

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten
AYVAKYT 200 mg Filmtabletten
AYVAKYT 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Avapritinib.

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Avapritinib.

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Avapritinib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten

Ovale, weiße Filmtabletten mit einer Länge von 16 mm und einer Breite von 8 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite.

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten

Ovale, weiße Filmtabletten mit einer Länge von 18 mm und einer Breite von 9 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „300“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die die Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (PDGFRA)-D842V-Mutation aufweisen, indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien hat.

Die Patientenauswahl für die Behandlung von inoperablen oder metastasierten GIST mit der PDGFRA-D842V-Mutation sollte auf einer validierten Testmethode beruhen.

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib beträgt 300 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden.

Die Behandlung sollte bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. Wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermeiden lässt, sollte die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg oral einmal täglich auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Falls es nach der Einnahme einer Avapritinib-Dosis zu Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

Versäumte Dosen

Wenn eine Dosis Avapritinib versäumt wurde, sollte der Patient die verpasste Dosis nachholen, es sei denn, die nächste geplante Dosis erfolgt innerhalb von 8 Stunden (siehe Art der Anwendung). Wenn die Dosis nicht mindestens 8 Stunden vor der nächsten Dosis eingenommen wurde, sollte diese Dosis ausgelassen werden und der Patient die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen.

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Zur Behandlung von Nebenwirkungen kann basierend auf der Schwere und klinischen Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden.

Bei den Patienten kann die Dosis in 100-mg-Schritten auf eine Mindestdosis von 100 mg einmal täglich reduziert werden.

Empfohlene Dosisanpassungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1. Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosierung
Intrakranielle Blutung (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
Kognitive Auswirkungen** (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	Die gleiche Dosis beibehalten oder unterbrechen bis zur Verbesserung auf Baselinenniveau oder Ausheilung. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 2 oder Grad 3	Die Therapie bis zur Verbesserung auf Baseline, Grad 1 oder Ausheilung unterbrechen. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 4	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
Weitere (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder Grad 4	Die Therapie unterbrechen, bis Grad 2 oder weniger erreicht wird. Die Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis fortsetzen, falls gerechtfertigt.

*Schweregrad der Nebenwirkungen, abgestuft nach den Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) Version 4.03 und 5.0

**Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (Activities of Daily Living, ADL) bei Nebenwirkungen Grad 2 oder höher

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin unterhalb der oberen Normgrenze [ONG] und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ONG oder Gesamtbilirubin über 1 bis 1,5 x ONG und jegliche AST) und für Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin über 1,5 bis 3,0 x ONG und jegliche AST) wird keine Dosisanpassung empfohlen. Avapritinib wurde bei Patienten mit schwerer (Child-Pugh Klasse C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht und daher kann die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter und moderater Nierenfunktionsstörung [Kreatinin-Clearance (CLcr) 30–89 ml/min, mittels Cockcroft-Gault geschätzt] wird keine Dosisanpassung empfohlen. Da Avapritinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15–29 ml/min) oder Nierenerkrankung im Endstadium (CLcr < 15 ml/min) nicht untersucht wurde, kann seine Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium nicht empfohlen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AYVAKYT bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

AYVAKYT ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten sollten die Tablette(n) als Ganzes mit einem Glas Wasser schlucken.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

Avapritinib wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse, einschließlich schwerwiegender und schwerer Ereignisse, wie gastrointestinalen, Leber-, Tumor- und intrakraniellen Blutungen, in Verbindung gebracht. Gastrointestinale Blutungen waren die am häufigsten berichteten hämorrhagischen Ereignisse während der Behandlung mit Avapritinib (siehe Abschnitt 4.8).

Die routinemäßige Überwachung auf hämorrhagische Ereignisse sollte eine körperliche Untersuchung beinhalten und Blutbild und Gerinnungsparameter sollten überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderer Begleitmedikation, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.

Intrakranielle Blutungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung wurden bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die Avapritinib erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt.

Vor Beginn mit AYVAKYT sollte das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit Risikofaktoren wie schwerer Thrombozytopenie und bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer intrakraniellen Blutung, wie z. B. Patienten mit einem Gefäßaneurysma oder einer Vorgeschichte einer intrakraniellen Blutung innerhalb des letzten Jahres, einer Vorgeschichte eines zerebrovaskulären Ereignisses oder einer transitorischen ischämischen Attacke sorgfältig geprüft werden. Patienten, bei denen während der Behandlung mit AYVAKYT klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz oder fokale Schwäche) auftreten, sollten unverzüglich ihr medizinisches Fachpersonal informieren. Die zerebrale Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) oder Computertomografie (CT) kann nach Ermessen des Arztes auf Grund der Schwere und der klinischen Manifestation durchgeführt werden.

Bei Patienten mit beobachteten intrakraniellen Blutungen während der Behandlung mit Avapritinib sollte Avapritinib unabhängig vom Grad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Es gibt keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit AYVAKYT bei Patienten mit Hirnmetastasen.

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die AYVAKYT erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Dazu gehören Gedächtnisstörungen,

kognitive Störungen, Verwirrheitszustände und Enzephalopathie. Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.

Es wird empfohlen, dass Patienten auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrung oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden. Patienten sollten ihr medizinisches Fachpersonal sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen.

Bei Patienten mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit AYVAKYT sollte die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 1 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien verbesserten Dosisreduktionen oder Dosisunterbrechungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

Flüssigkeitsretention

Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisiertem Ödem (Gesichts-, periorbitales oder peripheres Ödem und/oder Pleuraergüsse) oder generalisierter Ödeme wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig berichtet. Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem und/oder Perikardergüsse) wurde gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Daher wird empfohlen, Patienten auf diese Nebenwirkungen hin zu untersuchen, einschließlich einer regelmäßigen Beurteilung des Gewichts und der Atemwegssymptome. Eine unerwartet schnelle Gewichtszunahme oder Atemwegssymptome, die auf eine Flüssigkeitsretention hindeuten, sollten sorgfältig untersucht werden und es sollten eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden.

QT-Intervall-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen. AYVAKYT sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder einem bestehenden Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. aufgrund von begleitenden Arzneimitteln, vorbestehender Herzerkrankung und/oder Elektrolytstörungen) eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen, einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls und verwandter Arrhythmien, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Anweisungen zur Dosisanpassung, wenn sich eine gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeiden lässt.

Eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels EKG sollte in Betracht gezogen werden, wenn AYVAKYT gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Durchfall, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST (siehe Abschnitt 4.8). Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören. Der Hydratationszustand von Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, muss genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.

Laboruntersuchungen

Die Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST ist mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Während der Behandlung mit AYVAKYT sollte regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden.

Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin) sollte bei Patienten, die AYVAKYT erhalten, regelmäßig überwacht werden.

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da dies die Plasmakonzentration von Avapritinib erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5). Die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da hierdurch möglicherweise die Plasmakonzentration von Avapritinib sinkt (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeitsreaktion

Die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht sollte wegen des mit AYVAKYT verbundenen Phototoxizitätsrisikos vermieden oder minimiert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen wie Schutzkleidung und Sonnenschutz mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die Auswirkungen auf AYVAKYT haben können

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von AYVAKYT mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöhte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich über 13 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 200 mg Avapritinib am Tag 4, erhöhte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{\max} um das 1,4-Fache und die $AUC_{0-\infty}$ um das 4,2-Fache im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 200 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren (wie z. B. Antimykotika einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol; bestimmte Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin; Wirkstoffe zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus/erworbenem Immundefizienzsyndrom (HIV/AIDS) wie Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir und Saquinavir; sowie Conivaptan gegen Hyponatriämie und Boceprevir zur Behandlung von Hepatitis) einschließlich Grapefruit oder Grapefruitsaft sollten vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Anfangsdosis von AYVAKYT von 300 mg oral einmal täglich auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Starke und moderate CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von AYVAKYT mit einem starken CYP3A-Induktor verringerte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Avapritinib führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampin (600 mg einmal täglich über 18 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 400 mg Avapritinib am Tag 9 verminderte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{\max} um 74 % und die $AUC_{0-\infty}$ um 92 % im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 400 mg Avapritinib.

Die gleichzeitige Verabreichung von AYVAKYT mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon,

Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Dabrafenib, Nafcillin oder *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut) sollte vermieden werden.

Auswirkung von AYVAKYT auf andere Wirkstoffe

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Avapritinib ein direkter Inhibitor von CYP3A und ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu erhöhen.

In-vitro-Studien haben darauf hingewiesen, dass Avapritinib ein Induktor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu vermindern.

Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avapritinib mit CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Index ist Vorsicht geboten, da ihre Plasmakonzentrationen verändert werden können.

Avapritinib ist *in vitro* ein Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K und BSEP. Daher hat Avapritinib das Potenzial, die Konzentrationen der gleichzeitig verabreichten Substrate dieser Transporter zu verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darüber informiert werden, dass Avapritinib den Fetus schädigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der AYVAKYT-Behandlung bestimmt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und bis zu 1 Monat nach der letzten Dosis mit AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen sollten angewiesen werden, umgehend ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie während der Einnahme von AYVAKYT schwanger werden oder eine Schwangerschaft vermuten.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Avapritinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von AYVAKYT während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn AYVAKYT während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn die Patientin während der Einnahme von AYVAKYT schwanger wird, sollte die Patientin bezüglich des potenziellen Risikos für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Avapritinib/Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung mit AYVAKYT und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von AYVAKYT auf die Fertilität der Patienten vor. In einer Fertilitätsstudie mit Ratten wurden keine relevanten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AYVAKYT kann Nebenwirkungen wie z. B. kognitive Auswirkungen hervorrufen, die die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen können. Die Patienten sollten auf das Potenzial für Nebenwirkungen aufmerksam gemacht werden, die ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen. Patienten, bei denen diese Nebenwirkungen auftreten, sollten besonders vorsichtig sein, wenn sie Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheitsdatenbank umfasst insgesamt 585 Patienten mit GIST (alle Dosen), von denen 550 Patienten Avapritinib in einer Anfangsdosis von 300 mg oder 400 mg erhielten, siehe Abschnitt 5.1.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen jeglichen Grades während der Behandlung mit AYVAKYT waren Übelkeit (45 %), Ermüdung (40 %), Anämie (39 %), periorbitale Ödeme (33 %), Gesichtswater (27 %), Hyperbilirubinämie (28 %), Durchfall (26 %), Erbrechen (24 %), periphere Ödeme (23 %), vermehrte Tränensekretion (22 %), verminderter Appetit (21 %) und Gedächtnisstörungen (20 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 23 % der Patienten auf, die Avapritinib erhielten. Die häufigsten schweren Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Avapritinib waren Anämie (6 %) und Pleuraerguss (1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Behandlungsabbruch führten, waren Fatigue, Enzephalopathie und intrakranielle Blutungen (jeweils < 1 %). Zu den Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, gehörten Anämie, Fatigue, erniedrigte Neutrophilenzahl, erhöhtes Bilirubin im Blut, Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, periorbitales Ödem, Übelkeit und Gesichtswater.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei ≥ 1 % der Patienten berichtet wurden, sind mit Ausnahme der in Abschnitt 4.4 genannten Nebenwirkungen, die ungeachtet der Häufigkeit enthalten sind, nachfolgend (Tabelle 2) nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Tabelle 2. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei mit AYVAKYT behandelten Patienten berichtet wurden

Systemorgan- klasse/ Häufigkeits- kategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Häufig	Konjunktivitis	2,0	-
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Gelegentlich	Tumorblutung	0,2	0,2
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Sehr häufig	Anämie	39,6	20,4
	Erniedrigte Anzahl weißer Blutkörperchen	14,0	3,1
	Erniedrigte Neutrophilenzahl	15,8	8,9
Häufig	Thrombozytopenie	8,4	0,9
	Erniedrigte Lymphozytenzahl	4,7	2,2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig	Verminderter Appetit	21,1	0,5
Häufig	Hypophosphatämie	8,9	2,5
	Hypokaliämie	6,0	0,9
	Hypomagnesiämie	3,8	0,4
	Hyponatriämie	1,3	0,7
	Dehydrierung	1,8	0,5
	Hypoalbuminämie	2,4	-
	Hypokalzämie	2,2	0,4
Psychiatrische Erkrankungen			
Häufig	Verwirrtheitszustand	4,7	0,5
	Depression	4,2	0,4
	Angst	1,8	-
	Schlaflosigkeit	3,8	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig	Gedächtnisstörungen	22,7	0,9
	Kognitive Störung	11,8	0,9
	Schwindel	10,5	0,2
	Auswirkungen auf den Geschmack	12,7	-
Häufig	Intrakranielle Blutung ¹	1,6	1,1
	Geistige Beeinträchtigungen ²	5,6	0,7
	Periphere Neuropathie	8,5	0,4
	Somnolenz	1,8	-
	Aphasie	1,8	-
	Hypokinesie	1,3	0,2
	Kopfschmerzen	8,0	0,2
	Gleichgewichtsstörung	1,6	-
	Sprachstörung	4,5	-
	Tremor	2,2	0,2
Gelegentlich	Enzephalopathie	0,9	0,5
Augenerkrankungen			
Sehr häufig	Erhöhte Tränensekretion	22,2	-
Häufig	Okuläre Blutung ³	1,1	-
	Verschwommensehen	2,9	-
	Bindehautblutung	2,4	-
	Photophobie	1,6	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Häufig	Schwindel	2,4	-
Herzerkrankungen			
Gelegentlich	Perikarderguss	0,9	0,2

Systemorgan- klasse/ Häufigkeits- kategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Hypertonie	3,3	1,1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Häufig	Pleuraerguss	6,0	0,9
	Dyspnoe	6,0	0,7
	Verstopfte Nase	1,5	-
	Husten	2,2	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Bauchschmerzen	10,9	1,1
	Erbrechen	24,2	0,7
	Durchfall	26,4	2,7
	Übelkeit	45,1	1,5
	Trockenheit	10,9	0,2
	Gastroösophageale Refluxkrankheit	12,9	0,5
Häufig	Gastrointestinale Blutungen ⁴	2,2	1,6
	Aszites	7,5	1,3
	Verstopfung	5,8	-
	Dysphagie	2,4	0,4
	Stomatitis	2,4	-
	Flatulenz	1,6	-
	Hypersalivation	1,5	-
Leber- und Gallenerkrankungen			
Sehr häufig	Hyperbilirubinämie	27,5	5,8
Gelegentlich	Leberblutung	0,2	0,2
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Sehr häufig	Veränderung der Haarfarbe	15,3	0,2
	Hautausschlag	12,7	1,6
Häufig	Palmoplantares Erythrodyästhesie-Syndrom	1,3	-
	Lichtempfindlichkeitsreaktion	1,1	-
	Hypopigmentierung der Haut	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopezie	9,6	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Häufig	Myalgie	2,0	-
	Arthralgie	1,8	-
	Rückenschmerzen	1,1	-
	Muskelspasmen	1,6	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Häufig	Akute Nierenschädigung	2,0	0,9
	Erhöhter Kreatininwert im Blut	4,4	-
	Hämaturie	1,1	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Ödem ⁵	70,2	4,7
	Ermüdung	39,6	5,3
Häufig	Asthenie	7,8	1,6
	Fieber	1,8	0,2
	Unwohlsein	2,5	0,2
	Kältegefühl	2,9	-
Untersuchungen			
Sehr häufig	Erhöhte Transaminasen	12,4	0,9
Häufig	Verlängerte QT im Elektrokardiogramm	2,0	0,2
	Erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut	3,3	0,4

Systemorgan- klasse/ Häufigkeits- kategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
	Gewichtsabnahme	7,5	0,2
	Gewichtszunahme	4,7	-
	Erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut	1,3	-

¹ Intrakranielle Blutung (einschließlich Hirnblutung, intrakranieller Blutung, subduralen Hämatoms, Zerebralhämatoms)

² Geistige Beeinträchtigungen (einschließlich Aufmerksamkeitsstörung, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, Demenz)

³ Okuläre Blutung (einschließlich Augenblutung, Netzhautblutung, Glaskörperblutung)

⁴ Gastrointestinale Blutungen (einschließlich Magenblutung, gastrointestinale Blutungen, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich, Rektalblutung, Meläna)

⁵ Ödem (einschließlich periorbitalen Ödems, peripheren Ödems, Gesichtsoedems, Augenlidödems, Flüssigkeitsretention, generalisierten Ödems, Orbitalödems, Augenödems, Ödems, peripherer Schwellung, Gesichtsschwellung, geschwellenem Auge, Bindehautödems, Larynxödems, lokalisierten Ödems, Lippenschwellung)

- bei Graden ≥ 3 keine Nebenwirkungen berichtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Intrakranielle Blutung

Intrakranielle Blutungen (z. B. Subduralhämatom, intrakranielle Blutung, Hirnblutung und Zerebralhämatom) traten bei 10 (1,7 %) der 585 Patienten mit GIST (alle Dosen) und bei 9 (1,6 %) der 550 Patienten mit GIST auf, die AYVAKYT in einer Anfangsdosis von 300 mg oder 400 mg einmal täglich erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Ereignisse von intrakraniellen Blutungen (alle Grade) traten in einem Zeitraum von 8 bis 84 Wochen nach Beginn mit AYVAKYT auf, mit einer medianen Zeit bis zum Beginn von 22 Wochen. Die mediane Zeit bis zur Besserung und Ausheilung betrug 25 Wochen bei einer intrakraniellen Blutung von Grad ≥ 2 .

Kognitive Auswirkungen

Kognitive Auswirkungen traten bei 194 (33 %) der 585 Patienten mit GIST (alle Dosen) und bei 182 (33 %) der 550 Patienten mit GIST auf, die AYVAKYT bei Anfangsdosen von entweder 300 oder 400 mg einmal täglich erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Bei den Patienten, bei denen ein Ereignis (jeden Grades) auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Beginn 8 Wochen.

Die meisten kognitiven Auswirkungen waren Grad 1, wobei Grad ≥ 2 bei 11 % von 550 Patienten auftrat. Bei Patienten, bei denen eine kognitive Auswirkung Grad ≥ 2 (Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens) auftrat, betrug die mediane Zeit bis zur Besserung 15 Wochen.

Gedächtnisstörungen traten bei 20 % der Patienten auf, < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Kognitive Störungen traten bei 12 % der Patienten auf; < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Verwirrtheitszustand trat bei 5 % der Patienten auf; < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Enzephalopathie trat bei < 1 % der Patienten auf; < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Schwerwiegende Nebenwirkungen kognitiver Auswirkungen wurden für 9 von 585 (1,5 %) der GIST-Patienten (alle Dosen) berichtet, von denen 7 der 550 (1,3 %) Patienten in der GIST-Gruppe beobachtet wurden, die eine Anfangsdosis von einmal täglich entweder 300 oder 400 mg erhielten. Insgesamt war bei 1,3 % der Patienten ein dauerhaftes Absetzen von AYVAKYT wegen einer kognitiven Auswirkung erforderlich.

Kognitive Auswirkungen traten bei 37 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren auf, die eine Anfangsdosis von entweder 300 oder 400 mg einmal täglich erhielten.

Ältere Patienten

In NAVIGATOR und VOYAGER (N = 550) waren 39 % der Patienten 65 Jahre und älter, und 9 % waren 75 Jahre und älter. Im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65) hatten mehr Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren über Nebenwirkungen berichtet, die zu Dosisreduktionen (55 % versus 45 %) und Dosisabbrüchen (18 % versus 4 %) führten. Die Arten der berichteten Nebenwirkungen waren unabhängig vom Alter ähnlich. Ältere Patienten berichteten über mehr Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher im Vergleich zu jüngeren Patienten (63 % vs. 50 %).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In klinischen Studien mit Avapritinib wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die klinisch untersuchte maximale Dosis von AYVAKYT beträgt 600 mg oral einmal täglich. Die bei dieser Dosis beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem Sicherheitsprofil bei 300 oder 400 mg einmal täglich überein (siehe Abschnitt 4.8).

Behandlung

Es gibt kein bekanntes Gegenmittel für eine AYVAKYT-Überdosierung. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte die Gabe von AYVAKYT unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Avapritinib und der hohen Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Avapritinib führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX18.

Wirkmechanismus

Avapritinib ist ein Typ-1-Kinase-Inhibitor, der eine biochemische *In-vitro*-Aktivität auf die PDGFRA-D842V- und KIT-D816V-Mutanten gezeigt hat, die mit einer Resistenz gegen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib, mit halben maximalen Hemmkonzentrationen (IC_{50}) von 0,24 nM bzw. 0,27 nM und einer größeren Wirksamkeit gegen klinisch relevante KIT-Exon-11- und KIT-Exon-17-Mutanten als gegen das KIT-Wildtyp-Enzym assoziiert sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls

Die Fähigkeit von Avapritinib, das QT-Intervall zu verlängern, wurde bei 27 Patienten, denen AYVAKYT in Dosierungen von 300/400 mg einmal täglich verabreicht wurde, in einer offenen, einarmigen Studie bei Patienten mit GIST untersucht. Die geschätzte mittlere Änderung für die QTcF gegenüber der Baseline betrug 6,55 ms (90 %-Konfidenzintervall [KI]: 1,80 bis 11,29) bei der beobachteten geometrischen mittleren C_{max} im Steady State von 899 ng/ml. Es wurde keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder die kardiale Erregungsleitung (PR-, QRS- und RR-Intervalle) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von AYVAKYT wurde in einer multizentrischen, einarmigen, offenen klinischen Studie (**BLU-285-1101; NAVIGATOR**) untersucht. Patienten mit einer bestätigten GIST-Diagnose und einem Leistungsstatus (PS) der Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) von 0 bis 2 (58 % bzw. 3 % der Patienten hatten ECOG-Status 1 bzw. 2) wurden in die Studie eingeschlossen. Insgesamt 217 Patienten erhielten eine Anfangsdosis von entweder 300 mg oder 400 mg einmal täglich.

Die Wirksamkeit wurde auf Grundlage der Gesamtansprechrate (ORR) nach den Ansprechbewertungskriterien bei soliden Tumoren (RECIST) V1.1, modifiziert für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST (mRECIST V1.1), und der Ansprechdauer (DOR) gemäß Auswertung durch ein Blinded Independent Central Review (BICR) bewertet.

Darüber hinaus erhielten insgesamt 239 Patienten in einer laufenden offenen, randomisierten Phase-3-Studie (**BLU-285-1503; VOYAGER**) mit PFS als primärem Endpunkt eine Behandlung mit Avapritinib in der relevanten Anfangsdosis. Sechshundneunzig weitere Patienten erhielten in dieser Studie Avapritinib nach Krankheitsprogression unter der Vergleichsbehandlung mit Regorafenib (Crossover). Zum Zeitpunkt des letzten Stichtags, dem 9. März 2020, betrug bei Patienten mit GIST, die die in dieser Studie eingeschlossene PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, die mediane Behandlungsdauer 8,9 Monate, was einige vorläufige vergleichende Sicherheitsdaten verfügbar macht.

PDGFRA-D842V-Mutation

Insgesamt 38 Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation beinhalten, wurden rekrutiert und mit AYVAKYT in einer Anfangsdosis von entweder 300 mg oder 400 mg einmal täglich behandelt. In der NAVIGATOR-Studie wurde bei 71 % der Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, bei denen die PDGFRA-D842V-Mutation vorlag, die Dosis im Verlauf der Therapie auf 200 mg oder 100 mg einmal täglich reduziert. Die mediane Zeit bis zur Dosisreduktion betrug 12 Wochen. Die GIST-Patienten mussten eine inoperable oder metastasierte Erkrankung haben und eine dokumentierte PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, die durch einen lokal verfügbaren diagnostischen Test bestimmt wurde. Nach 12 Monaten erhielten 27 Patienten immer noch AYVAKYT, wobei 22 % der Patienten einmal täglich 300 mg, 37 % einmal täglich 200 mg und 41 % einmal täglich 100 mg erhielten.

Die demografischen Daten und Krankheitsmerkmale zur Baseline waren ein medianes Alter von 64 Jahren (Bereich: 29 bis 90 Jahre), 66 % männlich, 66 % weiß, ECOG-PS von 0–2 (61 % bzw. 5 % der Patienten hatten ECOG-Status 1 bzw. 2), 97 % hatten eine metastasierte Erkrankung, die größte Zielläsion war > 5 cm bei 58 %, 90 % hatten eine vorherige chirurgische Resektion und die mediane Anzahl der vorherigen Linien von Tyrosinkinase-Inhibitoren betrug 1 (Bereich: 0 bis 5).

Die Wirksamkeitsergebnisse der Studie BLU-285-1101 (NAVIGATOR) für GIST-Patienten mit der PDGFRA-D842V-Mutation sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Daten repräsentieren eine mediane Nachbeobachtungsdauer von 26 Monaten bei allen noch lebenden Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutationen, wobei das mediane OS mit 74 % noch lebenden Patienten nicht erreicht wurde. Das progressionsfreie Überleben betrug im Median 24 Monate. Bei 98 % der Patienten wurde eine radiologische Tumorreduktion beobachtet.

Tabelle 3. Wirksamkeitsergebnisse für PDGFRA-D842V-Mutation bei GIST-Patienten (NAVIGATOR-Studie)

Wirksamkeitsparameter	N = 38
mRECIST 1.1 ORR¹, (%) (95 %-KI)	95 (82,3; 99,4)
CR	13
PR	82
DOR (Monate), Median (KI)	22,1 (14,1; NE)

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; CR = vollständiges Ansprechen; DOR = Ansprechdauer; mRECIST 1.1 = Ansprechbewertungskriterien bei soliden Tumoren V1.1, modifiziert für Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST; N = Anzahl der Patienten; NE = nicht schätzbar; ORR = Gesamtansprechrate; PR = partielles Ansprechen

¹ ORR ist definiert als Patienten, die ein CR oder PR erreichten (CR + PR).

Bei Patienten mit PDGFRA-D842V-mutierten GIST, die mit Anfangsdosen von 300 oder 400 mg einmal täglich behandelt wurden, betrug die ORR auf der Grundlage der zentralen radiologischen Überprüfung nach mRECIST-V1.1-Kriterien 95 %.

Basierend auf vorläufigen Ergebnissen aus der laufenden Phase-3-Studie BLU-285-1303 (VOYAGER) wurde in einer Untergruppe von 13 Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation, über ein partielles Ansprechen bei 3 von 7 Patienten in der Avapritinib-Gruppe (43% ORR) und bei keinem der 6 Patienten in der Regorafenib-Gruppe (0% ORR), berichtet. Das mediane PFS war bei Patienten mit PDGFRA-D842V-Mutation, die zu Avapritinib randomisiert wurden nicht abschätzbar (95 %-KI: 9,7; NE) im Vergleich zu 4,5 Monate bei Patienten, die Regorafenib erhielten (95 %-KI: 1,7; NE).

Ältere Patienten

Zweiundvierzig Prozent der Patienten, die AYWAKYT in einer Anfangsdosis von 300 mg und 400 mg einmal täglich in NAVIGATOR erhielten, waren 65 Jahre oder älter. Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit im Vergleich zu jüngeren Patienten festgestellt. Für die Anwendung von Avapritinib bei Patienten, die 75 Jahre oder älter sind, liegen nur begrenzte Daten vor (8 % (3 von 38)).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AYWAKYT eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit einem rezidivierten/refraktären soliden Tumor, der Mutationen von KIT oder PDGFRA aufweist, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmal täglicher Verabreichung von Avapritinib wurde nach 15 Tagen ein Steady State erreicht. Nach einer Einzeldosis und wiederholter Verabreichung von Avapritinib war die systemische Exposition von Avapritinib über den Dosisbereich von 30 bis 400 mg einmal täglich dosisproportional. Das geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis nach wiederholter Verabreichung betrug 3,1 bis 4,6.

Das geometrische Mittel im Steady State (CV %) der maximalen Konzentration (C_{\max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\tau}$) von Avapritinib bei 300 mg einmal täglich betrug 813 ng/ml (52 %) bzw. 15.400 h•ng/ml (48 %).

Resorption

Nach der Verabreichung oraler Einzeldosen von Avapritinib von 30 bis 400 mg reichte die mediane Zeit bis zur Höchstkonzentration (T_{\max}) von 2,0 bis 4,1 Stunden nach der Verabreichung. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt.

Einfluss von Nahrungsmitteln

C_{\max} und AUC_{inf} von Avapritinib waren bei gesunden Probanden, denen Avapritinib nach einer fettreichen Mahlzeit (ca. 909 Kalorien, 58 Gramm Kohlenhydrate, 56 Gramm Fett und 43 Gramm Protein) verabreicht wurde, im Vergleich zu C_{\max} und AUC_{inf} nach nächtlichem Fasten um 59 % bzw. 27 % erhöht.

Verteilung

Avapritinib ist *in vitro* zu 98,8 % an humane Plasmaproteine gebunden und die Bindung ist nicht konzentrationsabhängig. Der Blut/Plasma-Quotient beträgt 0,95. Nach einer einzelnen oralen Dosis von 300 mg Avapritinib betrug das geometrische Mittel des scheinbaren Verteilungsvolumens (V_z/F) 17 l/kg, was auf eine ausgedehnte Verteilung in Gewebe aus Plasma hinweist.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass der oxidative Metabolismus von Avapritinib vorwiegend durch CYP3A4, CYP3A5 und in geringerem Maße durch CYP2C9 vermittelt wird. Die relative Beteiligung von CYP2C9 und CYP3A zum *In-vitro*-Metabolismus von Avapritinib lag bei 15,1 % bzw. 84,9 %. Die Bildung von Glucuronid M690 wird hauptsächlich durch UGT1A3 katalysiert. Nach einer Einzeldosis von etwa 310 mg (ca. 100 μCi) [^{14}C]Avapritinib bei gesunden Probanden waren Oxidation, Glucuronidierung, oxidative Desaminierung und *N*-Dealkylierung die primären Stoffwechselwege. Unverändertes Avapritinib (49 %) und Metaboliten, M690 (Hydroxy-Glucuronid; 35 %) und M499 (oxidative Desaminierung; 14 %) waren die wichtigsten zirkulierenden radioaktiven Komponenten. Nach oraler Verabreichung von Avapritinib 300 mg einmal täglich an Patienten beträgt die AUC im Steady State der konstitutiven Enantiomere von M499, BLU111207 und BLU111208 etwa 35 % bzw. 42 % der AUC von Avapritinib. Im Vergleich zu Avapritinib ($\text{IC}_{50} = 4 \text{ nM}$) sind die Enantiomere BLU111207 ($\text{IC}_{50} = 41,8 \text{ nM}$) und BLU111208 ($\text{IC}_{50} = 12,4 \text{ nM}$) gegenüber KIT D816V *in vitro* 10,5- und 3,1-mal weniger potent.

In-vitro-Studien zeigten, dass Avapritinib ein direkter Inhibitor von CYP3A und ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4 ist, und zwar in klinisch relevanten Konzentrationen (siehe Abschnitt 4.5). *In vitro* hemmte Avapritinib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 oder CYP2D6 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht.

In vitro in klinisch relevanten Konzentrationen induzierte Avapritinib CYP3A (siehe Abschnitt 4.5). *In vitro* induzierte Avapritinib CYP1A2 oder CYP2B6 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht.

Elimination

Nach Einzeldosen von AYVAKYT von 30 bis 400 mg betrug die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit von Avapritinib 32 bis 57 Stunden.

Nach der oralen Verabreichung von AYVAKYT 300 mg einmal täglich betrug der geometrische Mittelwert der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) von Avapritinib im Steady State 19,5 l/h. Nach einer einmaligen oralen Dosis von etwa 310 mg (ca. 100 μCi) [^{14}C]Avapritinib bei gesunden Probanden wurden 70 % der radioaktiven Dosis aus dem Stuhl gewonnen und 18 % mit dem Urin ausgeschieden. Unverändertes Avapritinib machte 11 % bzw. 0,23 % der verabreichten radioaktiven Dosis aus, die im Stuhl und Urin ausgeschieden wurde.

Wirkungen von Avapritinib auf Transportproteine

In vitro ist Avapritinib in klinisch relevanten Konzentrationen kein Substrat von P-gp, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K und BSEP.

In vitro ist Avapritinib ein Inhibitor von P-gp, BCRP, MATE1, MATE2-K und BSEP (siehe Abschnitt 4.5). *In vitro* hemmte Avapritinib in klinisch relevanten Konzentrationen OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 oder OCT2 nicht.

Magensäure reduzierende Wirkstoffe

Es wurden keine klinischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Auf der Grundlage sowohl populationsbezogener als auch nicht-kompartimenteller pharmakokinetischer Analysen bei Patienten mit GIST, die Magensäure reduzierende Mittel einnehmen, ist die Wirkung von Magensäure reduzierenden Mitteln auf die Bioverfügbarkeit von Avapritinib nicht klinisch relevant.

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Körpergewicht und Albumin-Konzentration keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Avapritinib haben. In klinischen Studien wurden keine relevanten Unterschiede bezüglich der Exposition, Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen älteren Patienten (im Alter von 65 Jahren und älter) und jüngeren Patienten beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.8 und 5.1).

Leberfunktionsstörung

Da die hepatische Elimination ein wichtiger Ausscheidungsweg für Avapritinib ist, kann eine Leberschädigung zu erhöhten Avapritinib-Konzentrationen im Plasma führen. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Avapritinib-Expositionen bei 53 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin innerhalb der oberen Normgrenze [ONG] und AST > ONG oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x ONG und jegliche AST), 6 Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 x ONG und jegliche AST) und 284 Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und AST innerhalb der ONG) ähnlich. Die Pharmakokinetik von Avapritinib bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 3,0 x ONG und jegliche AST) wurde nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Avapritinib-Expositionen bei 88 Patienten mit leichter Nierenschädigung (CLcr 60–89 ml/min), 24 Patienten mit moderater Nierenschädigung (CLcr 30–59 ml/min) und 230 Patienten mit normaler Nierenfunktion (CLcr \geq 90 ml/min) ähnlich, was darauf hindeutet, dass bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenschädigung keine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Pharmakokinetik von Avapritinib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr 15–29 ml/min) oder terminaler Niereninsuffizienz (CLcr < 15 ml/min) wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Studien mit wiederholter Gabe bei Hunden deuteten beim \geq 0,4-Fachen der humantherapeutischen Exposition mit der Dosis von 300 mg einmal täglich auf Blutung und Ödem des Plexus choroideus im Gehirn hin. Bei Ratten manifestierten sich Krämpfe, was möglicherweise eine Folge der Hemmung von Nav 1.2 bei einer \geq 8-fach höheren systemischen Exposition als bei Patienten bei der klinischen Dosis von 300 mg einmal täglich war. Dieser Effekt wurde bei Hunden nicht beobachtet.

Mutagenität/Kanzerogenität

Avapritinib war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) *in vitro* nicht mutagen. Es war positiv im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest in kultivierten menschlichen peripheren Blutlymphozyten,

aber negativ im Rattenknochenmark-Mikronukleus-Test, und daher insgesamt nicht genotoxisch. Mit Avapritinib wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Embryotoxizität/Teratogenität

Eine kombinierte Studie zur männlichen und weiblichen Fertilität und frühen Embryonalentwicklung wurde bei Ratten mit oralen Avapritinib-Dosen von 3, 10 und 30 mg/kg/Tag bei Männchen und 3, 10 und 20 mg/kg/Tag bei Weibchen durchgeführt. Männliche Ratten erhielten die Dosis 4 Wochen vor der Paarung und während der Paarung, weibliche Ratten 2 Wochen vor der Paarung und am 7. Gestationstag. Es wurde keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt. Die hohe Dosis von 30 mg/kg/Tag entspricht in etwa der für den Menschen empfohlenen Dosis, basierend auf der Körperoberfläche.

Avapritinib zeigte embryotoxische und teratogene Wirkungen (Abnahme des Gewichts und der Lebensfähigkeit des Fötus sowie Zunahme von viszeralen und skelettalen Missbildungen) in einer Studie zur embryo-fötalen Entwicklungstoxizität bei Ratten.

Phototoxizitätsstudien

Eine *In-vitro*-Phototoxizitätsstudie mit 3T3-Mausfibroblasten sowie eine Phototoxizitätsstudie mit pigmentierten Ratten zeigten, dass Avapritinib ein geringes Potenzial für Phototoxizität besitzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Copovidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Talkum
Macrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)

Druckfarbe

Schellack, verestert (20 % verestert)
Brillantblau FCF (E133)
Titandioxid (E171)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Deckel, Folien-Induktionsversiegelung und einem Behälter mit Trockenmittel.

Jeder Karton enthält eine Flasche mit 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten
EU/1/20/1473/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Millmount Healthcare Limited
Block-7
City North Business Campus
Stamullen
Co. Meath
K32 YD60
Irland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14a(4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur weiteren Bestätigung der Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, sollte der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Studie BLU-285-1303 (Wirksamkeitsdaten der PDGFRA-D842V-mutanten Population und Sicherheitsdaten aus der gesamten Sicherheitspopulation) einreichen, einer laufenden, offenen, randomisierten Phase-3-Studie mit Avapritinib vs. Regorafenib bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten GIST.	Juni 2021
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib bei der Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, weiter zu bestätigen, sollte der Zulassungsinhaber die Ergebnisse der Studie BLU-285-1101 einreichen, einer laufenden einarmigen, offenen Phase-I-Studie mit mehreren Kohorten bei Patienten mit GIST und anderen rezidivierten und refraktären soliden Tumoren.	Dezember 2021
Um die Sicherheit und Wirksamkeit von Avapritinib bei der Behandlung erwachsener Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, weiter zu bestätigen, sollte der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten PDGFRA-D842V-mutanten GIST einreichen.	Dezember 2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 100 mg FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten
Avapritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Avapritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht den in der Flasche enthaltenen Behälter mit Trockenmittel schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1473/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AYVAKYT 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT – 100 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten
Avapritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 100 mg Avapritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht den in der Flasche enthaltenen Behälter mit Trockenmittel schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1473/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 200 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten
Avapritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Avapritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht den in der Flasche enthaltenen Behälter mit Trockenmittel schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1473/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AYVAKYT 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT – 200 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten
Avapritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Avapritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht den in der Flasche enthaltenen Behälter mit Trockenmittel schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1473/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON – 300 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten
Avapritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Avapritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht den in der Flasche enthaltenen Behälter mit Trockenmittel schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1473/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AYVAKYT 300 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHENETIKETT – 300 MG FILMTABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten
Avapritinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Avapritinib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtabletten
30 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.
Nicht den in der Flasche enthaltenen Behälter mit Trockenmittel schlucken.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1473/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

B. GEBRAUCHSINFORMATION

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten Avapritinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AYVAKYT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AYVAKYT beachten?
3. Wie ist AYVAKYT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AYVAKYT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AYVAKYT und wofür wird es angewendet?

AYVAKYT ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Avapritinib enthält.

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einem Typ von Krebs des Verdauungstrakts, der gastrointestinaler Stromatumor (GIST) genannt wird, angewendet, wenn dieser nicht operiert werden kann (inoperabel ist) oder sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (metastasiert ist).

AYVAKYT hemmt die Aktivität einer Gruppe von Proteinen im Körper, die Kinasen genannt werden. Zellen, aus denen der Krebs besteht, weisen in der Regel Veränderungen (Mutationen) in den Genen auf, die daran beteiligt sind, spezifische Kinasen zu bilden, die mit dem Wachstum und der Ausbreitung von Krebszellen in Verbindung stehen. Mit diesem Arzneimittel sollen GIST behandelt werden, die eine spezifische Mutation (D842V) in dem Gen aufweisen, das für die Bildung einer Kinase namens Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) verantwortlich ist.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie AYVAKYT wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AYVAKYT beachten?

AYVAKYT darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Avapritinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AYVAKYT einnehmen:

- **wenn Sie im letzten Jahr ein Gefäß-Aneurysma** (Aussackung und Schwächung der Wand eines Blutgefäßes) oder eine **Blutung im Gehirn** hatten.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme dieses Arzneimittels ist erforderlich:

- Sie können Symptome wie **starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit oder starke Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers (Anzeichen einer Hirnblutung)** entwickeln. Falls diese auftreten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und unterbrechen Sie vorübergehend die Behandlung.
- Die Behandlung mit diesem Arzneimittel kann zu einem **höheren Blutungsrisiko** führen. Avapritinib kann zu Blutungen im Verdauungssystem wie Magen, Rektum, Darm oder Leber sowie zu Blutungen des Tumors führen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Blutungsprobleme hatten oder haben und wenn Sie Warfarin, Phenprocoumon oder ein anderes Arzneimittel einnehmen, das das Blut verdünnt, um Blutgerinnsel zu verhindern. Bevor Sie mit der Einnahme von AYVAKYT beginnen, kann Ihr Arzt beschließen, Blutuntersuchungen durchzuführen. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie folgende Symptome bekommen: Blut im Stuhl oder schwarzer Stuhl, Magenschmerzen, Bluthusten/Bluterbrechen.
- Sie können auch **Gedächtnisverlust oder Veränderungen des Gedächtnisses entwickeln oder verwirrt sein (Anzeichen kognitiver Auswirkungen)**. AYVAKYT kann manchmal die Art und Weise ändern, wie Sie denken und wie Sie sich an Informationen erinnern. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls diese Symptome bei Ihnen auftreten oder falls ein Familienmitglied, eine Bezugsperson oder jemand, der Sie kennt, bemerkt, dass Sie vergesslich oder verwirrt werden.
- Informieren Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sofort Ihren Arzt, **wenn Sie sehr schnell an Gewicht zunehmen, eine Schwellung Ihres Gesichts oder Ihrer Extremitäten entwickeln, Schwierigkeiten beim Atmen haben oder kurzatmig werden**. Dieses Arzneimittel kann zu Flüssigkeitsansammlungen in Ihrem Körper führen (schwere Flüssigkeitsretention).
- AYVAKYT kann **eine Anomalie Ihres Herzrhythmus** verursachen. Ihr Arzt kann während Ihrer Behandlung mit AYVAKYT Tests zur Beurteilung dieser Probleme durchführen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig wird, Sie in Ohnmacht fallen oder anormale Herzschläge haben.
- Sie können **schwere Magen- und Darmprobleme (Durchfall, Übelkeit und Erbrechen)** erleiden. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.
- Sie können während der Einnahme dieses Arzneimittels **empfindlicher gegenüber der Sonne** werden. Es ist wichtig, Hautbereiche, die der Sonne ausgesetzt sind, abzudecken und Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden.

Während der Einnahme von AYVAKYT wird Ihr Arzt Sie bitten, sich regelmäßigen Blutuntersuchungen zu unterziehen. Sie werden außerdem regelmäßig gewogen.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche

AYVAKYT wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht. Das Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von AYVAKYT zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. AYVAKYT kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, und bestimmte andere Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen.

Informieren Sie vor der Einnahme von AYVAKYT Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von AYVAKYT sowie seine Nebenwirkungen verstärken:

- Boceprevir – angewendet zur Behandlung von Hepatitis C
- Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin – angewendet zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol – angewendet zur Behandlung von schweren Pilzinfektionen
- Conivaptan – angewendet zur Behandlung von niedrigen Natriumspiegeln im Blut (Hyponatriämie)

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von AYVAKYT verringern:

- Rifampicin – angewendet zur Behandlung von Tuberkulose (TB) und einigen anderen bakteriellen Infektionen
- Carbamazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon, Phenobarbital – angewendet zur Behandlung von Epilepsie
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel, das bei Depressionen angewendet wird
- Bosentan – angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck
- Efavirenz und Etravirin – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Modafinil – angewendet zur Behandlung von Schlafstörungen
- Dabrafenib – angewendet zur Behandlung von bestimmten Krebsarten
- Nafcillin – angewendet zur Behandlung von bestimmten bakteriellen Infektionen
- Dexamethason – angewendet zur Verringerung von Entzündungen

Dieses Arzneimittel kann beeinflussen, wie gut die folgenden Arzneimittel wirken oder ihre Nebenwirkungen verstärken:

- Alfentanil – angewendet zur Schmerzkontrolle während Operationen und medizinischen Eingriffen
- Atazanavir – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Midazolam – angewendet zur Anästhesie, Sedierung oder Verminderung von Angstzuständen
- Simvastatin – angewendet zur Behandlung von hohem Cholesterin
- Sirolimus, Tacrolimus – angewendet zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Einnahme von AYVAKYT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten während der Behandlung mit AYVAKYT keinen Grapefruitsaft trinken und keine Grapefruit essen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft:

Sofern nicht absolut notwendig, wird dieses Arzneimittel nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Vermeiden Sie eine Schwangerschaft während Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, da es Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken der Einnahme von AYVAKYT während der Schwangerschaft besprechen.

Ihr Arzt sollte überprüfen ob Sie schwanger sind, bevor Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen.

Frauen sollten während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die für Sie geeignet sein könnten.

Stillzeit:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Es ist nicht bekannt, ob AYVAKYT in die Muttermilch übergeht. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Kind in dieser Zeit am besten ernähren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AYVAKYT kann Symptome auslösen, die Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4). Daher kann AYVAKYT die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn Sie diese Nebenwirkungen verspüren.

AYVAKYT enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist AYVAKYT einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg zum Einnehmen einmal täglich.

Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt Ihre Dosis ändern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft beenden. Sie dürfen Ihre Dosis nicht ändern oder die Einnahme von AYVAKYT beenden, es sei denn, Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Schlucken Sie die AYVAKYT-Tablette(n) unzerkaut mit einem Glas Wasser auf nüchternen Magen. Sie dürfen für mindestens 2 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach der Einnahme von AYVAKYT nichts essen.

Falls Sie sich nach der Einnahme von AYVAKYT übergeben müssen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zur geplanten Uhrzeit ein.

Wenn Sie eine größere Menge von AYVAKYT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben. Sie könnten ärztliche Hilfe benötigen.

Wenn Sie die Einnahme von AYVAKYT vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis AYVAKYT ausgelassen haben, nehmen Sie sie, sobald Sie sich daran erinnern, ein, es sei denn, Ihre nächste geplante Dosis ist innerhalb von 8 Stunden fällig. Nehmen Sie die nächste Dosis zur regulären Uhrzeit.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge innerhalb von 8 Stunden ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufigste schwere Nebenwirkungen

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt (siehe auch Abschnitt 2):

- starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit, starke Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers (Anzeichen einer Hirnblutung)
- Gedächtnisverlust, Veränderungen des Gedächtnisses oder Verwirrung (Anzeichen einer kognitiven Wirkung)

Andere Nebenwirkungen können einschließen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verminderter Appetit
- Gedächtnisverlust, Veränderungen des Gedächtnisses oder Verwirrung (kognitive Wirkungen)
- Schwindel
- veränderter Geschmackssinn
- erhöhte Tränenproduktion
- Bauchschmerzen
- Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen
- Durchfall
- trockene Augen, trockene Lippen, Mundtrockenheit und trockene Haut
- Sodbrennen
- Veränderung der Haarfarbe
- Ausschlag
- Schwellung (z. B. Füße, Knöchel, Gesicht, Augen, Gelenke)
- Müdigkeit
- erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) und weißer Blutkörperchen gemäß Blutuntersuchung
- erhöhte Belastung der Leber und hohe Werte für Bilirubin, einer von der Leber produzierten Substanz, gemäß Blutuntersuchung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- rote oder schmerzende Augen, verschwommenes Sehen
- Dehydrierung
- niedriges Albumin im Blut
- Depression
- Angst
- Probleme beim Einschlafen (Schlaflosigkeit)
- Blutungen in Ihrem Gehirn
- verringerte Sinnesempfindung, Taubheit, Kribbeln oder erhöhte Schmerzempfindlichkeit in Armen und Beinen
- Schwächegefühl oder ungewöhnlich schläfrig
- Sprachstörungen oder Heiserkeit
- Bewegungsstörung
- Kopfschmerzen
- Tremor
- Blutungen in das Auge
- erhöhte Lichtempfindlichkeit
- erhöhter Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- verstopfte Nase
- Husten, einschließlich Husten mit Schleimbildung
- gastrointestinale Blutung
- vermehrte Flüssigkeit im Bauch
- Verstopfung, Flatulenz (Blähungen)
- Schluckstörung
- Schmerzen in Mund, Lippen oder Zunge, Soor
- Zunahme der Speichelproduktion
- rote oder juckende Haut

- Verfärbung der Haut
- Haarausfall
- Schmerzen
- Muskelspasmen
- Blut im Urin
- Fieber oder Gefühl allgemeinen Unwohlseins
- Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens
- Gewichtszunahme oder -verlust
- niedrige Anzahl an Blutplättchen gemäß Blutuntersuchung, häufig in Verbindung mit leicht auftretenden Blutergüssen oder Blutungen
- veränderte Mengen an Mineralstoffen im Blut gemäß Blutuntersuchung
- verminderte Nierenfunktion gemäß Blutuntersuchung
- erhöhter Abbau der Muskelmasse gemäß Blutuntersuchung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Blutungen im Tumor
- Flüssigkeitsansammlung am Herzen
- Blutungen in der Leber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AYVAKYT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Flasche und dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Flasche ist beschädigt oder weist Anzeichen von Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AYVAKYT enthält

- Der Wirkstoff ist Avapritinib. Jede Filmtablette enthält 100 mg Avapritinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind (siehe Abschnitt 2 „AYVAKYT enthält Natrium“):
 - Der Tablettenkern enthält: mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.
 - Der Tablettenüberzug enthält: Talkum, Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol) und Titandioxid (E171).
 - Die Druckfarbe enthält: Schellack, verestert (20 % verestert), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172) und Propylenglycol.

Wie AYVAKYT aussieht und Inhalt der Packung

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten sind runde, weiße Tabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.

AYVAKYT wird in einer Flasche mit 30 Filmtabletten geliefert. Jeder Karton enthält eine Flasche.

Den Behälter mit dem Trockenmittel in der Flasche lassen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Millmount Healthcare Limited
Block-7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/Tél/Τηλ/Tlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001
E-Mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten Avapritinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AYVAKYT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AYVAKYT beachten?
3. Wie ist AYVAKYT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AYVAKYT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AYVAKYT und wofür wird es angewendet?

AYVAKYT ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Avapritinib enthält.

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einem Typ von Krebs des Verdauungstrakts, der gastrointestinaler Stromatumor (GIST) genannt wird, angewendet, wenn dieser nicht operiert werden kann (inoperabel ist) oder sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (metastasiert ist).

AYVAKYT hemmt die Aktivität einer Gruppe von Proteinen im Körper, die Kinasen genannt werden. Zellen, aus denen der Krebs besteht, weisen in der Regel Veränderungen (Mutationen) in den Genen auf, die daran beteiligt sind, spezifische Kinasen zu bilden, die mit dem Wachstum und der Ausbreitung von Krebszellen in Verbindung stehen. Mit diesem Arzneimittel sollen GIST behandelt werden, die eine spezifische Mutation (D842V) in dem Gen aufweisen, das für die Bildung einer Kinase namens Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) verantwortlich ist.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie AYVAKYT wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AYVAKYT beachten?

AYVAKYT darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Avapritinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AYVAKYT einnehmen:

- **wenn Sie im letzten Jahr ein Gefäß-Aneurysma** (Aussackung und Schwächung der Wand eines Blutgefäßes) oder eine **Blutung im Gehirn** hatten.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme dieses Arzneimittels ist erforderlich:

- Sie können Symptome wie **starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit oder starke Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers (Anzeichen einer Hirnblutung)** entwickeln. Falls diese auftreten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und unterbrechen Sie vorübergehend die Behandlung.
- Die Behandlung mit diesem Arzneimittel kann zu einem **höheren Blutungsrisiko** führen. Avapritinib kann zu Blutungen im Verdauungssystem wie Magen, Rektum, Darm oder Leber sowie zu Blutungen des Tumors führen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Blutungsprobleme hatten oder haben und wenn Sie Warfarin, Phenprocoumon oder ein anderes Arzneimittel einnehmen, das das Blut verdünnt, um Blutgerinnsel zu verhindern. Bevor Sie mit der Einnahme von AYVAKYT beginnen, kann Ihr Arzt beschließen, Blutuntersuchungen durchzuführen. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie folgende Symptome bekommen: Blut im Stuhl oder schwarzer Stuhl, Magenschmerzen, Bluthusten/Bluterbrechen.
- Sie können auch **Gedächtnisverlust oder Veränderungen des Gedächtnisses entwickeln oder verwirrt sein (Anzeichen kognitiver Auswirkungen)**. AYVAKYT kann manchmal die Art und Weise ändern, wie Sie denken und wie Sie sich an Informationen erinnern. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls diese Symptome bei Ihnen auftreten oder falls ein Familienmitglied, eine Bezugsperson oder jemand, der Sie kennt, bemerkt, dass Sie vergesslich oder verwirrt werden.
- Informieren Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sofort Ihren Arzt, **wenn Sie sehr schnell an Gewicht zunehmen, eine Schwellung Ihres Gesichts oder Ihrer Extremitäten entwickeln, Schwierigkeiten beim Atmen haben oder kurzatmig werden**. Dieses Arzneimittel kann zu Flüssigkeitsansammlungen in Ihrem Körper führen (schwere Flüssigkeitsretention).
- AYVAKYT kann **eine Anomalie Ihres Herzrhythmus** verursachen. Ihr Arzt kann während Ihrer Behandlung mit AYVAKYT Tests zur Beurteilung dieser Probleme durchführen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig wird, Sie in Ohnmacht fallen oder anormale Herzschläge haben.
- Sie können **schwere Magen- und Darmprobleme (Durchfall, Übelkeit und Erbrechen)** erleiden. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.
- Sie können während der Einnahme dieses Arzneimittels **empfindlicher gegenüber der Sonne** werden. Es ist wichtig, Hautbereiche, die der Sonne ausgesetzt sind, abzudecken und Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden.

Während der Einnahme von AYVAKYT wird Ihr Arzt Sie bitten, sich regelmäßigen Blutuntersuchungen zu unterziehen. Sie werden außerdem regelmäßig gewogen.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche

AYVAKYT wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht. Das Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von AYVAKYT zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. AYVAKYT kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, und bestimmte andere Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen.

Informieren Sie vor der Einnahme von AYVAKYT Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von AYVAKYT sowie seine Nebenwirkungen verstärken:

- Boceprevir – angewendet zur Behandlung von Hepatitis C
- Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin – angewendet zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol – angewendet zur Behandlung von schweren Pilzinfektionen
- Conivaptan – angewendet zur Behandlung von niedrigen Natriumspiegeln im Blut (Hyponatriämie)

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von AYVAKYT verringern:

- Rifampicin – angewendet zur Behandlung von Tuberkulose (TB) und einigen anderen bakteriellen Infektionen
- Carbamazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon, Phenobarbital – angewendet zur Behandlung von Epilepsie
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel, das bei Depressionen angewendet wird
- Bosentan – angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck
- Efavirenz und Etravirin – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Modafinil – angewendet zur Behandlung von Schlafstörungen
- Dabrafenib – angewendet zur Behandlung von bestimmten Krebsarten
- Nafcillin – angewendet zur Behandlung von bestimmten bakteriellen Infektionen
- Dexamethason – angewendet zur Verringerung von Entzündungen

Dieses Arzneimittel kann beeinflussen, wie gut die folgenden Arzneimittel wirken oder ihre Nebenwirkungen verstärken:

- Alfentanil – angewendet zur Schmerzkontrolle während Operationen und medizinischen Eingriffen
- Atazanavir – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Midazolam – angewendet zur Anästhesie, Sedierung oder Verminderung von Angstzuständen
- Simvastatin – angewendet zur Behandlung von hohem Cholesterin
- Sirolimus, Tacrolimus – angewendet zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Einnahme von AYVAKYT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten während der Behandlung mit AYVAKYT keinen Grapefruitsaft trinken und keine Grapefruit essen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft:

Sofern nicht absolut notwendig, wird dieses Arzneimittel nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Vermeiden Sie eine Schwangerschaft während Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, da es Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken der Einnahme von AYVAKYT während der Schwangerschaft besprechen.

Ihr Arzt sollte überprüfen, ob Sie schwanger sind, bevor Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen.

Frauen sollten während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die für Sie geeignet sein könnten.

Stillzeit:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Es ist nicht bekannt, ob AYVAKYT in die Muttermilch übergeht. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Kind in dieser Zeit am besten ernähren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AYVAKYT kann Symptome auslösen, die Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4). Daher kann AYVAKYT die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn Sie diese Nebenwirkungen verspüren.

AYVAKYT enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist AYVAKYT einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg zum Einnehmen einmal täglich.

Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt Ihre Dosis ändern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft beenden. Sie dürfen Ihre Dosis nicht ändern oder die Einnahme von AYVAKYT beenden, es sei denn, Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Schlucken Sie die AYVAKYT-Tablette(n) unzerkaut mit einem Glas Wasser auf nüchternen Magen. Sie dürfen für mindestens 2 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach der Einnahme von AYVAKYT nichts essen.

Falls Sie sich nach der Einnahme von AYVAKYT übergeben müssen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zur geplanten Uhrzeit ein.

Wenn Sie eine größere Menge von AYVAKYT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben. Sie könnten ärztliche Hilfe benötigen.

Wenn Sie die Einnahme von AYVAKYT vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis AYVAKYT ausgelassen haben, nehmen Sie sie, sobald Sie sich daran erinnern, ein, es sei denn, Ihre nächste geplante Dosis ist innerhalb von 8 Stunden fällig. Nehmen Sie die nächste Dosis zur regulären Uhrzeit.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge innerhalb von 8 Stunden ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufigste schwere Nebenwirkungen

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt (siehe auch Abschnitt 2):

- starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit, starke Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers (Anzeichen einer Hirnblutung)
- Gedächtnisverlust, Veränderungen des Gedächtnisses oder Verwirrung (Anzeichen einer kognitiven Wirkung)

Andere Nebenwirkungen können einschließen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verminderter Appetit
- Gedächtnisverlust, Veränderungen des Gedächtnisses oder Verwirrung (kognitive Wirkungen)
- Schwindel
- veränderter Geschmackssinn
- erhöhte Tränenproduktion
- Bauchschmerzen
- Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen
- Durchfall
- trockene Augen, trockene Lippen, Mundtrockenheit und trockene Haut
- Sodbrennen
- Veränderung der Haarfarbe
- Ausschlag
- Schwellung (z. B. Füße, Knöchel, Gesicht, Augen, Gelenke)
- Müdigkeit
- erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) und weißer Blutkörperchen gemäß Blutuntersuchung
- erhöhte Belastung der Leber und hohe Werte für Bilirubin, einer von der Leber produzierten Substanz, gemäß Blutuntersuchung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- rote oder schmerzende Augen, verschwommenes Sehen
- Dehydrierung
- niedriges Albumin im Blut
- Depression
- Angst
- Probleme beim Einschlafen (Schlaflosigkeit)
- Blutungen in Ihrem Gehirn
- verringerte Sinnesempfindung, Taubheit, Kribbeln oder erhöhte Schmerzempfindlichkeit in Armen und Beinen
- Schwächegefühl oder ungewöhnlich schläfrig
- Sprachstörungen oder Heiserkeit
- Bewegungsstörung
- Kopfschmerzen
- Tremor
- Blutungen in das Auge
- erhöhte Lichtempfindlichkeit
- erhöhter Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- verstopfte Nase
- Husten, einschließlich Husten mit Schleimbildung
- gastrointestinale Blutung
- vermehrte Flüssigkeit im Bauch
- Verstopfung, Flatulenz (Blähungen)
- Schluckstörung
- Schmerzen in Mund, Lippen oder Zunge, Soor
- Zunahme der Speichelproduktion
- rote oder juckende Haut

- Verfärbung der Haut
- Haarausfall
- Schmerzen
- Muskelspasmen
- Blut im Urin
- Fieber oder Gefühl allgemeinen Unwohlseins
- Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens
- Gewichtszunahme oder -verlust
- niedrige Anzahl an Blutplättchen gemäß Blutuntersuchung, häufig in Verbindung mit leicht auftretenden Blutergüssen oder Blutungen
- veränderte Mengen an Mineralstoffen im Blut gemäß Blutuntersuchung
- verminderte Nierenfunktion gemäß Blutuntersuchung
- erhöhter Abbau der Muskelmasse gemäß Blutuntersuchung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Blutungen im Tumor
- Flüssigkeitsansammlung am Herzen
- Blutungen in der Leber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AYVAKYT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Flasche und dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Flasche ist beschädigt oder weist Anzeichen von Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AYVAKYT enthält

- Der Wirkstoff ist Avapritinib. Jede Filmtablette enthält 200 mg Avapritinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind (siehe Abschnitt 2 „AYVAKYT enthält Natrium“):
 - Der Tablettenkern enthält: mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.
 - Der Tablettenüberzug enthält: Talkum, Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol) und Titandioxid (E171).
 - Die Druckfarbe enthält: Schellack, verestert (20 % verestert), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172) und Propylenglycol.

Wie AYVAKYT aussieht und Inhalt der Packung

AYVAKYT 200 mg Filmtabletten sind ovale, weiße Tabletten mit einer Länge von 16 mm und einer Breite von 8 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite.

AYVAKYT wird in einer Flasche mit 30 Filmtabletten geliefert. Jeder Karton enthält eine Flasche.

Den Behälter mit dem Trockenmittel in der Flasche lassen.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Millmount Healthcare Limited
Block-7
City North Business Campus
Stamullen, Co. Meath, K32 YD60
Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL
Tel/Tél/Тел/Тlf/Tηλ/Sími/Puh: +31 85 064 4001
E-Mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten Avapritinib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist AYVAKYT und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AYVAKYT beachten?
3. Wie ist AYVAKYT einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AYVAKYT aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AYVAKYT und wofür wird es angewendet?

AYVAKYT ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Avapritinib enthält.

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung von Erwachsenen mit einem Typ von Krebs des Verdauungstrakts, der gastrointestinaler Stromatumor (GIST) genannt wird, angewendet, wenn dieser nicht operiert werden kann (inoperabel ist) oder sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat (metastasiert ist).

AYVAKYT hemmt die Aktivität einer Gruppe von Proteinen im Körper, die Kinasen genannt werden. Zellen, aus denen der Krebs besteht, weisen in der Regel Veränderungen (Mutationen) in den Genen auf, die daran beteiligt sind, spezifische Kinasen zu bilden, die mit dem Wachstum und der Ausbreitung von Krebszellen in Verbindung stehen. Mit diesem Arzneimittel sollen GIST behandelt werden, die eine spezifische Mutation (D842V) in dem Gen aufweisen, das für die Bildung einer Kinase namens Thrombozyten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-alpha (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA) verantwortlich ist.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Fragen dazu haben, wie AYVAKYT wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von AYVAKYT beachten?

AYVAKYT darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Avapritinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie AYVAKYT einnehmen:

- **wenn Sie im letzten Jahr ein Gefäß-Aneurysma** (Aussackung und Schwächung der Wand eines Blutgefäßes) oder eine **Blutung im Gehirn** hatten.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme dieses Arzneimittels ist erforderlich:

- Sie können Symptome wie **starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit oder starke Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers (Anzeichen einer Hirnblutung)** entwickeln. Falls diese auftreten, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und unterbrechen Sie vorübergehend die Behandlung.
- Die Behandlung mit diesem Arzneimittel kann zu einem **höheren Blutungsrisiko** führen. Avapritinib kann zu Blutungen im Verdauungssystem wie Magen, Rektum, Darm oder Leber sowie zu Blutungen des Tumors führen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Blutungsprobleme hatten oder haben und wenn Sie Warfarin, Phenprocoumon oder ein anderes Arzneimittel einnehmen, das das Blut verdünnt, um Blutgerinnsel zu verhindern. Bevor Sie mit der Einnahme von AYVAKYT beginnen, kann Ihr Arzt beschließen, Blutuntersuchungen durchzuführen. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn Sie folgende Symptome bekommen: Blut im Stuhl oder schwarzer Stuhl, Magenschmerzen, Bluthusten/Bluterbrechen.
- Sie können auch **Gedächtnisverlust oder Veränderungen des Gedächtnisses entwickeln oder verwirrt sein (Anzeichen kognitiver Auswirkungen)**. AYVAKYT kann manchmal die Art und Weise ändern, wie Sie denken und wie Sie sich an Informationen erinnern. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, falls diese Symptome bei Ihnen auftreten oder falls ein Familienmitglied, eine Bezugsperson oder jemand, der Sie kennt, bemerkt, dass Sie vergesslich oder verwirrt werden.
- Informieren Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel sofort Ihren Arzt, **wenn Sie sehr schnell an Gewicht zunehmen, eine Schwellung Ihres Gesichts oder Ihrer Extremitäten entwickeln, Schwierigkeiten beim Atmen haben oder kurzatmig werden**. Dieses Arzneimittel kann zu Flüssigkeitsansammlungen in Ihrem Körper führen (schwere Flüssigkeitsretention).
- AYVAKYT kann **eine Anomalie Ihres Herzrhythmus** verursachen. Ihr Arzt kann während Ihrer Behandlung mit AYVAKYT Tests zur Beurteilung dieser Probleme durchführen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels schwindelig wird, Sie in Ohnmacht fallen oder anormale Herzschläge haben.
- Sie können **schwere Magen- und Darmprobleme (Durchfall, Übelkeit und Erbrechen)** erleiden. Suchen Sie sofort ärztliche Hilfe auf, wenn diese Symptome bei Ihnen auftreten.
- Sie können während der Einnahme dieses Arzneimittels **empfindlicher gegenüber der Sonne** werden. Es ist wichtig, Hautbereiche, die der Sonne ausgesetzt sind, abzudecken und Sonnencreme mit einem hohen Lichtschutzfaktor (LSF) zu verwenden.

Während der Einnahme von AYVAKYT wird Ihr Arzt Sie bitten, sich regelmäßigen Blutuntersuchungen zu unterziehen. Sie werden außerdem regelmäßig gewogen.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.

Kinder und Jugendliche

AYVAKYT wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren untersucht. Das Arzneimittel darf nicht bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Einnahme von AYVAKYT zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. AYVAKYT kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen, und bestimmte andere Arzneimittel können die Wirkung dieses Arzneimittels beeinflussen.

Informieren Sie vor der Einnahme von AYVAKYT Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkungen von AYVAKYT sowie seine Nebenwirkungen verstärken:

- Boceprevir – angewendet zur Behandlung von Hepatitis C
- Cobicistat, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin – angewendet zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol – angewendet zur Behandlung von schweren Pilzinfektionen
- Conivaptan – angewendet zur Behandlung von niedrigen Natriumspiegeln im Blut (Hyponatriämie)

Die folgenden Arzneimittel können die Wirkung von AYVAKYT verringern:

- Rifampicin – angewendet zur Behandlung von Tuberkulose (TB) und einigen anderen bakteriellen Infektionen
- Carbamazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Primidon, Phenobarbital – angewendet zur Behandlung von Epilepsie
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) – ein pflanzliches Arzneimittel, das bei Depressionen angewendet wird
- Bosentan – angewendet zur Behandlung von Bluthochdruck
- Efavirenz und Etravirin – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Modafinil – angewendet zur Behandlung von Schlafstörungen
- Dabrafenib – angewendet zur Behandlung von bestimmten Krebsarten
- Nafcillin – angewendet zur Behandlung von bestimmten bakteriellen Infektionen
- Dexamethason – angewendet zur Verringerung von Entzündungen

Dieses Arzneimittel kann beeinflussen, wie gut die folgenden Arzneimittel wirken oder ihre Nebenwirkungen verstärken:

- Alfentanil – angewendet zur Schmerzkontrolle während Operationen und medizinischen Eingriffen
- Atazanavir – angewendet zur Behandlung von HIV-Infektionen/AIDS
- Midazolam – angewendet zur Anästhesie, Sedierung oder Verminderung von Angstzuständen
- Simvastatin – angewendet zur Behandlung von hohem Cholesterin
- Sirolimus, Tacrolimus – angewendet zur Verhinderung einer Transplantatabstoßung

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Einnahme von AYVAKYT zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Sie sollten während der Behandlung mit AYVAKYT keinen Grapefruitsaft trinken und keine Grapefruit essen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft:

Sofern nicht absolut notwendig, wird dieses Arzneimittel nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft empfohlen. Vermeiden Sie eine Schwangerschaft während Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden, da es Ihr ungeborenes Kind schädigen kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken der Einnahme von AYVAKYT während der Schwangerschaft besprechen.

Ihr Arzt sollte überprüfen, ob Sie schwanger sind, bevor Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen.

Frauen sollten während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach Abschluss der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über zuverlässige Verhütungsmethoden, die für Sie geeignet sein könnten.

Stillzeit:

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Es ist nicht bekannt, ob AYVAKYT in die Muttermilch übergeht. Sie sollten während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis nicht stillen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Sie Ihr Kind in dieser Zeit am besten ernähren.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AYVAKYT kann Symptome auslösen, die Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4). Daher kann AYVAKYT die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie Auto fahren oder Maschinen bedienen, wenn Sie diese Nebenwirkungen verspüren.

AYVAKYT enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist AYVAKYT einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Die empfohlene Dosis beträgt 300 mg zum Einnehmen einmal täglich.

Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, kann Ihr Arzt Ihre Dosis ändern oder die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft beenden. Sie dürfen Ihre Dosis nicht ändern oder die Einnahme von AYVAKYT beenden, es sei denn, Ihr Arzt sagt es Ihnen.

Schlucken Sie die AYVAKYT-Tablette(n) unzerkaut mit einem Glas Wasser auf nüchternen Magen. Sie dürfen für mindestens 2 Stunden vor und mindestens 1 Stunde nach der Einnahme von AYVAKYT nichts essen.

Falls Sie sich nach der Einnahme von AYVAKYT übergeben müssen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie Ihre nächste Dosis zur geplanten Uhrzeit ein.

Wenn Sie eine größere Menge von AYVAKYT eingenommen haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie versehentlich zu viele Tabletten eingenommen haben. Sie könnten ärztliche Hilfe benötigen.

Wenn Sie die Einnahme von AYVAKYT vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis AYVAKYT ausgelassen haben, nehmen Sie sie, sobald Sie sich daran erinnern, ein, es sei denn, Ihre nächste geplante Dosis ist innerhalb von 8 Stunden fällig. Nehmen Sie die nächste Dosis zur regulären Uhrzeit.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge innerhalb von 8 Stunden ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Häufigste schwere Nebenwirkungen

Manche Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt (siehe auch Abschnitt 2):

- starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, starke Schläfrigkeit, starke Schwäche auf einer Seite Ihres Körpers (Anzeichen einer Hirnblutung)
- Gedächtnisverlust, Veränderungen des Gedächtnisses oder Verwirrung (Anzeichen einer kognitiven Wirkung)

Andere Nebenwirkungen können einschließen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- verminderter Appetit
- Gedächtnisverlust, Veränderungen des Gedächtnisses oder Verwirrung (kognitive Wirkungen)
- Schwindel
- veränderter Geschmackssinn
- erhöhte Tränenproduktion
- Bauchschmerzen
- Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen
- Durchfall
- trockene Augen, trockene Lippen, Mundtrockenheit und trockene Haut
- Sodbrennen
- Veränderung der Haarfarbe
- Ausschlag
- Schwellung (z. B. Füße, Knöchel, Gesicht, Augen, Gelenke)
- Müdigkeit
- erniedrigte Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie) und weißer Blutkörperchen gemäß Blutuntersuchung
- erhöhte Belastung der Leber und hohe Werte für Bilirubin, einer von der Leber produzierten Substanz, gemäß Blutuntersuchung

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- rote oder schmerzende Augen, verschwommenes Sehen
- Dehydrierung
- niedriges Albumin im Blut
- Depression
- Angst
- Probleme beim Einschlafen (Schlaflosigkeit)
- Blutungen in Ihrem Gehirn
- verringerte Sinnesempfindung, Taubheit, Kribbeln oder erhöhte Schmerzempfindlichkeit in Armen und Beinen
- Schwächegefühl oder ungewöhnlich schläfrig
- Sprachstörungen oder Heiserkeit
- Bewegungsstörung
- Kopfschmerzen
- Tremor
- Blutungen in das Auge
- erhöhte Lichtempfindlichkeit
- erhöhter Blutdruck
- Kurzatmigkeit
- verstopfte Nase
- Husten, einschließlich Husten mit Schleimbildung
- gastrointestinale Blutung
- vermehrte Flüssigkeit im Bauch
- Verstopfung, Flatulenz (Blähungen)
- Schluckstörung
- Schmerzen in Mund, Lippen oder Zunge, Soor
- Zunahme der Speichelproduktion
- rote oder juckende Haut

- Verfärbung der Haut
- Haarausfall
- Schmerzen
- Muskelspasmen
- Blut im Urin
- Fieber oder Gefühl allgemeinen Unwohlseins
- Veränderungen der elektrischen Aktivität des Herzens
- Gewichtszunahme oder -verlust
- niedrige Anzahl an Blutplättchen gemäß Blutuntersuchung, häufig in Verbindung mit leicht auftretenden Blutergüssen oder Blutungen
- veränderte Mengen an Mineralstoffen im Blut gemäß Blutuntersuchung
- verminderte Nierenfunktion gemäß Blutuntersuchung
- erhöhter Abbau der Muskelmasse gemäß Blutuntersuchung

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Blutungen im Tumor
- Flüssigkeitsansammlung am Herzen
- Blutungen in der Leber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AYVAKYT aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Flasche und dem Umkarton nach „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Flasche ist beschädigt oder weist Anzeichen von Manipulation auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AYVAKYT enthält

- Der Wirkstoff ist Avapritinib. Jede Filmtablette enthält 300 mg Avapritinib.
- Die sonstigen Bestandteile sind (siehe Abschnitt 2 „AYVAKYT enthält Natrium“):
 - Der Tablettenkern enthält: mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Croscarmellose-Natrium und Magnesiumstearat.
 - Der Tablettenüberzug enthält: Talkum, Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol) und Titandioxid (E171).
 - Die Druckfarbe enthält: Schellack, verestert (20 % verestert), Brillantblau FCF (E133), Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172) und Propylenglycol.

Wie AYVAKYT aussieht und Inhalt der Packung

AYVAKYT 300 mg Filmtabletten sind ovale, weiße Tabletten mit einer Länge von 18 mm und Breite von 9 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „300“ auf der anderen Seite.

AYVAKYT wird in einer Flasche mit 30 Filmtabletten geliefert. Jeder Karton enthält eine Flasche.

Den Behälter mit dem Trockenmittel in der Flasche lassen.

Pharmazeutischer Unternehmer

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V.

Gustav Mahlerplein 2

1082 MA Amsterdam

Niederlande

Hersteller

Millmount Healthcare Limited

Block-7

City North Business Campus

Stamullen, Co. Meath, K32 YD60

Irland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL

Tel/Tél/Τηλ/Τηφ/Τηλ/Σίμι/Puh: +31 85 064 4001

E-Mail: MedinfoEurope@blueprintmedicines.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG IV

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.