, problemi s vidom, somnolencija i/ili fokalni ispadi) tokom lečenja avapritinibom moraju da prekinu sa uzimanjem doze avapritiniba i o tome odmah obaveste svog zdravstvenog radnika. Snimanje mozga magnetnom rezonancom (MR) ili kompjuterskom tomografijom (CT) može se obaviti prema odluci lekara na osnovu težine i kliničke slike.

Kod pacijenata s uočenim intrakranijalnim krvarenjem tokom lečenja avapritinibom, u bilo kojoj indikaciji, bez obzira na gradus, primena avapritiniba mora se trajno prekinuti (videti odeljak 4.2).

Neoperabilni ili metastatski GIST
Ozbiljne neželjene reakcije u vidu intrakranijalnog krvarenja zabeležene su kod pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim GIST koji su uzimali avapritinib (videti odeljak 4.8). Tačan mehanizam nije poznat.

Nema iskustva iz kliničkih ispitivanja uz primenu avapritiniba kod pacijenata s metastazama na mozgu.

Uznapredovala sistemska mastocitoza
Ozbiljne neželjene reakcije u vidu intrakranijalnog krvarenja zabeležene su kod pacijenata s AdvSM koji su uzimali avapritinib (videti odeljak 4.8). Tačan mehanizam nije poznat. Učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je veća kod pacijenata s brojem trombocita < 50 x 10^9/l i kod pacijenata s početnom dozom ≥ 300 mg.

Uzimajući u obzir gorenavedeno, pre početka lečenja mora se proveriti broj trombocita. Avapritinib se ne preporučuje kod pacijenata s brojem trombocita < 50 x 10^9/l. Nakon početka lečenja, broj trombocita mora se kontrolisati svake 2 nedelje tokom prvih 8 nedelja, bez obzira na početni broj trombocita. Nakon 8 nedelja lečenja, kontrolišite broj trombocita svake 2 nedelje (ili češće u skladu sa kliničkim indikacijama) ako su vrednosti manje od 75 x 10^9/l, svake 4 nedelje ako su vrednosti između 75 i 100 x 10^9/l i prema kliničkim indikacijama ako su vrednosti više od 100 x 10^9/l.

Upravljajte brojem trombocita < 50 x 10^9/l privremenim prekidom uzimanja avapritiniba. Može biti potrebna potpora trombocitima, a neophodno je pridržavati se preporučenog prilagođavanja doze navedenog u Tabeli 2 (videti odeljak 4.2). Prema kliničkim ispitivanjima, trombocitopenija je, uopšte uzev, bila reverzibilna smanjenjem doze ili prekidom uzimanja avapritiniba. Maksimalna doza za pacijente sa AdvSM ne sme da prelazi 200 mg jednom dnevno.

Dejstva na kognitivne funkcije

Dejstva na kognitivne funkcije, poput oštećenja pamćenja, kognitivnog poremećaja, konfuznog stanja i encefalopatije mogu se javiti kod pacijenata koji uzimaju avapritinib (videti odeljak 4.8). Mehanizam dejstva na kognitivne funkcije nije poznat.

Preporučuje se kliničko praćenje pacijenata sa GIST ili AdvSM zbog uočavanja mogućih znakova i simptoma dejstva na kognitivne funkcije kao što su nova ili povećana zaboravnost, konfuzija i/ili poteškoće s kognitivnim funkcionisanjem. Pacijenti sa GIST ili AdvSM moraju odmah da obaveste svog zdravstvenog radnika ako primete nove ili pogoršanje postojećih kognitivnih simptoma.

Kod pacijenata sa GIST ili AdvSM kod kojih su uočena dejstva na kognitivne funkcije povezana s lečenjem avapritinibom neophodno je pridržavati se preporučenog prilagođavanja doze navedenog u Tabeli 2 (videti odeljak 4.2). Prema kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata sa GIST ili AdvSM, smanjenja doze ili prekidi primene leka poboljšali su dejstva na kognitivne funkcije Gradusa 2 ili višeg u poređenju s nepreduzimanjem mera.

Kod pacijenata sa ISM, kognitivni efekti mogu biti jedan od simptoma bolesti. Pacijenti sa ISM-om moraju obavestiti svog zdravstvenog radnika ako dožive nove ili pogoršanje kognitivnih simptoma

Zadržavanje tečnosti

Kod pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim GIST koji su uzimali avapritinib zabeleženi su slučajevi zadržavanja tečnosti, uključujući teške slučajeve lokalizovanog edema (facijalni, periorbitalni, periferni edem i/ili pleuralni izliv) ili generalizovanih edema, i to sa najmanje čestom učestalošću. Ostali lokalizovani edemi (edem larinksa i/ili perikardijalni izliv) povremeno su zabeleženi (videti odeljak 4.8).

Kod pacijenata sa AdvSM primećeni su lokalizovani (facijalni, periorbitalni, periferni, plućni edem, perikardijalni i/ili pleuralni izliv) ili generalizovani edem i ascites i to sa najmanje čestom učestalošću (videti odeljak 4.8). Ostali lokalizovani edemi (edem larinksa) povremeno su zabeleženi.

Zbog toga se preporučuje procena tih neželjenih reakcija kod pacijenata sa GIST ili AdvSM, uključujući redovnu procenu telesne mase i respiratornih simptoma. Neočekivano brzo povećanje telesne mase ili respiratorni simptomi koji ukazuju na zadržavanje tečnosti moraju se pažljivo ispitati i pacijentu treba obezbediti suportivno lečenje i uključiti drugu terapiju, kao što su diuretici. Za pacijente sa GIST ili AdVSM koji imaju ascites preporučuje se procena etiologije ascitesa.

Kod pacijenata sa ISM, prijavljeni su lokalizovani (periferni, facijalni) edemi sa sa najmanje čestom učestalošću (videti odeljak 4.8).

Produžetak QT intervala

U kliničkim studijama primećeno je produženje QT intervala kod pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim GIST i AdvSM koji su lečeni avapritinibom (videti odeljak 4.8 i 5.1). Produženje QT intervala može dovesti do povećanog rizika od ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*.

Avapritinib treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa GIST i AdvSM sa poznatim produženjem QT intervala ili kod kojih postoji rizik od produženja QT intervala (npr. zbog istovremenog uzimanja drugih lekova, postojeće bolesti srca i/ili poremećaja elektrolita). Treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A4 zbog povećanog rizika od neželjenih reakcija, uključujući produženje QT intervala i povezane aritmije (videti odeljak 4.5). Ako se istovremena upotreba umerenih inhibitora CYP3A4 ne može izbeći, pogledajte odeljak 4.2 za uputstva o prilagođavanju doze.

Kod pacijenata sa GIST i AdvSM treba uzeti u obzir procenu QT intervala pomoću elektrokardiograma (EKG) ako se avapritinib uzima istovremeno sa lekovima koji mogu da produže QT interval.

Kod pacijenata sa ISM, treba uzeti u obzir procenu QT intervala pomoću EKG-a, posebno kod pacijenata sa istovremenim faktorima koji mogu da produže QT (npr. starost, već postojeći poremećaji srčanog ritma, itd.).

Gastrointestinalni poremećaji

Dijareja, mučnina i povraćanje su bile najčešće zabeležene gastrointestinalne neželjene reakcije kod pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim GIST i AdvSM (videti odeljak 4.8). Pacijentei sa GIST ili AdvSM koji imaju dijareju, mučninu i povraćanje treba pregledati kako bi se isključile etiologije povezane s bolešću. Suportivno lečenje gastrointestinalnih neželjenih reakcija koje zahtevaju lečenje može obuhvatiti lekove sa antiemetičkim, antidijarejskim ili antacidnim svojstvima.

Status hidratacije pacijenata sa GIST ili AdvSM kod kojih se javljaju gastrointestinalne neželjene reakcije mora se pažljivo pratiti i lečiti u skladu sa standardnom kliničkom praksom.

Laboratorijske analize

Lečenje avapritinibom kod pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim GIST i AdvSM povezano je sa anemijom, neutropenijom i/ili trombocitopenijom. Kompletna krvna slika se mora redovno raditi tokom lečenja avapritinibom kod pacijenata sa GIST ili AdvSM. Videti takođe “Intrakranijalna krvarenja” iznad u ovom odeljku i u odeljku 4.8.

Kod pacijenata sa neoperabilnim ili metastatskim GIST i AdvSM lečenje avapritinibom povezano je s povećanjem vrednosti bilirubina i transaminaza jetre (videti odeljak 4.8). Funkciju jetre (transaminaze i bilirubin) treba redovno pratiti kod pacijenata sa GIST ili AdvSM koji uzimaju avapritinib.

Inhibitori i induktori CYP3A4

Treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A jer to može povećati koncentraciju avapritiniba u plazmi (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Treba izbegavati istovremenu primenu sa snažnim ili umerenim induktorima CYP3A jer to može smanjiti koncentraciju avapritiniba u plazmi (videti odeljak 4.5).

Fotoosetljivost

Izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti mora se izbegavati ili svesti na najmanju moguću meru zbog rizika od fototoksičnosti povezane sa avapritinibom. Pacijentima treba reći da nose zaštitnu odeću i koriste kremu za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom (SPF).

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti, odnosno suštinski je „bez natrijuma".

4.5 Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aktivne supstance koje mogu uticati na avapritinib

Snažni i umereni CYP3A inhibitori
Istovremena primena avapritiniba sa snažnim inhibitorom CYP3A povećava koncentraciju avapritiniba u plazmi i može dovesti do povećanja neželjenih reakcija. Istovremena primena itrakonazola (200 mg dva puta dnevno prvog dana, a zatim 200 mg jednom dnevno tokom 13 dana) sa jednokratnom dozom od 200 mg avapritiniba 4. dana kod zdravih osoba povećala je C_{max} avapritiniba 1,4 puta i $AUC_{0\text{-}inf}$ 4,2 puta, u odnosu na dozu od 200 mg avapritiniba primenjenog samostalno.

Istovremenu upotrebu avapritiniba sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A (kao što su antimikotici, uključujući ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin; aktivne supstance za lečenje infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije / sindroma stečene imunodeficijencije (HIV/SIDA) kao što su kobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir i sakvinavir; kao i konivaptan za hiponatremiju i boceprevir za lečenje hepatitisa), uključujući grejpfrut ili sok od grejpfruta, treba izbegavati. Ako se istovremena upotreba sa snažnim inhibitorom CYP3A ne može izbeći, početnu dozu avapritiniba treba smanjiti sa 300 mg na 100 mg peroralno jednom dnevno za pacijente sa GIST, i sa 200 mg na 50 mg peroralno jednom dnevno za pacijente sa AdvSM. Kod pacijenta sa ISM, istovremena upotreba avapritiniba sa snažnim ili umerenim inhibitorima CYP3A mora se izbegavati (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Snažni i umereni CYP3A induktori
Istovremena primena avapritiniba sa snažnim induktorom CYP3A smanjila je koncentraciju avapritiniba u plazmi i može dovesti do smanjene efikasnosti avapritiniba. Istovremena primena rifampicina (600 mg jednom dnevno tokom 18 dana) sa jednokratnom dozom od 400 mg avapritiniba 9. dana kod zdravih osoba smanjila je C_{max} avapritiniba za 74% i $AUC_{0\text{-}inf}$ za 92%, u odnosu na dozu od 400 mg avapritiniba primenjenog samostalno.

Istovremenu primenu avapritiniba sa snažnim i umerenim induktorima CYP3A (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, dabrafenib, nafcilin ili *Hypericum perforatum*, poznat i kao kantarion) treba izbegavati.

Dejstvo avapritiniba na druge aktivne supstance

Istovremena primena avapritiniba u dozi od 300 mg jedanput na dan sa peroralno primenjenim midazolamom povećala je AUC i C_{max} midazolama za 51% odnosno 20%. Ti rezultati pokazuju da je avapritinib u dozi od 300 mg jedanput na dan slab inhibitor CYP3A. Prema fiziološki utemeljenim farmakokinetičkim simulacijama avapritinib nije inhibitor CYP3A u dozama od 200 mg jedanput na dan i nižim. Stoga, potreban je oprez pri istovremenoj primeni avapritiniba 300 mg jednom dnevno sa supstratima CYP3A uskog terapijskog indeksa jer se njihove koncentracije u plazmi mogu povećati.

Avapritinib je inhibitor P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K i BSEP *in vitro*. Stoga, avapritinib može da promeni koncentraciju istovremeno primenjenih supstrata ovih transportera.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba obavestiti da avapritinib može da izazove oštećenje fetusa (videti odeljak 5.3).

Pre početka lečenja lekom AYVAKYT mora se utvrditi status trudnoće kod žena u reproduktivnom periodu.

Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu metodu kontracepcije tokom lečenja i 6 nedelja nakon poslednje doze leka AYVAKYT. Muškarci sa partnerkama u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom lečenja i 2 nedelje nakon poslednje doze leka AYVAKYT.

Pacijentkinjama treba reći da se odmah obrate svom lekaru ako zatrudne ili ako posumnjaju na trudnoću dok uzimaju lek AYVAKYT.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni avapritiniba kod trudnica. Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Lek AYVAKYT se ne preporučuje tokom trudnoće i kod žena u reproduktivnom periodu koje ne koriste kontracepciju.

Ako se AYVAKYT koristi tokom trudnoće ili ako pacijentkinja zatrudni dok uzima AYVAKYT, ona mora da bude obaveštena o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se avapritinib/metaboliti izlučuju u majčino mleko.
Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/odojčad.
Dojenje se mora prekinuti tokom lečenja lekom AYVAKYT i 2 nedelje nakon poslednje doze.

Plodnost

Ne postoje podaci o dejstvu leka AYVAKYT na plodnost kod ljudi. Međutim, na osnovu pretkliničkih nalaza kod životinja, plodnost muškaraca i žena može biti ugrožena lečenjem avapritinibom (videti odeljak 5.3).

4.7 Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek AYVAKYT može da uzrokuje neželjene reakcije kao što su dejstva na kognitivne funkcije i uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Pacijenti treba da budu svesni da neželjene reakcije mogu da utiču na njihovu sposobnost koncentracije i reakcije. Pacijenti kod kojih dođe do pojave ovih neželjenih reakcija moraju biti posebno oprezni kada voze automobil ili rukuju mašinama.

4.8 Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Baza podataka o bezbednosti uključuje ukupno 585 pacijenata s GIST (sve doze), od kojih je 550 pacijenata uzimalo avapritinib u početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg; 193 pacijenta uključena u kliničko ispitivanje AdvSM (sve doze), od kojih je 126 uzimalo avapritinib u početnoj dozi od 200 mg, i 246 pacijenata sa ISM (doze 25 mg-100 mg), od kojih je 141 pacijent primao avapritinib u preporučenoj dozi od 25 mg u Delu 2, pivotalnom delu PIONEER studije (videti odeljak 5.1).

Neoperabilni ili metastatski GIST
Najčešće neželjene reakcije bilo kog gradusa tokom lečenja avapritinibom pri početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg bile su mučnina (45%), umor (40%), anemija (39%), periorbitalni edem (33%), edem lica (27%), povećana koncentracija bilirubina u krvi (28%), proliv (26%), povraćanje (24%), periferni edem (23%), pojačano lučenje suza (22%), smanjen apetit (21%) i oštećenje pamćenja (20%).

Ozbiljne neželjene reakcije pojavile su se kod 23% pacijenata koji su uzimali avapritinib. Najčešće ozbiljne neželjene reakcije tokom lečenja avapritinibom bile su anemija (6%) i pleuralni izliv (1%).

Najčešće neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prekida lečenja bile su umor, encefalopatija i intrakranijalno krvarenje (svaka < 1%). Neželjene reakcije koje dovode do smanjenja doze uključivale su anemiju, umor, smanjenje broja neutrofila, povećanu koncentraciju bilirubina u krvi, oštećenje pamćenja, kognitivni poremećaj, periorbitalni edem, mučninu i edem lica.

Uznapredovala sistemska mastocitoza
Najčešće neželjene reakcije bilo kog gradusa tokom lečenja avapritinibom u početnoj dozi od 200 mg bile su periorbitalni edem (38%), trombocitopenija (37%), periferni edem (33%) i anemija (22%).

Ozbiljne neželjene reakcije pojavile su se kod 12% pacijenata koji su uzimali avapritinib. Najčešće ozbiljne neželjene reakcije tokom lečenja avapritinibom bile su subduralni hematom (2%), anemija (2%) i krvarenje (2%).

Kod pacijenata sa AdvSM lečenih dozom od 200 mg, 7,1% je imalo neželjene reakcije koje su dovele do trajnog prekida terapije. Kod dva pacijenta (1,6%) javio se subduralni hematom. Kognitivni poremećaj, depresivno raspoloženje, dijareja, poremećaj pažnje, smanjena koncentracija hemoglobina, promena boje kose, smanjen libido, mučnina, neutropenija, prevremena menopauza i trombocitopenija javili su se kod jednog pacijenta (po 0,8%). Neželjene reakcije koje su dovele do smanjenja doze uključivale su trombocitopeniju, neutropeniju, periorbitalni edem, kognitivni poremećaj, periferni edem, smanjen broj trombocita, smanjen broj neutrofila, anemiju, asteniju, umor, artralgiju, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećanje koncentracije bilirubina i smanjenje broja belih krvnih zrnaca.

Indolentna sistemska mastocitoza
U Delu 2 PIONEER studije, najčešća neželjena reakcija tokom lečenja avapritinibom u preporučenoj dozi od 25 mg bila je periferni edem (12%). Sveukupno, većina prijavljenih neželjenih reakcija edema bila je Gradusa 1 (94% za periferni edem, 90% za edem lica); nijedan nije bio Gradus ≥ 3 ili nije doveo do prekida terapije.

Nije bilo ozbiljnih neželjenih reakcija ili neželjenih reakcija sa smrtnim ishodom kod 141 pacijenta koji je primao avapritinib u preporučenoj dozi od 25 mg u Delu 2 PIONEER studije. Prekid lečenja zbog neželjenih reakcija nastao je kod < 1% pacijenata koji su primali avapritinib.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije koje su zabeležene u kliničkim studijama kod ≥ 1% pacijenata sa GIST su navedene u nastavku (Tabela 3), s izuzetkom neželjenih reakcija pomenutih u odeljku 4.4 koje su uključene bez obzira na učestalost, prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i učestalosti. Za pacijente sa AdvSM, neželjene reakcije koje su zabeležene u kliničkim studijama kod ≥ 3% pacijenata navedene su u nastavku (Tabela 4). Za pacijente sa ISM, neželjene reakcije prijavljene u Delu 2 PIONEER studije kod ≥ 5% pacijenata, navedene su u Tabeli 5.

Učestalost je definisana prema sledećoj konvenciji: veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥ 1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene u opadajućem nizu prema ozbiljnosti.

Neoperabilni ili metastatski GIST

Tabela 3. Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim GIST lečenih avapritinibom

Klasa sistema organa / kategorija učestalosti	Neželjene reakcije	Svi gradusi %	Gradusi ≥3 %
Infekcije i infestacije			
Često	Konjunktivitis	2,0	-
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)			
Povremeno	Tumorsko krvarenje	0,2	0,2
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Veoma često	Anemija	39,6	20,4
	Smanjen broj belih krvnih zrnaca	14,0	3,1
	Smanjen broj neutrofila	15,8	8,9
Često	Trombocitopenija	8,4	0,9
	Smanjen broj limfocita	4,7	2,2
Poremećaji metabolizma i ishrane			
Veoma često	Smanjen apetit	21,1	0,5
Često	Hipofosfatemija	8,9	2,5
	Hipokalemija	6,0	0,9
	Hipomagnezemija	3,8	0,4
	Hiponatremija	1,3	0,7
	Dehidratacija	1,8	0,5
	Hipoalbuminemija	2,4	-
	Hipokalcemija	2,2	0,4
Psihijatrijski poremećaji			
Često	Stanje konfuzije	4,7	0,5
	Depresija	4,2	0,4
	Anksioznost	1,8	-
	Nesanica	3,8	-
Poremećaji nervnog sistema			
Veoma često	Oštećenje pamćenja	22,7	0,9
	Kognitivni poremećaj	11,8	0,9
	Ošamućenost	10,5	0,2
	Poremećaj ukusa	12,7	-
Često	Intrakranijalno krvarenje[1]	1,6	1,1
	Mentalno oštećenje[2]	5,6	0,7
	Periferna neuropatija	8,5	0,4
	Somnolencija	1,8	-
	Afazija	1,8	-
	Hipokinezija	1,3	0,2
	Glavobolja	8,0	0,2
	Poremećaj ravnoteže	1,6	-
	Poremećaj govora	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Povremeno	Encefalopatija	0,9	0,5
Poremećaji oka			
Veoma često	Pojačano lučenje suza	22,2	-
Često	Krvarenje u oku[3]	1,1	-
	Zamagljen vid	2,9	-
	Konjunktivalno krvarenje	2,4	-

Klasa sistema organa / kategorija učestalosti	Neželjene reakcije	Svi gradusi %	Gradusi ≥3 %
	Fotofobija	1,6	-
Poremećaji uha i labirinta			
Često	Vrtoglavica	2,4	-
Kardiološki poremećaji			
Povremeno	Perikardijalni izliv	0,9	0,2
Vaskularni poremećaji			
Često	Hipertenzija	3,3	1,1
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Često	Pleuralni izliv	6,0	0,9
	Dispneja	6,0	0,7
	Zapušenost nosa	1,5	-
	Kašalj	2,2	-
Gastrointestinalni poremećaji			
Veoma često	Bol u stomaku	10,9	1,1
	Povraćanje	24,2	0,7
	Dijareja	26,4	2,7
	Mučnina	45,1	1,5
	Suvoća	10,9	0,2
	Gastroezofagealni refluks	12,9	0,5
Često	Gastrointestinalno krvarenje[4]	2,2	1,6
	Ascites	7,5	1,3
	Zatvor	5,8	-
	Disfagija	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Nadutost	1,6	-
	Hipersekrecija pljuvačke	1,5	-
Hepatobilijarni poremećaji			
Veoma često	Hiperbilirubinemija	27,5	5,8
Povremeno	Krvarenje u jetri	0,2	0,2
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Veoma često	Promena boje kose	15,3	0,2
	Osip	12,7	1,6
Često	Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije	1,3	-
	Fotoosetljivost	1,1	-
	Hipopigmentacija kože	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopecija	9,6	-
Poremećaji mišićno - koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Često	Mialgija	2,0	-
	Artralgija	1,8	-
	Bol u leđima	1,1	-
	Mišićni spazmi	1,6	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Često	Akutno oštećenje funkcije bubrega	2,0	0,9
	Povećana koncentracija kreatinina u krvi	4,4	-
	Hematurija	1,1	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Veoma često	Edem[5]	70,2	4,7
	Zamor	39,6	5,3
Često	Astenija	7,8	1,6
	Pireksija	1,8	0,2
	Malaksalost	2,5	0,2

Klasa sistema organa / kategorija učestalosti	Neželjene reakcije	Svi gradusi %	Gradusi ≥3 %
	Osećaj hladnoće	2,9	-
Ispitivanja			
Veoma često	Povećane vrednosti transaminaza	12,4	0,9
Često	Produžen QT interval na elektrokardiogramu	2,0	0,2
	Povećane vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi	3,3	0,4
	Smanjenje telesne mase	7,5	0,2
	Povećanje telesne mase	4,7	-
	Povećanje vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi	1,3	-

[1] Intrakranijalno krvarenje (uključujući cerebralno krvarenje, intrakranijalno krvarenje, subduralni hematom, cerebralni hematom)

[2]Mentalni poremećaji (uključujući poremećaj pažnje, mentalne poremećaje, promene mentalnog statusa, demenciju)

[3] Okularno krvarenje (uključujući krvarenje oka, krvarenje mrežnjače, krvarenje staklastog tela)

[4] Gastrointestinalno krvarenje (uključujući želudačano krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, krvarenje u gornjem delu gastrointestinalnog trakta, rektalno krvarenje, melena)

[5] Edem (uključujući periorbitalni edem, periferni edem, edem lica, edem očnih kapaka, zadržavanje tečnosti, generalizovani edem, orbitalni edem, edem oka, edem, oticanje na periferiji, oticanje lica, oticanje oka, otok konjuktive, otok larinksa. Lokalizovani edem, edem usana)
-: nema zabeleženih neželjenih reakcija gradusa 3 ili višeg

Uznapredovala sistemska mastocitoza

Tabela 4. Neželjene reakcije zabeležene u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s uznapredovalom sistemskom mastocitozom lečenih avapritinibom u početnoj dozi od 200 mg

Klasa sistema organa / kategorija učestalosti	Neželjene reakcije	Svi gradusi %	Gradusi ≥3 %
Poremećaji krvi i limfnog sistema			
Veoma često	Trombocitopenija*	46,8	23,0
	Anemija*	23,0	11,9
	Neutropenija*	21,4	19,0
Često	Leukopenija*	8,7	2,4
Psihijatrijski poremećaji			
Često	Stanje konfuzije	1,6	-
Poremećaji nervnog sistema			
Veoma često	Dejstvo na čulo ukusa*	15,9	0,8
	Kognitivni poremećaj	11,9	1,6
Često	Glavobolja	7,9	-
	Oštećenje pamćenja*	5,6	-
	Ošamućenost	5,6	-
	Periferna neuropatija[1]	4,8	-
	Intrakranijalno krvarenje[2]	2,4	0,8
Poremećaji oka			
Često	Pojačano lučenje suza	6,3	-
Kardiološki poremećaji			
Povremeno	Perikardijalni izliv	0,8	-

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			
Često	Epistaksa	5,6	-
	Pleuralni izliv	2,4	-
Gastrointestinalni poremećaji			
Veoma često	Dijareja	14,3	1,6
	Mučnina	12,7	-
Često	Povraćanje*	8,7	0,8
	Gastroezofagealni refluks*	4,8	-
	Ascites*	4,0	0,8
	Suvoća*	4,0	-
	Konstipacija	3,2	-
	Bol u abdomenu*	3,2	-
	Gastrointestinalno krvarenje[3]	2,4	1,6
Hepatobilijarni poremećaji			
Često	Hiperbilirubinemija*	7,9	0,8
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Veoma često	Promena boje kose	15,1	-
Često	Osip*	7,9	0,8
	Alopecija	7,1	-
Povremeno	Fotosenzitivne reakcije	0,8	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			
Povremeno	Akutno oštećenje funkcije bubrega*	0,8	-
Poremećaji mišićno - koštanog sistema i vezivnog tkiva			
Često	Artralgija	4,8	0,8
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Veoma često	Edem[4]	69,8	4,8
	Zamor*	18,3	2,4
Često	Bol	3,2	-
Ispitivanja			
Često	Povećanje telesne mase	6,3	-
	Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	4,8	1,6
	Povećane vrednosti transaminaze*	4,8	-
	Produžen QT interval na elektrokardiogramu	1,6	0,8
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Često	Kontuzija	3,2	-

[1] Periferna neuropatija (uključujući paresteziju, perifernu neuropatiju, hipoesteziju)
[2] Intrakranijalno krvarenje (uključujući intrakranijalno krvarenje, subduralni hematom)
[3] Gastrointestinalno krvarenje (uključujući krvarenje u želucu, gastrointestinalno krvarenje, melenu)

[4] Edem (uključujući periorbitalni edem, periferni edem, edem lica, edem očnih kapaka, zadržavanje tečnosti, generalizovani edem, edem, periferni otok, oticanje lica, otok oka, konjuktivalni edem, edem larinksa, lokalozovani edem)

*Sadrži objedinjene termine koji predstavljaju slične medicinske koncepte.

-: nema zabeleženih neželjenih reakcija

Indolentna sistemska mastocitoza

Tabela 5. Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama kod pacijenata sa indolentnom sistemskom mastocitozom

Klasa sistema organa / kategorija učestalosti	Neželjene reakcije	Avapritinib (25 mg jednom dnevno) + Najbolja suportivna nega Svi gradusi %	Gradusi ≥ 3 %
Psihijatrijski poremećaji			
Često	Insomnija	5,7	-
Vaskularni poremećaji			
Često	Naleti crvenila	9,2	1,4
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Često	Reakcije fotosenzitivnosti	2,8	-
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			
Veoma često	Periferni edem[1]	12,1	-
Često	Edem lica	7,1	-
Ispitivanja			
Često	Povećana vrednost alkalne fosfataze u krvi	6,4	0,7

[1]Periferni edem (uključujući periferni edem i periferni otok)
-: nema prijavljenih neželjenih reakcija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Intrakranijalno krvarenje

Neoperabilni ili metastatski GIST
Intrakranijalno krvarenje se dogodilo kod 10 (1,7%) od 585 pacijenata sa GIST (sve doze) i kod 9 (1,6%) od 550 pacijenata sa GIST koji su uzimali avapritinib u početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4).

Slučajevi intrakranijalnog krvarenja (svi gradusi) javljali su se u rasponu od 8 nedelja do 84 nedelje nakon početka primene avapritiniba, pri čemu je medijana vremena do pojave ovog slučaja bila 22 nedelje. Medijana vremena do poboljšanja i povlačenja bila je 25 nedelja za intrakranijalno krvarenje gradusa ≥2.

Uznapredovala sistemska mastocitoza
Intrakranijalno krvarenje se desilo kod ukupno (bez obzira na uzrok) 4 (3,2%) od 126 pacijenata sa AdvSM koji su uzimali avapritinib u početnoj dozi od 200 mg jednom dnevno, bez obzira na broj trombocita pre početka terapije. Kod 3 od ova 4 pacijenta procenjeno je da je događaj bio povezan sa avapritinibom (2,4%). Rizik od intrakranijalnih hemoragijskih događaja je veći kod pacijenata sa brojem trombocita $< 50 \times 10^9$/l. Intrakranijalno krvarenje se dogodilo kod ukupno (bez obzira na uzrok) 3 (2,5%) od 121 pacijenta sa AdvSM koji su uzimali početnu dozu od 200 mg jednom dnevno i imali broj trombocita $\geq 50 \times 10^9$/l pre početka terapije (videti odeljak 4.4). Kod 2 od 3 pacijenta procenjeno je da je događaj bio povezan sa avapritinibom (1,7%). Od 126 pacijenata lečenih preporučenom početnom dozom od 200 mg jednom dnevno 5 je imalo broj trombocita $< 50 \times 10^9$/l pre početka terapije, od kojih je jedan pacijent doživeo intrakranijalno krvarenje.

Slučajevi intrakranijalnog krvarenja (svi gradusi) javljali su se u rasponu od 12,0 nedelja do 15,0 nedelja nakon početka primene avapritiniba, pri čemu je medijana vremena do pojave ovog slučaja bila 12,1 nedelja.

U kliničkim studijama sa avapritinibom, učestalost intrakranijalnog krvarenja bila je veća kod pacijenata koji su uzimali početnu dozu od ≥ 300 mg jednom dnevno, u poređenju sa pacijentima koji su uzimali preporučenu početnu dozu od 200 mg jednom dnevno. Od 50 pacijenata koji su primili početnu dozu od ≥ 300 mg jednom dnevno, 8 (16,0%) je imalo intrakranijalno krvarenje (bez obzira na uzrok) bez obzira na broj trombocita pre početka terapije. Kod 6 od 8 pacijenta procenjeno je da je događaj bio povezan sa avapritinibom (12,0%). Od ovih 50 pacijenata 7 je imalo broj trombocita

< 50 x 10^9/l pre početka terapije, od kojih su 4 pacijenta doživela intrakranijalno krvarenje, koje je procenjeno kao krvarenje povezano sa avapritinibom u 3 od 4 slučaja. Četiri od 43 pacijenta sa brojem trombocita ≥ 50 x 10^9/l pre početka terapije imalo je intrakranijalno krvarenje, koje je procenjeno kao krvarenje povezano sa avapritinibom u 3 od 4 slučaja.

Intrakranijalno krvarenje sa smrtnim ishodom dogodilo se kod manje od 1% pacijenata sa AdvSM (sve doze).

Maksimalna doza za pacijente s AdvSM ne sme da prelazi 200 mg jednom dnevno.

Indolentna sistemska mastocitoza
Nisu prijavljene intrakranijalne hemoragije kod 141 pacijenta sa ISM koji su primali 25 mg avapritiniba tokom 24-nedeljnog trajanja Dela 2 PIONEER studije.

Dejstva na kognitivne funkcije

Kod pacijenata koji uzimaju avapritinib može se javiti širok spektar dejstava na kognitivne funkcije koji su, uopšte uzev, reverzibilni (uz intervenciju). Dejstva na kognitivne funkcije se kontrolišu prekidom i/ili smanjenjem doze, a u 2,7% slučajeva došlo je do trajnog prekida terapije avapritinibom kod pacijenata sa GIST i AdvSM.

Neoperabilni ili metastatski GIST
Dejstva na kognitivne funkcije javila su se kod 194 (33%) od 585 pacijenata sa GIST (sve doze) i kod 182 (33%) od 550 pacijenata sa GIST koji su uzimali avapritinib u početnim dozama od 300 ili 400 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata kod kojih je došlo do takvog događaja (bilo kojeg gradusa) medijana vremena do nastupa događaja bila je 8 nedelja.

Većina dejstava na kognitivne funkcije bila je Gradusa 1, a Gradus ≥ 2 javio se kod 11% od 550 pacijenata. Među pacijentima kod kojih je došlo do dejstva na kognitivne funkcije Gradusa ≥ 2 (uticaj na aktivnosti svakodnevnog života) medijana vremena do poboljšanja bila je 15 nedelja.

Poremećaj pamćenja se javio kod 20% pacijenata i < 1% ovih događaja bio je Gradusa 3. Poremećaj kognitivnih funkcija se javio kod 12% pacijenata; < 1% ovih događaja bio je Gradusa 3. Stanje konfuzije javilo se kod 5% pacijenata; < 1% ovih događaja bio je Gradusa 3. Encefalopatija se javila kod < 1% pacijenata; < 1% ovih događaja bio je Gradusa 3. Ozbiljne neželjene reakcije u pogledu dejstava na kognitivne funkcije zabeležene su kod 9 od 585 (1,5%) pacijenata sa GIST (sve doze), od kojih je 7 od 550 (1,3%) slučajeva zabeleženo u grupi pacijenata sa GIST koji su uzimali početnu dozu od 300 ili 400 mg jednom dnevno.

Sveukupno 1,3% pacijenata je zahtevalo trajni prekid terapije avapritinibom zbog dejstva na kognitivne funkcije.

Dejstva na kognitivne funkcije javila su se kod 37% pacijenata starosti ≥ 65 godina koji su uzimali lek u početnim dozama od 300 ili 400 mg jednom dnevno.

Uznapredovala sistemska mastocitoza
Dejstva na kognitivne funkcije javila su se kod 51 (26%) od 193 pacijenata sa AdvSM (sve doze) i kod 23 (18%) od 126 pacijenata sa AdvSM koji su uzimali avapritinib u početnoj dozi od 200 mg (videti odeljak 4.4). Kod pacijenata sa AdvSM koji su lečeni početnom dozom od 200 mg kod kojih je došlo do takvog događaja (bilo kojeg gradusa), medijana vremena do nastupa događaja bila je 12 nedelja (raspon: 0,1 nedelja do 108,1 nedelja).

Većina dejstava na kognitivne funkcije bila je Gradusa 1, a Gradus ≥ 2 javio se kod 7% od 126 pacijenata koji su lečeni početnom dozom od 200 mg. Među pacijentima kod kojih je došlo do dejstva na kognitivne funkcije Gradusa ≥ 2 (uticaj na aktivnosti svakodnevnog života) medijana vremena do poboljšanja bila je 6 nedelja.

Kod pacijenata sa AdvSM koji su lečeni početnom dozom od 200 mg, poremećaj kognitivnih funkcija se javio kod 12% pacijenata, oštećenje pamćenja se javilo kod 6% pacijenata, a stanje konfuzije kod 2% pacijenata. Nijedan od ovih događaja nije bio Gradusa 4.

Ozbiljne neželjene reakcije u pogledu dejstava na kognitivne funkcije zabeležene su kod 1 od 193 (< 1%) pacijenata sa AdvSM (sve doze), a nijedna nije uočena u grupi pacijenata sa AdvSM koji su uzimali početnu dozu od 200 mg jednom dnevno.

Sveukupno 1,6% pacijenata sa AdvSM (sve doze) zahtevalo je trajni prekid terapije avapritinibom zbog neželjene reakcije u pogledu dejstva na kognitivne funkcije, 8% je zahtevalo prekid uzimanja leka, a 9% je zahtevalo smanjenje doze.

Dejstva na kognitivne funkcije javila su se kod 20% pacijenata starosti ≥ 65 godina koji su uzimali lek u početnoj dozi od 200 mg jednom dnevno.

Indolentna sistemska mastocitoza
U Delu 2 PIONEER studije, kognitivni uticaji su se javili kod 2,8% pacijenata sa ISM koji su primali 25 mg avapritiniba (videti odeljak 4.4); svi kognitivni uticaji su bili Gradusa 1 ili 2. Sveukupno, nijedan od pacijenata koji su primali avapritinib u Delu 2 PIONEER studije nije zahtevao trajni prekid lečenja zbog kognitivnih efekata.

Anafilaktičke neželjene reakcije

Indolentna sistemska mastocitoza
Anafilaksa je uobičajena klinička manifestacija ISM. U Delu 2 PIONEER studije, pacijenti koji su primali 25 mg avapritiniba imali su manje epizoda anafilakse tokom vremena (5% tokom ~8-nedeljnog perioda skrininga u odnosu na 1% tokom Dela 2).

Starije osobe

Neoperabilni ili metastatski GIST
U ispitivanjima NAVIGATOR i VOYAGER (N = 550) (videti odeljak 5.1), 39% pacijenata je imalo 65 godina i više, a 9% imalo je 75 godina i više. U poređenju sa mlađim pacijentima (< 65), više pacijenata od 65 godina i starijih je prijavilo neželjene reakcije koje su dovele do smanjenja doze (55% prema 45%) i prekida uzimanja leka (18% prema 4%). Vrste prijavljenih neželjenih reakcija bile su slične bez obzira na godine. Stariji pacijenti su prijavili više neželjenih reakcija Gradusa 3 ili višeg u poređenju sa mlađim pacijentima (63% naspram 50%).

Uznapredovala sistemska mastocitoza
Kod pacijenata koji su lečeni dozom od 200 mg u ispitivanjima EXPLORER i PATHFINDER (N = 126) (videti odeljak 5.1), 63% pacijenata je imalo 65 godina ili više, a 21% imalo je 75 godina i više. U poređenju sa mlađim pacijentima (< 65), više pacijenata od 65 godina i starijih je prijavilo neželjene reakcije koje su dovele do smanjenja doze (62% prema 73%). Sličan deo pacijenata je prijavio neželjene reakcije koje su dovele do prekida doze (9% prema 6%). Vrste prijavljenih neželjenih reakcija bile su slične bez obzira na godine. Stariji pacijenti su prijavili više neželjenih reakcija Gradusa 3 ili višeg (63,3%) u poređenju sa mlađim pacijentima (53,2%).

Indolentna sistemska mastocitoza
U Delu 2 PIONEER studije (N=141) (videti odeljak 5.1), 9 (6%) pacijenata je imalo 65 godina ili više, a 1 (< 1%) pacijent je imao 75 godina ili više. Nije uključen nijedan pacijent stariji od 84 godine. Sveukupno, nisu primećene značajne razlike u bezbednosti između pacijenata ≥ 65 godina i onih < 65 godina.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave

svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Simptomi
Postoji ograničeno iskustvo sa slučajevima predoziranja prijavljenim u kliničkim studijama sa avapritinibom. Maksimalna doza avapritiniba koja je proučavana u kliničkim studijama je 600 mg peroralno jednom dnevno. Neželjene reakcije uočene pri ovoj dozi bile su u skladu sa bezbednosnim profilom pri dozi od 300 mg ili 400 mg jednom dnevno (videti odeljak 4.8).

Lečenje

Ne postoji poznati antidot za predoziranje avapritinibom. U slučaju sumnje na predoziranje, uzimanje avapritiniba treba prekinuti i uvesti suportivnu terapiju. S obzirom na veliki volumen distribucije avapritiniba i njegovo opsežno vezivanje za proteine, malo je verovatno da će se dijalizom postići značajna eliminacija avapritiniba iz organizma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici; inhibitori protein kinaze
ATC šifra: L01EX18

Mehanizam dejstva

Avapritinib je inhibitor kinaze tipa 1 koji je pokazao biohemijsku *in vitro* aktivnost kod D842V PDGFRA mutacija i D816V KIT mutacija povezanih s rezistencijom na imatinib, sunitinib i regorafenib, s IC_{50} (koncentracija pri kojoj se postiže 50% maksimalne inhibicije) od 0,24 nanomolara odnosno 0,27 nanomolara i većom potentnošću protiv klinički značajnih mutacija na eksonu 11 KIT, eksonu 11/17 KIT i eksonu 17 KIT nego protiv „divljeg tipa" enzima KIT.

U ćelijskim testovima, avapritinib je inhibirao autofosforilaciju KIT D816V i PDGFRA D842V s IC_{50} od 4 nanomolara odnosno 30 nanomolara. U ćelijskim testovima, avapritinib je inhibirao proliferaciju u KIT mutantnim ćelijskim linijama, uključujući ćelijsku liniju mišjeg mastocitoma i ćelijsku liniju leukemije ljudskih mastocita. Avapritinib je takođe pokazao aktivnost inhibicije rasta u modelu ksenografta mišjeg mastocitoma s mutacijom na eksonu 17 KIT.

Farmakodinamsko dejstvo

Mogućnost produženja QT intervala
Sposobnost avapritiniba da produži QT interval procenjivana je kod 27 pacijenata koji su uzimali avapritinib u dozama od 300/400 mg (1,33 puta doza od 300 mg preporučena za pacijente sa GIST, 12 do 16 puta doza od 25 mg preporučena za pacijente sa ISM) jednom dnevno u otvorenom ispitivanju s jednom grupom pacijenata s GIST. Procenjena srednja promena QTcF u odnosu na početnu vrednost iznosila je 6,55 milisekunda (interval pouzdanosti [CI] od 90%: 1,80 do 11,29) pri uočenoj geometrijskoj srednjoj vrednosti C_{max} od 899 nanogram/ml u stanju dinamičke ravnoteže (12,8 puta

veća od geometrijske sredine vrednosti C_{max} avapritiniba u stanju dimaničke ravnoteže za dozu od 25 mg jednom dnevno kod pacijenata sa ISM). Nije uočen uticaj na srčanu frekvenciju ili srčanu provodljivost (PR, QRS i RR intervale).

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinička ispitivanja neoperabilnog ili metastatskog GIST
Efikasnost i bezbednost avapritiniba procenjena je u multicentričnoj, otvorenoj kliničkoj studiji sa jednom grupom (BLU-285-1101; NAVIGATOR). U studiju su uključeni pacijenti sa potvrđenom dijagnozom GIST i performans statusom (PS) prema kriterijumima Istočne kliničke onkološke grupe (ECOG) od 0 do 2 (58% i 3% pacijenata je imalo ECOG status 1 i 2). Ukupno 217 pacijenata uzimalo je početnu dozu od 300 mg ili 400 mg jednom dnevno.

Efikasnost je procenjena na osnovu ukupne stope odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) u skladu sa Kriterijumima za procenu odgovora kod solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*, RECIST) v1.1 modifikovanim za pacijente sa neoperabilnim ili metastatskim GIST (mRECIST v1.1) i trajanja odgovora (engl. *duration of response,* DOR), prema proceni izvršenoj u slepoj nezavisnoj centralnoj proceni (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR).

Pored toga, ukupno 239 pacijenata je uzimalo terapiju avapritinibom u odgovarajućoj početnoj dozi u tekućoj otvorenoj, randomizovanoj studiji faze 3 (BLU-285-1303; VOYAGER) u kojoj je PFS bio primarni parametar praćenja. Devedeset šest dodatnih pacijenata uzimalo je avapritinib u ovom ispitivanju nakon progresije bolesti na kontrolnom lečenju regorafenibom (engl. *crossover*). Prema poslednjem datumu preseka prikupljanja podatka (engl. *cut-off date*), od 9. marta 2020. godine, medijana trajanja lečenja bila je 8,9 meseci kod pacijenata s GIST uključenih u ovo ispitivanje, koji su imali D842V PDGFRA mutaciju, što daje neke preliminarne komparativne podatke o bezbednosti.

D842V mutacija PDGFRA

Ukupno 38 pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim GIST koji su imali D842V PDGFRA mutaciju uključeno je i lečeno avapritinibom u početnoj dozi od 300 mg ili 400 mg jednom dnevno. U studiji NAVIGATOR 71% pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim GIST koji su imali D842V PDGFRA mutaciju imalo je smanjenja doze na 200 mg ili 100 mg jednom dnevno tokom lečenja. Medijana vremena do smanjenja doze bila je 12 nedelja. Pacijenti s GIST morali su da imaju neoperabilnu ili metastatsku bolest i dokumentovanu D842V PDGFRA mutaciju utvrđenu lokalno dostupnim dijagnostičkim testom. Nakon 12 meseci 27 pacijenata još uvek je uzimalo avapritinib, a 22% je uzimalo 300 mg jednom dnevno, 37% je uzimalo 200 mg jednom dnevno, a 41% je uzimalo 100 mg jednom dnevno.

Početni demografski podaci i karakteristike bolesti bili su medijana starosti od 64 godine (raspon: od 29 do 90 godina), 66% muškaraca, 66% bele rase, ECOG PS od 0–2 (61% i 5% pacijenata imalo je ECOG status 1 odnosno 2), 97% je imalo metastatsku bolest, najveća ciljna lezija bila je > 5 cm za 58%, 90% je prethodno imalo hiruršku resekciju, a medijana broja prethodnih linija inhibitora tirozin kinaze 1 (raspon: od 0 do 5).

Rezultati o efikasnosti iz studije BLU-285-1101 (NAVIGATOR) za pacijente sa GIST koji imaju mutaciju D842V PDGFRA sažeti su u Tabeli 6. Podaci predstavljaju medijanu trajanja praćenja od 26 meseci za sve pacijente sa mutacijama D842V PDGFRA koji su bili živi, medijana OS nije dostignuta kod 74% živih pacijenata. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti bila je 24 meseca. Radiografsko smanjenje tumora primećeno je kod 98% pacijenata.

Tabela 6. Rezultati efikasnosti za D842V mutaciju PDGFRA kod pacijenata s GIST (studija NAVIGATOR)

Parametar efikasnosti	**N = 38**

mRECIST 1,1 ORR[1], (%) (95% CI) **CR** **PR**	95 (82,3; 99,4) 13 82
DOR (meseci), medijana (CI)	22,1 (14,1; NE)

Skraćenice: CI = interval pouzdanosti; CR = potpun odgovor; DOR = trajanje odgovora; mRECIST 1,1 = Kriterijumi za procenu odgovora kod solidnih tumora v1.1 modifikovani za pacijente s neoperabilnim ili metastatskim GIST; N = broj pacijenata; NE = ne može se proceniti; ORR = ukupna stopa odgovora; PR = delimičan odgovor
[1] ORR se definiše kao pacijenti koji su postigli CR ili PR (CR + PR)

Kod pacijenata s GIST s D842V PDGFRA mutacijom, lečenim početnim dozama od 300 ili 400 mg jednom dnevno ORR na osnovu centralnog radiološkog pregleda prema kriterijumima RECIST v1.1 bila je 95%.

Na osnovu preliminarnih rezultata tekuće studije faze 3 BLU-285-1303 (VOYAGER) u podgrupi od 13 pacijenata sa D842V PDGFRA mutacijama, zabeležen je delimičan odgovor kod 3 od 7 pacijenata u grupi koja je uzimala avapritinib (43% ORR) i ni kod jednog od 6 pacijenata u grupi koja je uzimala regorafenib (0% ORR). Medijanu PFS nije bilo moguće proceniti kod pacijenata sa D842V PDGFRA mutacijama koji su randomizovani i smešteni u grupu koja uzima avapritinib (95% CI: 9,7; NE) u poređenju sa 4,5 meseci kod pacijenata koji su uzimali regorafenib (95% CI: 1,7; NE).

Klinička ispitivanja uznapredovale sistemske mastocitoze
Efikasnost i bezbednost avapritiniba procenjena je u multicentričnoj, otvorenoj studiji faze 2 sa jednom grupom BLU-285-2202 (PATHFINDER). Od pacijenata koji ispunjavaju uslove se zahtevalo da imaju ECOG PS od 0 do 3. Pacijenti sa visokim i veoma visokim rizikom od AHN, kao što su AML ili visokorizični MDS, i malignitetima pozitivnim na hromozom Filadelfija bili su isključeni. Bili su dozvoljeni lekovi za palijativnu i suportivnu terapiju. Populacija u kojoj se mogao proceniti odgovor prema modifikovanim kriterijumima IWG-MRT-ECNM prema proceni centralnog odbora uključuje pacijente s dijagnozom AdvSM, koji su primili najmanje 1 dozu avapritiniba, imali su najmanje 2 procene koštane srži nakon početne vrednosti i učestvovali su u ispitivanju najmanje 24 nedelje ili su obavili posetu za završetak ispitivanja. Primarna mera ishoda efikasnosti bila je ORR prema modifikovanim kriterijumima IWG-MRT-ECNM prema odluci centralnog odbora.
Od 107 pacijenata uključenih u ispitivanje, 67 pacijenata je primilo barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i lečeno je početnom dozom od 200 mg peroralno jednom dnevno.

Procena primarnog parametra praćenja efikasnosti zasnivala se na ukupno 47 pacijenata s AdvSM koji su se mogli proceniti prema modifikovanim kriterijumima odgovora IWG-MRT-ECNM i koji su uključeni u ispitivanje, a koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba jednom dnevno sa 78,7% pacijenata koji su prethodno primili midostaurin, 17,0% koji su prethodno uzimali kladribin, 14,9% koji su prethodno uzimali interferon alfa, 10,6% koji su prethodno uzimali hidroksikarbamid i 6,4% koji su prethodno uzimali azacitidin. Trideset sedam (79%) od 47 pacijenata s AdvSM koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba imalo je jedno ili više smanjenja doze tokom lečenja s medijanom vremena do smanjenja doze od 6 nedelja. Karakteristike studijske populacije bile su: medijana starosti od 69 godina (raspon: 31 do 86 godina), 70% muškaraca, 92% bele rase, ECOG PS od 0-3 (66% i 34% pacijenata imalo je ECOG PS od 0–1 odnosno 2–3), a 89% je imalo detektabilnu KIT D816V mutaciju. Pre početka lečenja avapritinibom, medijana za mastocitni infiltrat koštane srži bila je 70%, medijana vrednosti triptaze u serumu bila je 325 nanogram/ml, a medijana za frakciju KIT D816V mutantnog alela (MAF) bila je 26,2%.

Rezultati efikasnosti kod pacijenata s AdvSM uključenih u ispitivanje, koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba jednom dnevno, s medijanom trajanja praćenja od 12 meseci, sažeti su u Tabeli 7.

Tabela 7. Rezultati efikasnosti kod pacijenata s uznapredovalom sistemskom mastocitozom koji su primili najmanje jednu prethodnu sistemsku terapiju u ispitivanju PATHFINDER

Parametar efikasnosti	Ukupno	ASM	SM-AHN	MCL
ORR[1] prema modifikovanom IWG-MRT-ECNM, n (%) (95% interval pouzdanosti)	**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)
Odgovor prema modifikovanoj IWG-MRT-ECNM kategoriji, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR[2] (meseci), medijana (95% interval pouzdanosti)	N = 28 NR (NE, NE)	N = 5 NR (NE, NE)	N = 19 NR (NE, NE)	N = 4 NR (NE, NE)
Stopa DOR nakon 12 meseci, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Stopa DOR nakon 24 meseca, %	85,6	NE	83,3	NE
Vreme do odgovora (meseci), medijana (min., maks.)	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)
Vreme do CR/CRh (meseci), medijana (min., maks.)	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

Skraćenice: CI = kliničko poboljšanje; CR = potpuna remisija; CRh = potpuna remisija sa delimičnim oporavkom periferne krvne slike; DOR = trajanje odgovora; NE = ne može se proceniti; NR = nije dostignuto; ORR = ukupna stopa odgovora; PR = delimična remisija

[1] ORR prema modifikovanim kriterijumima IWG-MRT-ECNM definiše se kao pacijenti koji su postigli CR, CRh, PR ili CI (CR + CRh, PR + CI)

[2] Procenjeno na osnovu *Kaplan–Mejero*-ve analize

Među pacijentima koji su lečeni avapritinibom u početnoj dozi od 200 mg jednom dnevno nakon najmanje jedne prethodne sistemske terapije, 83,1% pacijenata je imalo ≥ 50% smanjenje mastocita koštane srži, dok je 58,5% pacijenata imalo potpunu eliminaciju nakupina mastocita koštane srži; 88,1% pacijenata je imalo ≥ 50% smanjenje serumske triptaze, pri čemu je 49,3% imalo smanjenje serumske triptaze < 20 nanogram/ml; 68,7% pacijenata je imalo ≥ 50% smanjenje KIT D816V MAF u krvi, a 60,0% pacijenata je imalo smanjenje zapremine slezine za ≥ 35% u odnosu na početnu vrednost.

U potpornom multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 1 s jednom grupom, BLU-285-2101 (EXPLORER), ORR prema kriterijumima mIWG-MRT-ECNM bila je 73% (95% interval pouzdanosti: 39,0; 94,0) za 11 pacijenata s AdvSM koji su primili barem jednu prethodnu sistemsku terapiju i početnu dozu od 200 mg avapritiniba jednom dnevno.

Kliničke studije indolentne sistemske mastocitoze
Efikasnost i bezbednost avapritiniba je procenjena u studiji BLU-285-2203 (PIONEER), randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj, trodelnoj studiji sprovedenoj kod odraslih pacijenata sa ISM sa umerenim do teškim simptomima koji nisu adekvatno kontrolisani uz najbolju suportivnu negu. U delu 2 (pivotalni deo), pacijenti su randomizovani da primaju avapritinib u preporučenoj dozi od 25 mg oralno jednom dnevno uz najbolju suportivnu negu (141 pacijent) u odnosu na placebo sa najboljom suportivnom negom (71 pacijent). Nasumični deo studije sastojao se od perioda od 24 nedelje. Deo 3 studije BLU-285-2203 je u toku.

Primarni parametar praćenja u Delu 2 bio je srednja promena od početne do 24. nedelje u ukupnom skoru simptoma (TSS) mereno ISM obrascem za procenu simptoma (ISM-SAF). ISM-SAF je alatka za rezultate o kojoj izveštavaju pacijenti i koja se sastoji od upitnika od 12 stavki razvijenih posebno za procenu simptoma kod pacijenata sa ISM. Ocene ozbiljnosti koje je prijavio pacijent za 11 ISM simptoma (bol u kostima, bol u stomaku, mučnina, fleke, svrab, crvenilo, umor, vrtoglavica, magla u mozgu, glavobolja, dijareja; 0=ništa; 10=najgore moguće zamisli) se sabiraju da bi se izračunao TSS (opseg 0-110), sa višim rezultatima koji predstavljaju veće opterećenje simptoma. 12. tačka upitnika procenjuje broj epizoda dijareje.

Za potrebe studije, uključenim pacijentima je na skriningu bio potreban ukupan skor simptoma (TSS) od 28 ili više. Od pacijenata se zahtevalo da nisu uspeli da postignu adekvatnu kontrolu simptoma za 1 ili više osnovnih simptoma uz najmanje 2 simptomatske terapije, uključujući, ali ne ograničavajući se na: H1 antihistaminike, H2 antihistaminike, inhibitore protonske pumpe, inhibitore leukotriena, kromolin natrijum, kortikosteroide ili omalizumab.

Dodatni ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti koje su prijavili pacijenti bili su proporcija pacijenata lečenih avapritinibom koji su postigli smanjenje od ≥ 50% i ≥ 30% od početne vrednosti do 24. nedelje u TSS u poređenju sa placebom. Objektivne mere opterećenja mastocitom su takođe prijavljene kao ključni sekundarni parametri praćenja efikasnosti i uključivale su udeo pacijenata sa smanjenjem od ≥ 50% od početne vrednosti do 24. nedelje u serumskoj triptazi, frakciji alela KIT D816V periferne krvi i u mastocitima koštane srži.

Karakteristike populacije studije su bile: srednja starost od 51 godina (opseg: 18 do 79 godina), 73% su bile žene, 80% su bile bele, a 94% je imalo KIT D816V mutaciju. Na početku, srednja vrednost TSS je bila 50,93 (opseg: 12,1 do 104,4), srednja vrednost triptaze u serumu je bila 39,20 nanogram/ml (opseg: 3,6 do 501,6 nanogram/ml), medijana KIT D816V mutantne frakcije alela bila je 0,32% prema digitalnoj- lančanoj reakciji kapljične polimeraze (ddPCR) i srednji infiltrat mastocita koštane srži bio je 7%.

Većina pacijenata (99,5%) je istovremeno primala najbolju suportivnu negu na početku (srednja vrednost od 3 terapije). Najčešće terapije bile su H1 antihistaminici (98,1%), H2 antihistaminici (66%), inhibitori leukotriena (34,9%) i kromolin natrijum (32,1%).

Lečenje avapritinibom pokazalo je statistički značajna poboljšanja za sve primarne i ključne sekundarne parametre praćenja efikasnosti u poređenju sa placebom, kao što je rezimirano u Tabeli 8.

Tabela 8. Smanjenje ISM-SAF TSS i mere opterećenja mastocitom kod pacijenata sa indolentnom sistemskom mastocitozom u PIONEER-u 24. nedelji

Parametar efikasnosti	AYVAKYT (25 mg jednom dnevno) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Jednostrana p-vrednost
ISM-SAF TSS			
Srednja promena u TSS			
Promena u odnosu na osnovnu (95% CI)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Razlika u odnosu na placebo (95% CI)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
% pacijenata koji su postigli ≥ 50% smanjenje TSS (95% CI)	25 (17,9; 32.8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% pacijenata koji su postigli ≥ 30% smanjenje TSS (95% CI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Mere opterećenja mastocitom			
% pacijenata sa ≥ 50% smanjnje u serumskoj triptazi (95% CI)	N = 141 **54** (45,3; 62,3)	N = 71 **0** (0,0; 5,1)	< 0,0001
% kod pacijenata sa ≥ 50% smanjenje u perifernoj krvi KIT D816V frakcija alela ili se ne može detektovati (95% CI)	N = 118 **68** (58,6; 76,1)	N = 63 **6** (1,8; 15,5)	< 0,0001
% kod pacijenta sa ≥ 50% smanjenje mastocita koštane srži ili bez agregata (95% CI)	N = 106 **53** (42,9; 62,6)	N = 57 **23** (12,7; 35,8)	< 0,0001

Skraćenice: BSC = najbolja pomoćna nega, CI = interval poverenja, ISM-SAF = obrazac za procenu simptoma indolentne sistemske mastocitoze, TSS = ukupan rezultat simptoma
* Smanjenje TSS je rezultat srednjeg smanjenja svih pojedinačnih simptoma koji čine ISM-SAF.

Dugoročna efikasnost avapritiniba je procenjena u otvorenom proširenju PIONEER studije kod pacijenata koji primaju 25 mg avapritiniba (Deo 3). Sveukupno, 201 pacijent je prešao iz Dela 2 u Deo 3 PIONEER studije. Pacijenti koji su lečeni avapritinibom iz Dela 2 nastavili su da prijavljuju poboljšanja TSS tokom vremena do približno 48 nedelja (Deo 3 C7D1) lečenja sa srednjom promenom u odnosu na početnu vrednost TSS od -18,05 poena (95% CI -21,55; -14,56). Pacijenti koji su primali placebo iz Dela 2 koji su primili avapritinib u Delu 3 prijavili su značajno dodatno smanjenje rezultata TSS u prve 24 nedelje lečenja (Deo 3 C7D1) sa ukupnom prosečnom promenom u odnosu na početnu vrednost TSS od -19,71 poena (95% CI – 24,32; - 15,11), što je uključivalo dalje smanjenje od 10,78 poena u odnosu na osnovnu liniju iz Dela 3 neposredno pre prelaska na avapritinib.

Starija populacija

Neoperabilni ili metastatski GIST
Četrdeset dva procenta pacijenata koji su uzimali AYVAKYT u početnoj dozi od 300 mg i 400 mg jednom dnevno u studiji NAVIGATOR imali su 65 godina ili više. Uopšte uzev, nisu primećene razlike u efikasnosti u poređenju sa mlađim pacijentima. Dostupni su samo ograničeni podaci o upotrebi avapritiniba kod pacijenata starijih od 75 godina [8% (3 od 38)].

Uznapredovala sistemska mastocitoza
Od 47 pacijenata koji su uzimali AYVAKYT u početnoj dozi od 200 mg i koji su primili najmanje jednu prethodnu sistemsku terapiju u studiji PATHFINDER, 64% je imalo 65 godina ili više, dok je 21% imalo 75 godina i više. Uopšte uzev, nisu primećene razlike u efikasnosti između pacijenata starih ≥ 65 godina i onih starih < 65 godina.

Indolentna sistemska mastocitoza
Od 141 pacijenta sa ISM-om koji su primili AYVAKYT u Delu 2 (pivotalni deo) PIONEER studije, 9 (6%) pacijenata je bilo 65 godina ili više, dok je 1 (< 1%) pacijent imao 75 godina i više. Nije uključen nijedan pacijent stariji od 84 godine. Sveukupno, nisu primećene značajne razlike u efikasnosti između pacijenata ≥ 65 godina i onih < 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka AYVAKYT u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije s relapsnim/refraktornim solidnim tumorom s mutacijama u KIT ili PDGFRA (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Evropska agencija za lekove odustala je od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja leka AYVAKYT za sve podgrupe pedijatrijske populacije sa mastocitozom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek".
To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku.
Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će barem jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

5.2 Farmakokinetički podaci

Nakon primene avapritiniba jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je za 15 dana.

Neoperabilni ili metastatski GIST (doza od 300 mg jednom dnevno)
Nakon jednokratne doze i ponovljene doze avapritiniba, sistemska izloženost avapritinibu bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 30 do 400 mg jednom dnevno kod pacijenata s neoperabilnim ili metastatskim GIST. U stanju dinamičke ravnoteže geometrijska srednja vrednost (CV%) maksimalne koncentracije (C_{max}) i površina ispod krive koncentracija-vreme (AUC_{0-tau}) avapritiniba u dozi od 300 mg jednom dnevno bile su 813 nanograma/ml (52%) odnosno 15400 h•nanogram/ml (48%). Odnos geometrijske srednje vrednosti akumulacije nakon ponovljene doze iznosio je od 3,1 do 4,6.

Uznapredovala sistemska mastocitoza (doza od 200 mg jednom dnevno)
C_{max} i AUC avapritiniba u stanju dinamičke ravnoteže povećali su se proporcionalno u rasponu doza od 30 mg do 400 mg jednom dnevno kod pacijenata s AdvSM. U stanju dinamičke ravnoteže geometrijska srednja vrednost (CV%) C_{max} i AUC_{0-24} avapritiniba u dozi od 200 mg jednom dnevno bile su 377 nanogram/ml (62%) odnosno 6600 h•nanogram/ml (54%). Odnos geometrijske srednje vrednosti akumulacije nakon ponovljene doze (30–400 mg) iznosio je od 2,6 do 5,8.

Indolentna sistemska mastocitoza (25 mg jednom dnevno)
C_{max} i AUC avapritiniba su se proporcionalno povećali u rasponu doza od 25 mg do 100 mg jednom dnevno kod pacijenata sa ISM. Geometrijska sredina stabilnog stanja (CV%) C_{max} i AUC_{0-24}

avapritiniba u dozi od 25 mg jednom dnevno bila je 70,2 nanogram/ml (47,8%) i 1330 h•nanogram/ml (49,5%), respektivno. Geometrijski srednji odnos akumulacije nakon ponovljenih doziranja bio je 3,59.

Resorpcija

Nakon primene jednokratnih oralnih doza avapritiniba od 25 do 400 mg, medijana vremena do maksimalne koncentracije (T_{max}) kretala se u rasponu od 2 do 4 sata nakon doze. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena. Na osnovu populacijske procene prosečna oralna bioraspoloživost avapritiniba kod pacijenata sa GIST i AdvSM bila je 16% i 47% niža, retrospektivno u poređenju s onom kod pacijenata sa ISM.

Uticaj hrane
C_{max} i AUC_{inf} avapritiniba bile su povećane za 59% odnosno 29% kod zdravih osoba koje su uzimale avapritinib nakon obroka s visokim procentom masti (približno 909 kalorija, 58 grama ugljenih hidrata, 56 grama masti i 43 grama proteina) u poređenju s C_{max} i AUC_{inf} nakon noćnog posta.

Distribucija

98,8% avapritiniba veže se za proteine ljudske plazme *in vitro*, a vezivanje ne zavisi od koncentracije. Odnos distribucije između krvi i plazme je 0,95. Na osnovu populacijske procene očigledna zapremina volumena distribucije avapritiniba iznosi 971 l pri medijani telesne mase bez masnog tkiva od 54 kg. Inter-individualna varijabilnost Vc/F je 50,1%.

Biotransformacija

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da je oksidativni metabolizam avapritiniba pretežno posredovan putem CYP3A4, CYP3A5 i u manjoj meri putem CYP2C9. Relativni doprinosi CYP2C9 i CYP3A metabolizmu *in vitro* avapritiniba bili su 15,1% odnosno 84,9%. Formiranje glukuronida M690 katališe uglavnom UGT1A3.
Nakon davanja pojedinačne doze od približno 310 mg (~100 mikrokiri) [^{14}C] avapritiniba zdravim osobama, primarni metabolički putevi su bili oksidacija, glukuronidacija, oksidativna deaminacija i *N*-dealkilacija. Nepromenjeni avapritinib (49%) i metaboliti, M690 (hidroksi glukuronid; 35%) i M499 (oksidativna deaminacija; 14%) bili su glavne cirkulišuće radioaktivne komponente. Nakon peroralne primene 300 mg avapritiniba jednom dnevno kod pacijenata, AUC konstitutivnih enantiomera M499, BLU111207 i BLU111208 u stanju dinamičke ravnoteže iznosili su približno 35% odnosno 42% AUC avapritiniba. U dozi od 25 mg jednom dnevno, odnos metabolita i matičnog udela za BLU111207 i BLU111208 bio je 10,3% odnosno 17,5%. U poređenju s avapritinibom (IC_{50} = 4 nanomolara), enantiomeri BLU111207 (IC_{50} = 41,8 nanomolara) i BLU111208 (IC_{50} = 12,4 nanomolara) bili su 10,5 i 3,1 puta manje snažni, retrospektivno, u odnosu na D816V mutacije KIT *in vitro*.

In vitro studije su pokazale da je avapritinib direktan inhibitor CYP3A4 i vremenski zavisan inhibitor CYP3A4, pri klinički značajnim koncentracijama (videti odeljak 4.5). *In vitro* avapritinib nije inhibirao CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ili CYP2D6 pri klinički značajnim koncentracijama.

In vitro avapritinib nije indukovao CYP1A2 ili CYP2B6 pri klinički značajnim koncentracijama.

Eliminacija

Nakon pojedinačnih doza leka AYVAKYT kod pacijenata sa GIST, AdvSM i ISM, srednje poluvreme eliminacije avapritiniba iz plazme bilo je od 32 do 57 sati, od 20 do 39 sati i 38 do 45 sati, retrospektivno.

Populacijskom procenom utvrđeno je da je srednja vrednost prividnog klirensa (CL/F) avapritiniba bila 16,9 L/h. Kod pacijenata sa AdvSM vremenski-zavisna CL/F u Danu 9 je bio umanjen na 39,4% u odnosu na pacijente sa GIST i ISM. Međuindividualna varijabilnost u CL/F iznosila je 44,4%.

Nakon davanja jednokratne peroralne doze od približno 310 mg (~100 mikrokiri) [^{14}C] avapritiniba zdravim osobama, 70% radioaktivne doze pronađeno je u fecesu, a 18% se izlučuje urinom. Udeo nepromenjenog avapritiniba bio je 11% i 0,23% primenjene radioaktivne doze izlučene fecesom odnosno urinom.

Dejstvo avapritiniba na transportne proteine

In vitro, avapritinib nije supstrat P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K i BSEP u klinički značajnim koncentracijama.

Avapritinib je inhibitor P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K i BSEP *in vitro* (videti odeljak 4.5). *In vitro*, avapritinib nije inhibirao OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 ili OCT2 u klinički značajnim koncentracijama.

Aktivne supstance koje smanjuju želudačnu kiselinu

Nisu sprovedene kliničke studije interakcije lekova. Na osnovu populacijskih i nekompartmentalnih farmakokinetičkih analiza dejstvo lekova za smanjenje želudačne kiseline na bioraspoloživost avapritiniba nije klinički značajno.

Posebne populacije

Populacijske farmakokinetičke analize pokazuju da starost (18–90 godina), telesna masa (40–156 kg), pol i koncentracija albumina nemaju uticaj na izloženost avapritinibu. Istovremena primena inhibitora protonske pumpe (PPI) na bioraspoloživost (F) i uticaj telesne mase bez masnog tkiva na prividni srednji volumen distribucije (Vc/F) identifikovani su kao statistički značajni kovarijati s uticajem na izloženost avapritinibu. Telesna masa bez masnog tkiva (30 kg do 80 kg) pokazala je skroman uticaj na C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže (+/- 5%), dok je istovremena primena PPI dovela do ~19% smanjenja AUC i C_{max}. Ova manja dejstva na izloženost nisu klinički značajna s obzirom na varijabilnost FK (> 40 % CV) i ne očekuje se da će uticati na efikasnost i bezbednost. Nije pronađen značajan uticaj rase na farmakokinetiku avapritiniba, iako mali broj ispitanika crne rase (N=27) i Azijata (N = 26) ograničava zaključke koji se mogu izvesti na osnovu rase.

Oštećenje funkcije jetre
Budući da je eliminacija putem jetre glavni put izlučivanja avapritiniba, oštećenje jetre može dovesti do povećanih koncentracija avapritiniba u plazmi. Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, izloženosti avapritinibu bile su slične kod 72 osobe s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin unutar gornje granice normale [GGN] i AST > GGN ili ukupan bilirubin > 1 do 1,5 puta GGN i bilo koja vrednost AST), 13 osoba s umerenim oštećenjem funkcije jetre (ukupan bilirubin > 1,5 do 3,0 puta GGN i bilo koja vrednost AST) i 402 osobe s normalnom funkcijom jetre (ukupan bilirubin i AST unutar GGN). U kliničkoj studiji koja je ispitivala dejstvo teškog oštećenja jetre na farmakokinetiku avapritiniba nakon primene jedne oralne doze od 100 mg avapritiniba, srednja nevezana AUC bila je 61% veća kod osoba sa teškim oštećenjem jetre (*Child-Pugh* klasa C) u poređenju sa odgovarajućim zdravim osobama sa normalnom funkcijom jetre. Niža početna doza se preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize, izloženost avapritinibu bila je slična kod 136 osoba s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 60–89 ml/min), 52 osobe s umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr 30–59 ml/min) i 298 osoba s očuvanom funkcijom bubrega (CLcr ≥ 90 ml/min), što upućuje na to da nije potrebno prilagođavati dozu kod pacijenata s blagim do umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika avapritiniba kod pacijenata s teškim oštećenjem

funkcije bubrega (CLcr 15–29 ml/min) ili završnim stadijumom bubrežne bolesti (CLcr < 15 ml/min) nije ispitivana.

5.3 Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza

Krvarenje u mozgu i kičmenoj moždini kod pasa pri dozama većim ili jednakim 15 mg/kg/dan (približno 9,0; 1,8 i 0,8 puta više od izloženosti ljudi na osnovu AUC pri dozi od 25 mg, 200 mg i 300 mg jednom dnevno, respektivno) i edem koroidnog pleksusa u mozgu javio se kod pasa pri dozama većim ili jednakim 7,5 mg/kg/dan (približno ≥ 4,7; 1,0 i 0,4 puta većoj od izloženosti kod ljudi na osnovu AUC pri kliničkoj dozi od 25 mg, 200 mg i 300 mg jednom dnevno, retrospektivno). Pacovi su imali konvulzije, koje su mogle biti posledica inhibicije Nav 1,2 pri sistemskoj izloženosti ≥ 96, 12 i ≥ 8 puta većoj od izloženosti kod pacijenata pri kliničkoj dozi od 25 mg, 200 mg i 300 mg jednom dnevno.

U 6-mesečnoj toksikološkoj studiji ponovljenih doza na pacovima, pacovi su ispoljili hemoragijsku i cističnu degeneraciju žutog tela jajnika i vaginalnu mucifikaciju pri koncentracijama doze većim ili jednakim 3 mg/kg/dan sa marginama izloženosti od 15, 3 i 1,3 puta u odnosu na čoveka izloženost na osnovu AUC od 25 mg, 200 mg i 300 mg, respektivno. U 9-mesečnoj toksikološkoj studiji ponovljenih doza kod pasa, uočena je hipospermatogeneza (3/4 mužjaka) pri najvišoj testiranoj dozi, 5 mg/kg/dan (5,7; 1,2 i < 1 puta više od izloženosti ljudi (AUC) od 25 mg, 200 mg i 300 mg doza, respektivno).

Genotoksičnost/karcinogenost
Avapritinib nije bio mutagen *in vitro* na testu reverzibilne bakterijske mutacije (Ames test). Bio je pozitivan na *in vitro* testu hromozomske u kulturi limfocita ljudske periferne krvi, a negativan na mikronukleusnom testu koštane srži i na komet-testovima hromozomskog oštećenja jetre kod pacova, i zbog toga, uopšte uzev, nije genotoksičan. Karcinogeni potencijal avapritiniba je procenjen u 6-mesečnoj studiji na transgenim miševima gde su zabeležene veće incidence niže celularnosti kortikalne žlezde timusa pri dozama od 10 i 20 mg/kg/dan. Dugoročna studija karcinogenosti avapritiniba je u toku.

Toksičnost za reprodukciju i razvoj
Kombinovana studija posvećena plodnosti muškaraca i žena i ranog embrionalnog razvoja sprovedena je na pacovima pri oralnim dozama avapritiniba od 3; 10 i 30 mg/kg/dnevno za mužjake i 3; 10 i 20 mg/kg/dnevno za ženke. Nije zabeležen direktni uticaj na plodnost mužjaka i ženki pri najvećim dozama testiranim u ovoj studiji (100,8 i 62,6 puta veća od izloženosti ljudi (AUC) pri 25 mg, 20,3 i 9,5 puta veća od izloženosti ljudi (AUC) pri 200 mg i 8,7 i 4,1 puta veća od izloženosti ljudi (AUC) na 300 mg).

Avapritinib se raspodeljuje u semenu tečnost u do 0,10 puta većoj koncentraciji od one u ljudskoj plazmi pri dozi od 25mg. Došlo je do povećanja preimplantacijskog gubitka i ranoj resorpciji sa marginama izloženosti od 15; 3 i 1,3 puta veće od izloženosti ljudi (AUC) pri kliničkim dozama od 25 mg, 200 mg i 300 mg, respektivno. Smanjenje proizvodnje sperme i relativne težine testisa primećeno je kod mužjaka pacova kojima je davan avapritinib pri izlaganjima od 7 i 30 puta, 1 i 5 puta i 0,6 i 3 puta u dozama od 25 mg, 200 mg i 300 mg za ljude, respektivno.

U studiji toksičnosti za embrio-fetalni razvoj kod pacova, avapritinib je pokazao embriotoksične i teratogene uticaje (smanjenje telesne mase i vitalnosti fetusa i povećanje visceralnih i skeletnih malformacija). Oralna primena avapritiniba tokom perioda organogeneze bila je teratogena i embriotoksična kod pacova pri izlaganjima koja su bila približno 31,4; 6,3 i 2,7 puta veća od izloženosti ljudi (AUC) pri dozama od 25 mg, 200 mg i 300 mg, respektivno.

Studije fototoksičnosti
Studija fototoksičnosti *in vitro* na 3T3 mišjim fibroblastima, kao i studija fototoksičnosti kod pigmentiranih pacova pokazalo je da avapritinib ima blagi potencijal fototoksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete
celuloza, mikrokristalna;
kopovidon;
kroskarmeloza-natrijum;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete
talk;
makrogol 3350;
polivinilalkohol;
titan-dioksid (E171).

Mastilo za štampu (samo za film tablete od 100 mg, 200 mg i 300 mg);
šelak lak 45% (20% esterifikovan) u etanolu;
brilliant blue FCF (E133);
titan-dioksid (E171);
gvožđe-oksid, crni (E 172);
propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3 Rok upotrebe

4 godine

6.4 Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od polietilena visoke gustine (HDPE) sa sigurnosnim zatvaračem (polipropilen) za decu, sa zaštitnom folijom (indukcijski zatopljena folija s pulpom) i sredstvom za sušenje u kanisteru.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 30 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6 Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AMICUS SRB D.O.O.
Milorada Jovanovića 9
Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole:
AYVAKYT, 25 mg, film tablete: 005036564 2025
AYVAKYT, 50 mg, film tablete: 005037046 2025
AYVAKYT, 100 mg, film tablete: 005037444 2025
AYVAKYT, 200 mg, film tablete: 005037626 2025
AYVAKYT, 300 mg, film tablete: 005037795 2025

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek", na period od 12 meseci.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 18.03.2025.
Datum obnove dozvole: 15.09.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2026.