

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película  
AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película  
AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película  
AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película  
AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de avapritinib.

### AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de avapritinib.

### AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de avapritinib.

### AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de avapritinib.

### AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de avapritinib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACEÚTICA

Comprimido recubierto con película.

### AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película blanco y redondo de 5 mm de diámetro, con texto grabado. En un lado aparece “BLU”, y “25” en el otro.

### AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película blanco y redondo de 6 mm de diámetro, con texto grabado. En un lado aparece “BLU”, y “50” en el otro.

### AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película blanco y redondo de 9 mm de diámetro, con “BLU” impreso en tinta azul en un lado y “100” en el otro.

### AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película blanco y ovalado de 16 mm de largo y 8 mm de ancho, con “BLU” impreso en tinta azul en un lado y “200” en el otro.

### AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido recubierto con película blanco y ovalado de 18 mm de largo y 9 mm de ancho, con “BLU” impreso en tinta azul en un lado y “300” en el otro.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

#### Tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) irreseccable o metastásico

AYVAKYT está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (TEGI) irreseccables o metastásicos portadores de la mutación D842V del receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).

#### Mastocitosis sistémica avanzada (MSAv)

AYVAKYT está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM) después de al menos un tratamiento sistémico.

#### Mastocitosis sistémica indolente (MSI)

AYVAKYT está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica indolente (MSI) con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático (ver sección 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

El tratamiento debe iniciarlo un profesional sanitario con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que está indicado avapritinib (ver sección 4.1).

#### Posología

##### *TEGI irreseccable o metastásico*

Para el TEGI, la dosis inicial recomendada de avapritinib es de 300 mg al día por vía oral una vez, con el estómago vacío (ver Forma de administración). El tratamiento debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La selección de pacientes para el tratamiento del TEGI irreseccable o metastásico portador de la mutación D842V del PDGFRA se debe basar en un método de análisis validado.

Se debe evitar el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si no se puede evitar el uso concomitante con un inhibidor de CYP3A moderado, la dosis inicial de avapritinib se debe reducir de 300 mg a 100 mg por vía oral una vez al día (ver sección 4.5).

##### *Mastocitosis sistémica avanzada*

Para la MSAv, la dosis inicial recomendada de avapritinib es de 200 mg por vía oral una vez al día, con el estómago vacío (ver Forma de administración). Esta dosis de 200 mg una vez al día es también la dosis máxima recomendada que no se debe superar en los pacientes con MSAv. El tratamiento debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

No se recomienda el tratamiento con avapritinib en pacientes con un recuento plaquetario  $<50 \times 10^9/l$  (ver la Tabla 2 y la sección 4.4).

Se debe evitar el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si no se puede evitar el uso concomitante con un inhibidor moderado de CYP3A, la dosis inicial de avapritinib se debe reducir de 200 mg a 50 mg por vía oral una vez al día (ver sección 4.5).

#### *Mastocitosis sistémica indolente*

Para la MSI, la dosis recomendada de avapritinib es de 25 mg por vía oral una vez al día, con el estómago vacío (ver Forma de administración). Esta dosis de 25 mg una vez al día es también la dosis máxima recomendada que no se debe superar en los pacientes con MSI. El tratamiento de la MSI debe continuar hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe evitar el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver sección 4.5).

#### Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Independientemente de la indicación, se puede considerar la interrupción del tratamiento con o sin reducción de la dosis para controlar las reacciones adversas en función de la gravedad y la presentación clínica.

La dosis se debe ajustar de la forma recomendada, en función de la seguridad y la tolerabilidad.

Se recomiendan reducciones y modificaciones de dosis por reacciones adversas en los pacientes con TEGI, MSAv o MSI como se indica en las Tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Reducciones de dosis recomendadas para AYVAKYT por reacciones adversas**

<b>Reducción de la dosis</b>	<b>TEGI (dosis inicial de 300 mg)</b>	<b>MSAv (dosis inicial de 200 mg)</b>	<b>MSI (dosis inicial de 25 mg)*</b>
Primera	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día	25 mg una vez cada dos días
Segunda	100 mg una vez al día	50 mg una vez al día	-
Tercera	-	25 mg una vez al día	-

\* Los pacientes con MSI que requieran una reducción de la dosis por debajo de 25 mg una vez cada dos días deben interrumpir el tratamiento.

**Tabla 2. Modificaciones de las dosis recomendadas para AYVAKYT por reacciones adversas**

Reacción adversa	Gravedad*	Modificación de la dosis
<b>Pacientes con TEGI, MSAv o MSI</b>		
<b>Hemorragia intracraneal</b> (ver sección 4.4)	Todos los grados	Interrumpir AYVAKYT de forma permanente.
<b>Efectos cognitivos**</b> (ver sección 4.4)	Grado 1	Continuar con la misma dosis, reducir la dosis o interrumpir el tratamiento hasta la mejoría al nivel inicial o la resolución. Reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida.
	Grado 2 o grado 3	Interrumpir el tratamiento hasta la mejoría al nivel inicial, grado 1 o la resolución. Reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida.
	Grado 4	Interrumpir AYVAKYT de forma permanente.
<b>Otras reacciones adversas</b> (ver también la sección 4.4 y la sección 4.8)	Grado 3 o grado 4	Interrumpir el tratamiento hasta alcanzar el grado 2 o inferior. Reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida, si está justificado.
<b>Pacientes con MSAv</b>		
<b>Trombocitopenia</b> (ver sección 4.4)	Menos de $50 \times 10^9/l$	Interrumpir la administración hasta que el recuento plaquetario sea $\geq 50 \times 10^9/l$ , y luego reanudar a una dosis reducida (ver la Tabla 1). Si el recuento plaquetario no se recupera por encima de $50 \times 10^9/l$ , contemplar soporte plaquetario.

\* La gravedad de las reacciones adversas se evalúa según los Criterios de terminología comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI), versión 4.03 y 5.0.

\*\* Reacciones adversas que afectan a las actividades de la vida diaria (AVD) para reacciones adversas de grado 2 o superior.

#### Dosis omitidas

Si se omite una dosis de avapritinib, el paciente debe compensar la dosis omitida, a menos que la siguiente dosis programada se deba administrar en el plazo de 8 horas (ver Forma de administración). Si no se ha tomado la dosis al menos 8 horas antes de la siguiente dosis, dicha dosis se debe omitir y el paciente debe reanudar el tratamiento con la siguiente dosis programada.

Si vomita después de tomar una dosis de avapritinib, el paciente no debe tomar una dosis adicional, sino continuar con la siguiente dosis programada.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2). Los datos clínicos en pacientes con MSI a partir de 75 años de edad son limitados (ver sección 5.1).

##### *Insuficiencia hepática*

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro de límite superior de la normalidad [LSN] y aspartato aminotransferasa (AST) >LSN o bilirrubina total superior a 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST) e insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier AST). Se recomienda una dosis inicial modificada de avapritinib para pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). La dosis inicial de avapritinib se debe reducir de 300 mg a 200 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con TEGI, de 200 mg a 100 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con MSAv y de 25 mg por vía oral una vez al día a 25 mg por vía oral cada dos días para los pacientes con MSI (ver sección 5.2).

#### *Insuficiencia renal*

No se recomienda ningún ajuste de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] 30-89 ml/min calculado según Cockcroft-Gault). Avapritinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 ml/min) o enfermedad renal terminal (ClCr <15 ml/min); por lo tanto, no se puede recomendar su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de AYVAKYT en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### Forma de administración

AYVAKYT es para uso por vía oral.

Los comprimidos se deben tomar con el estómago vacío al menos 1 hora antes o 2 horas después de una comida (ver sección 5.2).

Los comprimidos se deben tragar enteros con un vaso de agua.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Hemorragias

Avapritinib se ha asociado a una mayor incidencia de reacciones adversas hemorrágicas, incluidas reacciones adversas graves y de intensidad grave, como hemorragias gastrointestinales y hemorragia intracraneal, en pacientes con TEGI irrecable o metastásico y MSAv. Las reacciones adversas hemorrágicas gastrointestinales fueron las reacciones adversas hemorrágicas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con avapritinib de pacientes con TEGI irrecable o metastásico, aunque también se produjeron hemorragias hepáticas y del tumor en pacientes con TEGI (ver sección 4.8).

La vigilancia rutinaria de las reacciones adversas hemorrágicas en pacientes con TEGI o con MSAv debe incluir una exploración física. Se deben controlar los hemogramas completos, incluidas las plaquetas, y los parámetros de la coagulación en pacientes con TEGI o con MSAv, especialmente en los pacientes con afecciones predisponentes a hemorragia y en los tratados con anticoagulantes (p. ej., warfarina y fenoprocumón) u otros medicamentos concomitantes que aumentan el riesgo de hemorragia.

#### Hemorragias intracraneales

Se han producido reacciones adversas de hemorragia intracraneal en pacientes con TEGI o con MSAv que recibieron avapritinib.

Antes de iniciar avapritinib a cualquier dosis, el riesgo de hemorragia intracraneal se debe considerar cuidadosamente en pacientes con un posible mayor riesgo, como aquellos con antecedentes de aneurisma vascular, hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular en el año anterior, uso concomitante de anticoagulantes o trombocitopenia.

Los pacientes que experimenten signos y síntomas neurológicos clínicamente relevantes (p. ej., dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia y/o debilidad focal) durante el tratamiento con avapritinib deben interrumpir la administración de avapritinib e informar a su profesional sanitario inmediatamente. Se pueden obtener imágenes cerebrales mediante resonancia magnética (RM) o tomografía computarizada (TC) a criterio del médico en función de la gravedad y la presentación clínica.

En los pacientes con hemorragia intracraneal observada durante el tratamiento con avapritinib en cualquier indicación, independientemente de su grado de intensidad, avapritinib se debe interrumpir de forma permanente (ver sección 4.2).

#### *TEGI irreseccable o metastásico*

Se han notificado reacciones adversas graves de hemorragia intracraneal en pacientes con TEGI irreseccable o metastásico que recibían avapritinib (ver sección 4.8). Se desconoce el mecanismo exacto.

No hay experiencia en estudios clínicos con el uso de avapritinib en pacientes con metástasis cerebrales.

#### *Mastocitosis sistémica avanzada*

Se han notificado reacciones adversas graves de hemorragia intracraneal en pacientes con MSAv que recibían avapritinib (ver sección 4.8). Se desconoce el mecanismo exacto. La incidencia de hemorragia intracraneal fue mayor en los pacientes con recuentos plaquetarios  $<50 \times 10^9/l$  y en aquellos con una dosis inicial  $\geq 300$  mg.

A la luz de todo lo anterior, se debe obtener un recuento plaquetario antes de comenzar el tratamiento. No se recomienda el uso de avapritinib en pacientes con recuentos plaquetarios  $<50 \times 10^9/l$ . Una vez iniciado el tratamiento, se deben obtener recuentos plaquetarios cada 2 semanas durante las primeras 8 semanas, con independencia del recuento plaquetario inicial. Después de 8 semanas de tratamiento, se deben vigilar los recuentos plaquetarios cada 2 semanas (o con más frecuencia, según esté indicado clínicamente) si los valores son inferiores a  $75 \times 10^9/l$ , cada 4 semanas si los valores se hallan entre  $75$  y  $100 \times 10^9/l$ , y según esté indicado clínicamente si los valores son superiores a  $100 \times 10^9/l$ .

Los recuentos plaquetarios  $<50 \times 10^9/l$  se deben abordar interrumpiendo avapritinib temporalmente. Puede ser preciso el uso de soporte plaquetario, y se deben seguir las recomendaciones para la modificación de la dosis de la Tabla 2 (ver sección 4.2). Por lo general, la trombocitopenia fue reversible al reducir o interrumpir avapritinib en los estudios clínicos. La dosis máxima para los pacientes con MSAv no debe ser superior a 200 mg una vez al día.

#### Efectos cognitivos

En los pacientes que reciben avapritinib se pueden producir efectos cognitivos, como deterioro de la memoria, trastorno cognitivo, estado de confusión y encefalopatía (ver sección 4.8). Se desconoce el mecanismo por el que se producen los efectos cognitivos.

Se recomienda controlar clínicamente a los pacientes con TEGI o con MSAv para detectar signos y síntomas de acontecimientos cognitivos como falta de memoria nueva o incrementada, confusión y/o dificultad con el funcionamiento cognitivo. Los pacientes con TEGI o con MSAv deben informar a su profesional sanitario inmediatamente si experimentan síntomas cognitivos nuevos o un empeoramiento de los existentes.

Para los pacientes con TEGI o con MSAv con efectos cognitivos observados relacionados con el tratamiento con avapritinib, se debe seguir la modificación de la dosis recomendada en la Tabla 2 (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en pacientes con TEGI o con MSAv, las reducciones o interrupciones de la dosis mejoraron los efectos cognitivos de grado  $\geq 2$  en comparación con la ausencia de acciones.

En los pacientes con MSI, los efectos cognitivos pueden ser uno de los síntomas de la enfermedad. Los pacientes con MSI deben notificar a su profesional sanitario si presentan síntomas cognitivos nuevos o empeoramiento de los mismos.

### Retención de líquidos

Se han notificado casos de retención de líquidos, incluidos casos graves de edema localizado (edema facial, periorbital y periférico y/o derrame pleural) o edemas generalizados, con una categoría de frecuencia de al menos frecuente en pacientes con TEGI irsecable o metastásico tratados con avapritinib. Se han descrito otros edemas localizados (edema de laringe y/o derrame pericárdico) de manera poco frecuente (ver sección 4.8).

En los pacientes con MSAv se han observado edemas localizados (edema facial, periorbital, periférico y pulmonar, así como derrames pericárdicos y/o pleurales) o generalizados y ascitis con una categoría de frecuencia de al menos frecuente (ver sección 4.8). Se han descrito otros edemas localizados (edema laríngeo) de manera poco frecuente.

Por lo tanto, se recomienda la evaluación de los pacientes con TEGI o con MSAv para detectar estas reacciones adversas, incluida la evaluación periódica del peso y los síntomas respiratorios. Un aumento de peso rápido e inesperado o síntomas respiratorios que indiquen retención de líquidos se deben investigar cuidadosamente y se deben adoptar medidas de atención sintomática y terapéutica adecuadas, como la administración de diuréticos. Se recomienda evaluar la etiología de la ascitis en aquellos pacientes con TEGI o con MSAv que la presenten.

En los pacientes con MSI, se han notificado edemas localizados (periféricos, faciales) con una categoría de frecuencia de al menos frecuente (ver sección 4.8).

### Prolongación del intervalo QT

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes con TEGI irsecable o metastásico y MSAv tratados con avapritinib en estudios clínicos (ver las secciones 4.8 y 5.1). La prolongación del intervalo QT puede producir un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluidas *torsades de pointes*.

Avapritinib se debe utilizar con precaución en pacientes con TEGI o con MSAv con prolongación del intervalo QT conocida o con riesgo de prolongación del intervalo QT (p. ej., debido a los medicamentos concomitantes, enfermedad cardíaca preexistente y/o alteraciones electrolíticas). Es necesario evitar la administración concomitante con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 debido al mayor riesgo de reacciones adversas, que incluyen prolongación del intervalo QT y arritmias relacionadas (ver sección 4.5). Si no es posible evitar el uso concomitante de inhibidores moderados de CYP3A4, ver sección 4.2 para conocer las instrucciones de modificación de la dosis.

En los pacientes con TEGI o con MSAv, se debe considerar la evaluación del intervalo QT por electrocardiograma (ECG) si avapritinib se toma de forma concomitante con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

En los pacientes con MSI, se debe considerar la evaluación del intervalo QT por ECG, en particular en pacientes con factores concurrentes que podrían prolongar el QT (p. ej., edad, trastornos preexistentes del ritmo cardíaco, etc.).

### Trastornos gastrointestinales

Diarrea, náuseas y vómitos fueron las reacciones adversas gastrointestinales notificadas con mayor frecuencia en pacientes con TEGI irresecable o metastásico y MSAv (ver sección 4.8). Es preciso evaluar a los pacientes con TEGI o con MSAv que presenten diarrea, náuseas y vómitos para descartar etiologías relacionadas con la enfermedad. El tratamiento sintomático de reacciones adversas gastrointestinales que requieran tratamiento puede incluir medicamentos con propiedades antieméticas, antidiarreicas o antiácidas.

Se debe controlar de cerca el estado de hidratación de los pacientes con TEGI o con MSAv que experimentan reacciones adversas gastrointestinales y se debe tratar según la práctica clínica habitual.

#### Pruebas analíticas

El tratamiento con avapritinib en pacientes con TEGI irresecable o metastásico y MSAv se asocia con anemia, neutropenia y/o trombocitopenia. Se deben realizar hemogramas completos de forma periódica durante el tratamiento con avapritinib en los pacientes con TEGI o con MSAv. Ver también la información sobre las hemorragias intracraneales más arriba en esta sección y en la sección 4.8.

El tratamiento con avapritinib en pacientes con TEGI irresecable o metastásico y MSAv se asocia con elevaciones de la bilirrubina y las transaminasas hepáticas (ver sección 4.8). La función hepática (transaminasas y bilirrubina) se debe controlar periódicamente en los pacientes con TEGI o con MSAv que reciben avapritinib.

#### Inhibidores e inductores de CYP3A4

Se debe evitar la administración conjunta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A porque puede aumentar la concentración plasmática de avapritinib (ver las secciones 4.2 y 4.5).

Se debe evitar la administración conjunta con inductores potentes o moderados de CYP3A porque puede reducir la concentración plasmática de avapritinib (ver sección 4.5).

#### Reacción de fotosensibilidad

Se debe evitar o minimizar la exposición a la luz solar directa debido al riesgo de fototoxicidad asociado a avapritinib. Se debe indicar a los pacientes que tomen medidas como el uso de ropa protectora y protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

#### Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Principios activos que pueden tener un efecto en avapritinib

##### *Inhibidores potentes y moderados de CYP3A*

La administración conjunta de avapritinib con un inhibidor potente de CYP3A aumentó las concentraciones plasmáticas de avapritinib y puede causar un aumento de las reacciones adversas. La administración conjunta de itraconazol (200 mg dos veces al día el día 1 seguido de 200 mg una vez al día durante 13 días) con una dosis única de 200 mg de avapritinib el día 4 en sujetos sanos aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de avapritinib en 1,4 veces y el  $AUC_{0-inf}$  en 4,2 veces, en relación con la dosis de 200 mg de avapritinib en monoterapia.

Se debe evitar el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (como antifúngicos, incluido ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; determinados macrólidos como eritromicina, claritromicina, telitromicina; principios activos para tratar las

infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida [VIH/SIDA] como cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir; así como conivaptán para la hiponatremia y boceprevir para la hepatitis), incluido el pomelo o el zumo de pomelo. Si no se puede evitar el uso concomitante de un inhibidor moderado de CYP3A, la dosis inicial de avapritinib se debe reducir de 300 mg a 100 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con TEGI, y de 200 mg a 50 mg por vía oral una vez al día para los pacientes con MSAV. En los pacientes con MSI, se debe evitar el uso concomitante de avapritinib con inhibidores potentes o moderados de CYP3A (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Inductores potentes y moderados de CYP3A*

La administración conjunta de avapritinib con un inductor potente de CYP3A redujo las concentraciones plasmáticas de avapritinib y puede disminuir la eficacia del mismo. La administración conjunta de rifampicina (600 mg una vez al día durante 18 días) con una dosis única de 400 mg de avapritinib el día 9 en sujetos sanos redujo la  $C_{máx}$  de avapritinib en un 74 % y el  $AUC_{0-inf}$  en un 92 %, en relación con la dosis de 400 mg de avapritinib en monoterapia.

Se debe evitar la administración conjunta de avapritinib con inductores potentes y moderados de CYP3A (p. ej., dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fosfenitoína, primidona, bosentán, efavirenz, etravirina, modafinilo, dabrafenib, nafcilina o *Hypericum perforatum*, también conocido como hierba de San Juan).

#### Efecto de avapritinib en otros principios activos

En estudios *in vitro* se demostró que avapritinib es un inhibidor directo de CYP3A y un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A. Por lo tanto, avapritinib puede tener el potencial de aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A.

Los estudios *in vitro* de avapritinib indicaron que es un inductor de CYP3A. Por lo tanto, avapritinib puede tener el potencial de reducir las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados de forma concomitante que son sustratos de CYP3A.

Se debe tener precaución con la administración conjunta de avapritinib con sustratos de CYP3A con un índice terapéutico estrecho, ya que sus concentraciones plasmáticas se pueden ver alteradas.

Avapritinib es un inhibidor de gp-P, BCRP, MATE1, MATE2-K y BSEP *in vitro*. Por lo tanto, avapritinib tiene el potencial de alterar las concentraciones de sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en varones y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben ser informadas de que avapritinib puede provocar daño fetal (ver sección 5.3).

El estado de embarazo de mujeres con capacidad de concebir se debe verificar antes de iniciar el tratamiento con AYVAKYT.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 6 semanas después de la última dosis de AYVAKYT. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 2 semanas después de la última dosis de AYVAKYT.

Se debe aconsejar a las pacientes que contacten con su profesional sanitario inmediatamente si se quedan embarazadas, o si se sospecha de embarazo, mientras toman AYVAKYT.

## Embarazo

No hay datos relativos al uso de avapritinib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar AYVAKYT durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Si AYVAKYT se utiliza durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada mientras toma AYVAKYT, la paciente debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

## Lactancia

Se desconoce si avapritinib/metabolitos se excreta en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con AYVAKYT y durante 2 semanas después de la dosis final.

## Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de AYVAKYT en la fertilidad humana. Sin embargo, en función de los hallazgos preclínicos en animales, es posible que la fertilidad de hombres y mujeres se vea afectada por el tratamiento con avapritinib (ver sección 5.3).

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

AYVAKYT puede causar reacciones adversas, como efectos cognitivos que pueden influir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Los pacientes deben ser conscientes de la posibilidad de reacciones adversas que afectan a su capacidad para concentrarse y reaccionar. Los pacientes que experimentan estos efectos adversos deben tener especial cuidado al conducir un coche u operar maquinaria.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La base de datos de seguridad incluye a 585 pacientes en total con TEGI (todas las dosis), de los cuales 550 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg; 193 pacientes inscritos en estudios sobre MSAv (todas las dosis), de los cuales 126 pacientes recibieron avapritinib a una dosis inicial de 200 mg; y 246 pacientes con MSI (dosis de 25 mg a 100 mg), de los cuales 141 pacientes recibieron avapritinib a la dosis recomendada de 25 mg en la parte 2, parte pivotal del estudio PIONEER (ver sección 5.1).

#### *TEGI irreseccable o metastásico*

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado durante el tratamiento con avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg fueron náuseas (45 %), fatiga (40 %), anemia (39 %), edema periorbitario (33 %), edema facial (27 %), hiperbilirrubinemia (28 %), diarrea (26 %), vómitos (24 %), edema periférico (23 %), aumento del lagrimeo (22 %), disminución del apetito (21 %) y deterioro de la memoria (20 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 23 % de los pacientes que recibieron avapritinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes durante el tratamiento con avapritinib fueron anemia (6 %), y derrame pleural (1 %).

Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción permanente del tratamiento fueron fatiga, encefalopatía y hemorragia intracraneal (<1 % cada uno). Las reacciones adversas que condujeron a una reducción de la dosis incluyeron anemia, fatiga, disminución del recuento de neutrófilos, aumento de la bilirrubina en la sangre, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo, edema periorbitario, náuseas y edema facial.

#### *Mastocitosis sistémica avanzada*

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado durante el tratamiento con avapritinib a una dosis inicial de 200 mg fueron edema periorbitario (38 %), trombocitopenia (37 %), edema periférico (33 %) y anemia (22 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 12 % de los pacientes que recibieron avapritinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes durante el tratamiento con avapritinib fueron hematoma subdural (2 %), anemia (2 %) y hemorragia (2 %).

En los pacientes con MSAv que recibieron 200 mg, el 7,1 % experimentó reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción permanente del tratamiento. En dos pacientes (1,6 %) se produjo hematoma subdural. Se describieron trastorno cognitivo, estado de ánimo deprimido, diarrea, alteración de la atención, hemoglobina disminuida, cambios de color del pelo, libido disminuida, náuseas, neutropenia, menopausia prematura y trombocitopenia en un paciente (0,8 % cada una). Las reacciones adversas que produjeron reducciones de la dosis fueron, entre otras, trombocitopenia, neutropenia, edema periorbitario, trastorno cognitivo, edema periférico, recuento de plaquetas disminuido, recuento de neutrófilos disminuido, anemia, astenia, fatiga, artralgia, fosfatasa alcalina en sangre aumentada, bilirrubina en sangre elevada y recuento de leucocitos disminuido.

#### *Mastocitosis sistémica indolente*

En la parte 2 del estudio PIONEER, la reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con avapritinib a la dosis recomendada de 25 mg fue el edema periférico (12 %). En general, la mayoría de las reacciones adversas de edema notificadas fueron de grado 1 (94 % para el edema periférico, 90 % para el edema facial); ninguna fue de grado  $\geq 3$  ni dio lugar a la interrupción del tratamiento. No se produjeron reacciones adversas graves ni reacciones adversas mortales en 141 pacientes que recibieron avapritinib a la dosis recomendada de 25 mg en la parte 2 del estudio PIONEER. La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en <1 % de los pacientes que recibieron avapritinib.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se notificaron en los estudios clínicos en  $\geq 1$  % de los pacientes con TEGI se enumeran a continuación (Tabla 3), excepto las mencionadas en la sección 4.4 que se incluyen independientemente de la frecuencia, de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y la frecuencia. En el caso de los pacientes con MSAv, se enumeran a continuación las reacciones adversas notificadas en los estudios clínicos en  $\geq 3$  % de los pacientes (Tabla 4). Para los pacientes con MSI, las reacciones adversas notificadas en la parte 2 del estudio PIONEER en  $\geq 5$  % de los pacientes se enumeran en la Tabla 5.

Las frecuencias se clasifican según la convención siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

**Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes con TEGI irresecable o metastásico tratados con avapritinib**

Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados %	Grados $\geq 3$ %
<b>Infecciones e infestaciones</b>			
Frecuentes	Conjuntivitis	2,0	-
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)</b>			
Poco frecuentes	Hemorragia tumoral	0,2	0,2
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Muy frecuentes	Anemia	39,6	20,4
	Disminución del recuento de glóbulos blancos	14,0	3,1
	Disminución del recuento de neutrófilos	15,8	8,9
Frecuentes	Trombocitopenia	8,4	0,9
	Disminución del recuento de linfocitos	4,7	2,2
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Muy frecuentes	Apetito disminuido	21,1	0,5
Frecuentes	Hipofosfatemia	8,9	2,5
	Hipopotasemia	6,0	0,9
	Hipomagnesemia	3,8	0,4
	Hiponatremia	1,3	0,7
	Deshidratación	1,8	0,5
	Hipoalbuminemia	2,4	-
	Hipocalcemia	2,2	0,4
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Frecuentes	Estado confusional	4,7	0,5
	Depresión	4,2	0,4
	Ansiedad	1,8	-
	Insomnio	3,8	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Muy frecuentes	Deterioro de la memoria	22,7	0,9
	Trastorno cognitivo	11,8	0,9
	Mareo	10,5	0,2
	Efecto en el gusto	12,7	-
Frecuentes	Hemorragia intracraneal <sup>1</sup>	1,6	1,1
	Deterioro mental <sup>2</sup>	5,6	0,7
	Neuropatía periférica	8,5	0,4
	Somnolencia	1,8	-
	Afasia	1,8	-
	Hipocinesia	1,3	0,2
	Dolor de cabeza	8,0	0,2
	Trastorno del equilibrio	1,6	-
	Trastorno del habla	4,5	-
	Temblor	2,2	0,2
Poco frecuentes	Encefalopatía	0,9	0,5
<b>Trastornos oculares</b>			
Muy frecuentes	Lagrimo aumentado	22,2	-
Frecuentes	Hemorragia ocular <sup>3</sup>	1,1	-
	Visión borrosa	2,9	-
	Hemorragia conjuntival	2,4	-
	Fotofobia	1,6	-
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>			
Frecuentes	Vértigo	2,4	-

<b>Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Todos los grados %</b>	<b>Grados <math>\geq 3</math> %</b>
<b>Trastornos cardíacos</b>			
Poco frecuentes	Derrame pericárdico	0,9	0,2
<b>Trastornos vasculares</b>			
Frecuentes	Hipertensión	3,3	1,1
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Frecuentes	Derrame pleural	6,0	0,9
	Disnea	6,0	0,7
	Congestión nasal	1,5	-
	Tos	2,2	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Muy frecuentes	Dolor abdominal	10,9	1,1
	Vómitos	24,2	0,7
	Diarrea	26,4	2,7
	Náuseas	45,1	1,5
	Sequedad	10,9	0,2
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	12,9	0,5
Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal <sup>4</sup>	2,2	1,6
	Ascitis	7,5	1,3
	Estreñimiento	5,8	-
	Disfagia	2,4	0,4
	Estomatitis	2,4	-
	Flatulencia	1,6	-
	Hipersecreción salivar	1,5	-
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Muy frecuentes	Hiperbilirrubinemia	27,5	5,8
Poco frecuentes	Hemorragia hepática	0,2	0,2
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	15,3	0,2
	Erupción	12,7	1,6
Frecuentes	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1,3	-
	Reacción de fotosensibilidad	1,1	-
	Hipopigmentación de la piel	1,1	-
	Prurito	2,9	-
	Alopecia	9,6	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Frecuentes	Mialgia	2,0	-
	Artralgia	1,8	-
	Dolor de espalda	1,1	-
	Espasmos musculares	1,6	-
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Frecuentes	Lesión renal aguda	2,0	0,9
	Creatinina en sangre elevada	4,4	-
	Hematuria	1,1	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Muy frecuentes	Edema <sup>5</sup>	70,2	4,7
	Fatiga	39,6	5,3
Frecuentes	Astenia	7,8	1,6
	Pirexia	1,8	0,2
	Malestar general	2,5	0,2
	Sensación de frío	2,9	-
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Muy frecuentes	Transaminasas elevadas	12,4	0,9

Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados %	Grados $\geq 3$ %
Frecuentes	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	2,0	0,2
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	3,3	0,4
	Pérdida de peso	7,5	0,2
	Aumento de peso	4,7	-
	Lactato deshidrogenasa en sangre elevada	1,3	-

<sup>1</sup> Hemorragia intracraneal (incluida hemorragia cerebral, hemorragia intracraneal, hematoma subdural, hematoma cerebral).

<sup>2</sup> Deterioro mental (incluido trastorno de la atención, deterioro mental, cambios en el estado mental, demencia).

<sup>3</sup> Hemorragia ocular (incluida hemorragia ocular, hemorragia retiniana, hemorragia del vítreo).

<sup>4</sup> Hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal alta, hemorragia rectal, melena).

<sup>5</sup> Edema (incluido edema periorbitario, edema periférico, edema facial, edema palpebral, retención de líquidos, edema generalizado, edema orbital, edema del ojo, edema, hinchazón periférica, hinchazón de la cara, edema conjuntival, edema laríngeo, edema localizado, hinchazón de los labios).

-: no se han notificado reacciones adversas de grado  $\geq 3$ .

#### Mastocitosis sistémica avanzada

**Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes con mastocitosis sistémica avanzada tratados con avapritinib empezando por 200 mg**

Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados %	Grados $\geq 3$ %
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Muy frecuentes	Trombocitopenia*	46,8	23,0
	Anemia*	23,0	11,9
	Neutropenia*	21,4	19,0
Frecuentes	Leucopenia*	8,7	2,4
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Frecuentes	Estado confusional	1,6	-
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Muy frecuentes	Efecto en el gusto*	15,9	0,8
	Trastorno cognitivo	11,9	1,6
Frecuentes	Cefalea	7,9	-
	Deterioro de la memoria*	5,6	-
	Mareo	5,6	-
	Neuropatía periférica <sup>1</sup>	4,8	-
	Hemorragia intracraneal <sup>2</sup>	2,4	0,8
<b>Trastornos oculares</b>			
Frecuentes	Lagrimeo aumentado	6,3	-
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Poco frecuentes	Derrame pericárdico	0,8	-
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>			
Frecuentes	Epistaxis	5,6	-
	Derrame pleural	2,4	-
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Muy frecuentes	Diarrea	14,3	1,6
	Náuseas	12,7	-
Frecuentes	Vómitos*	8,7	0,8

Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados %	Grados ≥3 %
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico*	4,8	-
	Ascitis*	4,0	0,8
	Sequedad*	4,0	-
	Estreñimiento	3,2	-
	Dolor abdominal*	3,2	-
	Hemorragia gastrointestinal <sup>3</sup>	2,4	1,6
<b>Trastornos hepato biliares</b>			
Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*	7,9	0,8
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Muy frecuentes	Cambios de color del pelo	15,1	-
Frecuentes	Erupción*	7,9	0,8
	Alopecia	7,1	-
Poco frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	0,8	-
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Poco frecuentes	Lesión renal aguda	0,8	-
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Frecuentes	Artralgia	4,8	0,8
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Muy frecuentes	Edema <sup>4</sup>	69,8	4,8
	Fatiga*	18,3	2,4
Frecuentes	Dolor	3,2	-
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Frecuentes	Aumento de peso	6,3	-
	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	4,8	1,6
	Transaminasas elevadas*	4,8	-
	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado	1,6	0,8
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>			
Frecuentes	Contusión	3,2	-

<sup>1</sup> Neuropatía periférica (incluida parestesia, neuropatía periférica e hipoestesia).

<sup>2</sup> Hemorragia intracraneal (incluida hemorragia intracraneal y hematoma subdural).

<sup>3</sup> Hemorragia gastrointestinal (incluida hemorragia gástrica, hemorragia gastrointestinal y melena).

<sup>4</sup> Edema (incluido edema periorbitario, edema periférico, edema facial, edema palpebral, retención de líquidos, edema generalizado, edema, hinchazón periférica, hinchazón de cara, hinchazón ocular, edema conjuntival, edema laríngeo y edema localizado).

\* Comprende términos agrupados que representan conceptos médicos similares.

-: no se notificaron reacciones adversas.

### Mastocitosis sistémica indolente

**Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos en pacientes con mastocitosis sistémica indolente**

Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia	Reacciones adversas	Avapritinib (25 mg una vez al día) + Mejor tratamiento de apoyo Todos los grados %	Grados ≥3 %
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Frecuentes	Insomnio	5,7	-
<b>Trastornos vasculares</b>			
Frecuentes	Sofocos	9,2	1,4

Clasificación por órganos y sistemas/categoría de frecuencia	Reacciones adversas	Avapritinib (25 mg una vez al día) + Mejor tratamiento de apoyo Todos los grados %	Grados $\geq 3$ %
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Frecuentes	Reacción de fotosensibilidad	2,8	-
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Muy frecuentes	Edema periférico <sup>1</sup>	12,1	-
Frecuentes	Edema facial	7,1	-
<b>Exploraciones complementarias</b>			
Frecuentes	Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	6,4	0,7

<sup>1</sup> Edema periférico (incluye edema periférico e hinchazón periférica).

-: no se notificaron reacciones adversas.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Hemorragia intracraneal

##### *TEGI irreseccable o metastásico*

Se produjo hemorragia intracraneal en 10 (1,7 %) de los 585 pacientes con TEGI (todas las dosis) y en 9 (1,6 %) de los 550 pacientes con TEGI que recibieron avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg una vez al día (ver sección 4.4).

Se produjeron acontecimientos de hemorragia intracraneal (todos los grados) en un intervalo de 8 semanas a 84 semanas después de iniciar avapritinib, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 22 semanas. La mediana de tiempo hasta la mejoría y la resolución fue de 25 semanas para la hemorragia intracraneal de grado  $\geq 2$ .

##### *Mastocitosis sistémica avanzada*

Se produjo hemorragia intracraneal en un total (con independencia de su causalidad) de 4 (3,2 %) de los 126 pacientes con MSAv que recibieron avapritinib a una dosis inicial de 200 mg una vez al día, con independencia del recuento plaquetario previo al inicio del tratamiento. En 3 de estos 4 pacientes, el acontecimiento se evaluó como relacionado con avapritinib (2,4 %). El riesgo de acontecimientos de hemorragia intracraneal es mayor en los pacientes con recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9/l$ . Se produjeron hemorragias intracraneales en un total (con independencia de su causalidad) de 3 (2,5 %) de los 121 pacientes con MSAv que recibieron una dosis inicial de 200 mg una vez al día y tenían un recuento plaquetario  $\geq 50 \times 10^9/l$  antes del inicio del tratamiento (ver sección 4.4). En 2 de los 3 pacientes, el acontecimiento se evaluó como relacionado con avapritinib (1,7 %). De los 126 pacientes tratados con la dosis inicial recomendada de 200 mg una vez al día, 5 tenían recuentos plaquetarios  $< 50 \times 10^9/l$  antes del inicio del tratamiento, de los cuales un paciente experimentó una hemorragia intracraneal.

Los acontecimientos de hemorragia intracraneal (todos los grados) tuvieron lugar en un intervalo de 12,0 semanas a 15,0 semanas después de iniciar avapritinib, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 12,1 semanas.

En los estudios clínicos con avapritinib, la incidencia de hemorragia intracraneal fue mayor en los pacientes que recibieron una dosis inicial  $\geq 300$  mg una vez al día, en comparación con los pacientes que recibieron la dosis inicial recomendada de 200 mg una vez al día. De los 50 pacientes que recibieron una dosis inicial  $\geq 300$  mg una vez al día, 8 (16,0 %) experimentaron un acontecimiento (con independencia de su causalidad) de hemorragia intracraneal, independientemente de su recuento plaquetario previo al inicio del tratamiento. En 6 de los 8 pacientes, el acontecimiento se evaluó como relacionado con avapritinib (12,0 %). De estos 50 pacientes, 7 tenían recuentos plaquetarios

$<50 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento, de los cuales 4 pacientes experimentaron hemorragia intracraneal, que se evaluó como relacionada con avapritinib en 3 de los 4 casos. Cuatro de 43 pacientes con recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/l$  antes de iniciar el tratamiento experimentaron hemorragia intracraneal, que se evaluó como relacionada con avapritinib en 3 de los 4 casos.

Se han producido acontecimientos mortales de hemorragia intracraneal en menos del 1 % de los pacientes con MSAv (todas las dosis).

La dosis máxima para los pacientes con MSAv no debe superar los 200 mg una vez al día.

#### *Mastocitosis sistémica indolente*

No se notificaron hemorragias intracraneales en ninguno de los 141 pacientes con MSI que recibieron 25 mg de avapritinib durante las 24 semanas de duración de la parte 2 del estudio PIONEER.

#### Efectos cognitivos

En los pacientes que reciben avapritinib se puede dar una gran variedad de efectos cognitivos que son generalmente reversibles (con intervención). Los efectos cognitivos se trataron con interrupciones y/o reducciones de la dosis, y el 2,7 % dio lugar a la interrupción permanente del tratamiento con avapritinib en los pacientes con TEGI y con MSAv.

#### *TEGI irreseccable o metastásico*

Se produjeron efectos cognitivos en 194 (33 %) de los 585 pacientes con TEGI (todas las dosis) y en 182 (33 %) de los 550 pacientes con TEGI que recibieron avapritinib a las dosis iniciales de 300 o 400 mg una vez al día (ver sección 4.4). En los pacientes que tuvieron un acontecimiento (cualquier grado), la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 8 semanas.

La mayoría de los efectos cognitivos fueron de grado 1; los de grado  $\geq 2$  se produjeron en el 11 % de los 550 pacientes. Entre los pacientes que experimentaron un efecto cognitivo de grado  $\geq 2$  (que afectan a las actividades de la vida diaria) la mediana de tiempo hasta la mejoría fue de 15 semanas.

Se produjo deterioro de la memoria en un 20 % de los pacientes,  $<1$  % de estos acontecimientos fueron de grado 3. Se produjo trastorno cognitivo en un 12 % de los pacientes;  $<1$  % de estos acontecimientos fueron de grado 3. Se produjo estado confusional en el 5 % de los pacientes;  $<1$  % de estos acontecimientos fueron de grado 3. Se produjo encefalopatía en  $<1$  % de los pacientes;  $<1$  % de estos acontecimientos fueron de grado 3. Se notificaron reacciones adversas graves de efectos cognitivos en 9 de 585 (1,5 %) pacientes con TEGI (todas las dosis), de los cuales 7 de los 550 (1,3 %) pacientes se observaron en el grupo de TEGI que recibió una dosis inicial de 300 o 400 mg una vez al día.

En general, el 1,3 % de los pacientes requirió interrupción permanente de avapritinib por un efecto cognitivo.

Se produjeron efectos cognitivos en el 37 % de los pacientes de  $\geq 65$  años que recibieron una dosis inicial de 300 o 400 mg una vez al día.

#### *Mastocitosis sistémica avanzada*

Se produjeron efectos cognitivos en 51 (26 %) de los 193 pacientes con MSAv (todas las dosis) y en 23 (18 %) de los 126 pacientes con MSAv que recibieron avapritinib a una dosis inicial de 200 mg (ver sección 4.4). En los pacientes con MSAv tratados a una dosis inicial de 200 mg que tuvieron algún acontecimiento (de cualquier grado), la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 12 semanas (intervalo: de 0,1 semanas a 108,1 semanas).

La mayoría de los efectos cognitivos fueron de grado 1; los de grado  $\geq 2$  se produjeron en el 7 % de los 126 pacientes tratados con una dosis inicial de 200 mg. La mediana de tiempo hasta la mejoría fue de 6 semanas entre los pacientes que experimentaron efectos cognitivos de grado  $\geq 2$  (que afectaron a las actividades de la vida diaria).

En el caso de los pacientes con MSAv tratados a una dosis inicial de 200 mg, se produjeron trastornos cognitivos en el 12 % de los pacientes, deterioro de la memoria en el 6 % de los pacientes y estado confusional en el 2 % de los pacientes. Ninguno de estos acontecimientos fue de grado 4.

Se notificaron reacciones adversas graves de efectos cognitivos en 1 de 193 (<1 %) pacientes con MSAv (todas las dosis), y no se observó ninguna en el grupo de MSAv que recibió una dosis inicial de 200 mg una vez al día.

En total, el 1,6 % de los pacientes con MSAv (todas las dosis) tuvieron que interrumpir permanentemente avapritinib por alguna reacción adversa cognitiva, el 8 % necesitó interrumpir la dosis, y en el 9 % hubo que reducir la dosis.

Se produjeron efectos cognitivos en el 20 % de los pacientes de  $\geq 65$  años que recibieron una dosis inicial de 200 mg una vez al día.

#### *Mastocitosis sistémica indolente*

En la parte 2 del estudio PIONEER, se produjeron efectos cognitivos en el 2,8 % de los pacientes con MSI que recibieron 25 mg de avapritinib (ver sección 4.4); todos los efectos cognitivos fueron de grado 1 o 2. En general, ninguno de los pacientes que recibieron avapritinib en la parte 2 de PIONEER requirió la interrupción permanente del tratamiento por efectos cognitivos.

#### Reacciones adversas anafilácticas

##### *Mastocitosis sistémica indolente*

La anafilaxia es una manifestación clínica frecuente de la MSI. En la parte 2 del estudio PIONEER, los pacientes que recibieron 25 mg de avapritinib presentaron menos episodios de anafilaxia a lo largo del tiempo (el 5 % durante el periodo de selección de ~8 semanas frente al 1 % durante la parte 2).

#### Pacientes de edad avanzada

##### *TEGI irreseccable o metastásico*

En NAVIGATOR y VOYAGER (N = 550) (ver sección 5.1), el 39 % de los pacientes tenía 65 años o más y el 9 % tenía 75 años o más. En comparación con los pacientes más jóvenes (<65), más pacientes  $\geq 65$  años había notificado reacciones adversas que condujeron a reducciones de la dosis (el 55 % frente al 45 %) y la interrupción de la dosis (el 18 % frente al 4 %). Los tipos de reacciones adversas notificados fueron similares, independientemente de la edad. Los pacientes de más edad notificaron más reacciones adversas de grado 3 o superior en comparación con los pacientes más jóvenes (el 63 % frente al 50 %).

##### *Mastocitosis sistémica avanzada*

En los pacientes tratados con 200 mg en EXPLORER y PATHFINDER (N = 126) (ver sección 5.1), el 63 % de los pacientes tenía de 65 años o más y el 21 % tenía 75 años o más. En comparación con los pacientes más jóvenes (<65), hubo más pacientes  $\geq 65$  años que notificaron reacciones adversas que condujeron a reducciones de la dosis (el 62 % frente al 73 %). Una fracción similar de pacientes comunicó reacciones adversas que dieron lugar a la interrupción de la dosis (el 9 % frente al 6 %). Los tipos de reacciones adversas notificados fueron similares, independientemente de la edad. Los pacientes de más edad notificaron más reacciones adversas de grado 3 o superior (63,3 %) que los pacientes más jóvenes (53,2 %).

##### *Mastocitosis sistémica indolente*

En la parte 2 del estudio PIONEER (N = 141) (ver sección 5.1), 9 (6 %) pacientes tenían 65 años o más, y 1 (<1 %) paciente tenía 75 años o más. No se incluyó a ningún paciente mayor de 84 años. En general, no se observaron diferencias significativas en la seguridad entre los pacientes  $\geq 65$  años y los <65 años.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

La experiencia con casos de sobredosis notificados en los estudios clínicos con avapritinib es limitada. La dosis máxima de avapritinib estudiada clínicamente es de 600 mg una vez al día por vía oral. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron coherentes con el perfil de seguridad a 300 mg o 400 mg una vez al día (ver sección 4.8).

#### Manejo

No hay antídoto conocido para una sobredosis por avapritinib. En caso de sospecha de sobredosis, se debe interrumpir avapritinib e instaurar el tratamiento sintomático. Teniendo en cuenta el gran volumen de distribución de avapritinib y su alto grado de unión a proteínas, es poco probable que la diálisis resulte en una eliminación significativa de avapritinib.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de la proteína cinasa, código ATC: L01EX18.

#### Mecanismo de acción

Avapritinib es un inhibidor de la cinasa de tipo 1 que ha demostrado actividad bioquímica *in vitro* en los pacientes con la mutación D842V de PDGFRA y D816V de KIT asociada con la resistencia a imatinib, sunitinib y regorafenib con concentraciones inhibitorias semimáximas (CI<sub>50</sub>) de 0,24 nM y 0,27 nM, respectivamente, y una mayor potencia contra mutaciones en los exones 11, 11/17 y 17 de KIT clínicamente relevantes que contra la enzima natural de KIT.

En los ensayos celulares, avapritinib inhibió la autofosforilación de D816V de KIT y de D842V de PDGFRA con una CI<sub>50</sub> de 4 nM y de 30 nM, respectivamente. En dichos ensayos celulares, avapritinib inhibió la proliferación en estirpes celulares mutantes de KIT, que incluían una estirpe celular de mastocitoma murino y otra de leucemia mastocítica humana. Avapritinib también mostró actividad inhibitoria de la proliferación en un modelo de xenoinjerto de mastocitoma murino con mutación en el exón 17 de KIT.

#### Efectos farmacodinámicos

##### *Potencial de prolongar el intervalo QT*

La capacidad de avapritinib para prolongar el intervalo QT se evaluó en 27 pacientes que recibieron avapritinib a dosis de 300/400 mg (1,33 veces la dosis de 300 mg recomendada para los pacientes con TEGI, de 12 a 16 veces la dosis de 25 mg recomendada para los pacientes con MSI) una vez al día en un estudio abierto y de un solo grupo en pacientes con TEGI. El cambio medio estimado desde el inicio en el intervalo QTcF era de 6,55 ms (intervalo de confianza [IC] del 90 %: de 1,80 a 11,29) en la C<sub>máx.</sub> de la media geométrica en estado estacionario observada de 899 ng/ml (12,8 veces superior a la C<sub>máx.</sub> de la media geométrica en estado estacionario de avapritinib a dosis de 25 mg una vez al día en pacientes con MSI). No se observaron efectos en la frecuencia cardíaca ni en la conducción cardíaca (intervalos PR, QRS y RR).

## Eficacia clínica y seguridad

### Estudios clínicos en el TEGI irresecable o metastásico

La eficacia y la seguridad de avapritinib se evaluaron en un estudio clínico multicéntrico, de un solo grupo y abierto (BLU-285-1101; NAVIGATOR). En el estudio se incluyeron pacientes con un diagnóstico confirmado de TEGI y un estado funcional (EF) del Eastern Clinical Oncology Group (ECOG) de 0 a 2 (el 58 % y el 3 % de los pacientes tenían un estado del ECOG de 1 y 2, respectivamente). Un total de 217 pacientes recibieron una dosis inicial de 300 mg o 400 mg una vez al día.

La eficacia se evaluó en función de la tasa de respuesta global (TRG) según los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v1.1 modificados para los pacientes con TEGI irresecable o metastásico (mRECIST v1.1) y la duración de la respuesta (DdR), evaluada por una revisión central independiente enmascarada (RCIE).

Además, un total de 239 pacientes han recibido tratamiento con avapritinib a la dosis inicial pertinente en un estudio abierto y aleatorizado de fase III en curso (BLU-285-1303; VOYAGER) en el que la SSP es la variable primaria. Noventa y seis pacientes adicionales recibieron avapritinib en este estudio después de la progresión de la enfermedad en el grupo de tratamiento de control con regorafenib (cruzado). Hasta la última fecha de corte de datos, el 9 de marzo de 2020, la mediana de duración del tratamiento fue de 8,9 meses en pacientes con TEGI portadores de la mutación D842V de PDGFRA incluidos en este estudio, lo que proporciona algunos datos preliminares comparativos de seguridad.

### *Mutación D842V de PDGFRA*

Se incluyó a un total de 38 pacientes con TEGI irresecable o metastásico portadores de la mutación D842V de PDGFRA y se trataron con avapritinib a una dosis inicial de 300 mg o 400 mg una vez al día. En el estudio NAVIGATOR, al 71 % de los pacientes con TEGI irresecable o metastásico portadores de la mutación D842V de PDGFRA se les redujo la dosis a 200 mg o 100 mg una vez al día durante el curso del tratamiento. La mediana de tiempo hasta la reducción de la dosis fue de 12 semanas. Los pacientes con TEGI debían tener enfermedad irresecable o metastásica y una mutación D842V de PDGFRA documentada determinada por una prueba de diagnóstico disponible a nivel local. A los 12 meses, 27 pacientes seguían en tratamiento con avapritinib y el 22 % recibía 300 mg una vez al día, el 37 % recibía 200 mg una vez al día y el 41 % recibía 100 mg una vez al día.

Las características demográficas y de la enfermedad iniciales eran una mediana de edad de 64 años (intervalo: de 29 a 90 años), el 66 % varones, el 66 % de raza blanca, un EF del ECOG de 0-2 (el 61 % y el 5 % de los pacientes presentaban un estado del ECOG de 1 y 2, respectivamente), el 97 % con enfermedad metastásica, la lesión diana más grande fue >5 cm para el 58 %, el 90 % con resección quirúrgica previa y una mediana del número de líneas previas de inhibidores de la tirosina cinasa de 1 (intervalo: de 0 a 5).

Los resultados de la eficacia del estudio BLU-285-1101 (NAVIGATOR) para los pacientes con TEGI portadores de la mutación D842V de PDGFRA se resumen en la Tabla 6. Los datos representan una mediana de duración del seguimiento de 26 meses de todos los pacientes con mutaciones de D842V de PDGFRA que estaban vivos. La mediana de la SG no se había alcanzado con el 74 % de pacientes vivos. La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 24 meses. Se observaron reducciones tumorales mediante pruebas radiográficas en el 98 % de los pacientes.

**Tabla 6. Resultados de la eficacia para pacientes con TEGI con mutación D842V de PDGFRA (estudio NAVIGATOR)**

Parámetro de eficacia	N = 38
mRECIST 1.1 TRG <sup>1</sup> , (%) (IC del 95 %)	95 (82,3; 99,4)
RC	13
RP	82

<b>DdR (meses), mediana (IC)</b>	22,1 (14,1; NE)
----------------------------------	-----------------

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DdR = duración de la respuesta; mRECIST 1.1 = Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos v1.1 modificados para pacientes con TEGI irsecable o metastásico; N = número de pacientes; NE = no estimable; TRG = tasa de respuesta global; RP = respuesta parcial.

<sup>1</sup>La TRG se define como los pacientes que lograron una RC o RP (RC + RP).

En los pacientes con TEGI con mutación D842V de PDGFRA tratados con dosis iniciales de 300 o 400 mg una vez al día, la TRG basada en la revisión radiológica central según los criterios mRECIST v1.1 fue del 95 %.

Los resultados preliminares del estudio en fase III en curso BLU-285-1303 (VOYAGER) en un subgrupo de 13 pacientes con mutaciones D842V de PDGFRA, se notificó respuesta parcial en 3 de 7 pacientes del grupo de avapritinib (TRG del 43 %) y en ninguno de los 6 pacientes del grupo de regorafenib (TRG del 0 %). La mediana de SSP no fue estimable en los pacientes con mutaciones D842V de PDGFRA aleatorizados a avapritinib (IC del 95 %: 9,7, NE), en comparación con 4,5 meses en los pacientes que recibieron regorafenib (IC del 95 %: 1,7, NE).

#### Estudios clínicos en la mastocitosis sistémica avanzada

La eficacia y la seguridad de avapritinib se evaluaron en el estudio multicéntrico, de un solo grupo y abierto en fase II BLU-285-2202 (PATHFINDER). Para ser aptos, los pacientes debían tener un EF del ECOG de entre 0 y 3. Se excluyó a los pacientes con NHA de riesgo alto y muy alto, como LMA o SMD de alto riesgo, y neoplasias malignas positivas para el cromosoma Filadelfia. Se permitieron los medicamentos de cuidados paliativos y de apoyo. La población con respuesta evaluable según los criterios IWG-MRT-ECNM modificados evaluados por un comité central incluyó a los pacientes con diagnóstico de MSAv que hubieran recibido al menos 1 dosis de avapritinib, que tuvieran al menos 2 evaluaciones de la médula ósea posiniciales y que llevaran al menos 24 semanas en el estudio, o se hubieran sometido a una visita de fin del estudio. La variable primaria de la eficacia fue la TRG según los criterios IWG-MRT-ECNM modificados evaluados por el comité central.

De los 107 pacientes incluidos en el estudio, 67 se habían sometido al menos a un tratamiento sistémico previo y recibieron una dosis inicial de 200 mg por vía oral una vez al día.

La evaluación de la variable primaria de la eficacia se basó en un total de 47 pacientes con MSAv, evaluables según los criterios de respuesta IWG-MRT-ECNM modificados, incluidos en el estudio, que recibieron al menos un tratamiento sistémico previo y una dosis inicial de 200 mg de avapritinib una vez al día. El 78,7 % había recibido anteriormente midostaurina, el 17,0 % cladribina, el 14,9 % interferón alfa, el 10,6 % hidroxycarbamida y el 6,4 % azacitidina. A treinta y siete (79 %) de los 47 pacientes con MSAv que recibieron al menos un tratamiento sistémico previo y una dosis inicial de 200 mg de avapritinib se les efectuó una o más reducciones de la dosis en el transcurso del tratamiento, con una mediana de tiempo hasta la reducción de la dosis de 6 semanas. Las características de la población del estudio eran las siguientes: mediana de edad de 69 años (intervalo de 31 a 86 años), el 70 % eran varones, el 92 % de raza blanca, con un EF del ECOG de entre 0 y 3 (el 66 % y el 34 % de los pacientes tenían un EF del ECOG de 0 a 1 y de 2 a 3, respectivamente), y el 89 % presentaba una mutación D816V en KIT detectable. Antes de comenzar el tratamiento con avapritinib, la mediana de infiltración mastocítica en la médula ósea era del 70 %, la mediana de las concentraciones séricas de triptasa era de 325 ng/ml, y la mediana de la fracción mutante alélica (FMA) de D816V de KIT era del 26,2 %.

En la Tabla 7 se resumen los resultados de eficacia de los pacientes con MSAv incluidos en el estudio, que recibieron al menos un tratamiento sistémico previo y una dosis inicial de 200 mg de avapritinib una vez al día, con una mediana de duración del seguimiento de 12 meses.

**Tabla 7. Resultados de eficacia de los pacientes con mastocitosis sistémica avanzada que recibieron al menos un tratamiento sistémico previo en PATHFINDER**

Parámetro de eficacia	Total	MSA	MS-NHA	LM
<b>TRG<sup>1</sup> según los criterios IWG-MRT-ECNM modificados, n (%) (intervalo de confianza del 95 %)</b>	N = 47 28 (60) (44,3; 73,6)	N = 8 5 (63) (24,5; 91,5)	N = 29 19 (66) (45,7; 82,1)	N = 10 4 (40) (12,2; 73,8)
<b>Respuesta por categoría de los criterios IWG-MRT-ECNM modificados, n (%)</b>				
<b>RC</b>	1 (2)	0	1 (3)	0
<b>RCh</b>	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
<b>RP</b>	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
<b>MC</b>	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
<b>DdR<sup>2</sup> (meses), mediana (intervalo de confianza del 95 %)</b>	N = 28 NA (NE, NE)	N = 5 NA (NE, NE)	N = 19 NA (NE, NE)	N = 4 NA (NE, NE)
<b>Tasa de DdR a los 12 meses, %</b>	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>Tasa de DdR a los 24 meses, %</b>	85,6	NE	83,3	NE
<b>Tiempo hasta la respuesta (meses), mediana (mín., máx.)</b>	N = 28 1,9 (0,5; 12,2)	N = 5 2,3 (1,8; 5,5)	N = 19 1,9 (0,5; 5,5)	N = 4 3,6 (1,7; 12,2)
<b>Tiempo hasta la RC/RCh (meses), mediana (mín., máx.)</b>	N = 5 3,7 (1,8; 14,8)	N = 2 2,8 (1,8; 3,7)	N = 3 5,6 (1,8; 14,8)	N = 0 NE

Abreviaturas: DdR = duración de la respuesta; MC = mejoría clínica; NA = no alcanzado; NE = no estimable; RC = remisión completa; RCh = remisión completa con recuperación parcial de los recuentos en sangre periférica; RP = remisión parcial; TRG = tasa de respuesta global.

<sup>1</sup> La TRG según los criterios IWG-MRT-ECNM modificados se define como aquellos pacientes que alcanzaron RC, RCh, RP o MC (RC + RCh + RP + MC).

<sup>2</sup> Estimada mediante un análisis de Kaplan-Meier.

Entre los pacientes tratados con avapritinib a una dosis inicial de 200 mg una vez al día después de haber recibido al menos un tratamiento sistémico previo, el 83,1 % de los pacientes presentó un descenso  $\geq 50$  % de los mastocitos en la médula ósea y el 58,5 % de los pacientes mostró una eliminación completa de los cúmulos de mastocitos en la médula ósea; el 88,1 % de los pacientes presentó una reducción  $\geq 50$  % en la triptasa sérica, y en el 49,3 % dicha reducción fue  $< 20$  ng/ml; el 68,7 % de los pacientes presentó una disminución  $\geq 50$  % de la fracción mutante alélica (FMA) de D816V de KIT en sangre y el 60,0 % de los pacientes presentó una reducción del volumen del bazo  $\geq 35$  % con respecto al inicio.

En el estudio complementario multicéntrico, de un solo grupo y abierto de fase I BLU-285-2101 (EXPLORER), la TRG según los criterios IWG-MRT-ECNM fue del 73 % (intervalo de confianza del 95 %: 39,0; 94,0) en 11 pacientes con MSAv que habían recibido al menos un tratamiento sistémico previo y una dosis inicial de 200 mg de avapritinib una vez al día.

### Estudios clínicos en mastocitosis sistémica indolente

Se evaluó la eficacia y seguridad de avapritinib en el estudio BLU-285-2203 (PIONEER), un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 3 partes, realizado en pacientes adultos con MSI con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el mejor tratamiento de apoyo. En la parte 2 (parte pivotal), los pacientes fueron aleatorizados para recibir avapritinib a la dosis recomendada de 25 mg por vía oral una vez al día junto con el mejor tratamiento de apoyo (141 pacientes) frente a placebo junto con el mejor tratamiento de apoyo (71 pacientes). La parte aleatorizada del estudio consistió en un periodo de 24 semanas. La tercera parte del estudio BLU-285-2203 está en curso.

La variable primaria en la parte 2 fue el cambio medio desde el inicio hasta la semana 24 en la puntuación total de los síntomas, medida mediante el formulario de evaluación de síntomas de la MSI (ISM-SAF). El ISM-SAF es una herramienta de resultados comunicados por los pacientes que consta de un cuestionario de 12 ítems desarrollado específicamente para evaluar los síntomas en pacientes con MSI. Las puntuaciones de gravedad comunicadas por los pacientes para 11 síntomas del MSI (dolor óseo, dolor abdominal, náuseas, manchas, picor, rubefacción, fatiga, mareos, niebla cerebral, cefalea, diarrea; 0 = ninguno; 10 = el peor imaginable) se suman para calcular la puntuación total de los síntomas (intervalo: 0 a 110), en el que las puntuaciones más altas representan una mayor carga sintomática. El duodécimo ítem del cuestionario evalúa el número de episodios de diarrea.

A efectos del estudio, los pacientes inscritos necesitaban una puntuación total de los síntomas igual o superior a 28 en el momento de la selección. Los pacientes debían haber fracasado en el control adecuado de uno o más síntomas basales con al menos dos tratamientos sintomáticos, entre los que se incluían: antihistamínicos H<sub>1</sub>, antihistamínicos H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, inhibidores de los leucotrienos, cromoglicato sódico, corticoesteroides u omalizumab.

Otras variables secundarias clave de eficacia comunicadas por los pacientes fueron la proporción de pacientes tratados con avapritinib que lograron una reducción  $\geq 50\%$  y  $\geq 30\%$  en la puntuación total de los síntomas desde el inicio hasta la semana 24, en comparación con placebo. También se comunicaron medidas objetivas de la carga de mastocitos como variables secundarias clave de eficacia e incluyeron la proporción de pacientes con una reducción  $\geq 50\%$  desde el inicio hasta la semana 24 en la triptasa sérica, la fracción alélica D816V de KIT en sangre periférica y en los mastocitos de la médula ósea.

Las características de la población del estudio fueron: mediana de edad de 51 años (intervalo: 18 a 79 años), el 73 % eran mujeres, el 80 % era de raza blanca y el 94 % tenía una mutación D816V de KIT. Al inicio del estudio, la puntuación total media de los síntomas era de 50,93 (intervalo: 12,1 a 104,4), la mediana del nivel sérico de triptasa era de 39,20 ng/ml (intervalo: 3,6 a 501,6 ng/ml), la mediana de la fracción alélica mutante D816V de KIT era del 0,32 % mediante la reacción en cadena de la polimerasa en gota digital (ddPCR) y la mediana del infiltrado de mastocitos en la médula ósea era del 7 %.

La mayoría de los pacientes (99,5 %) recibió simultáneamente el mejor tratamiento de apoyo al inicio del estudio (mediana de 3 tratamientos). Los tratamientos más frecuentes fueron antihistamínicos H<sub>1</sub> (98,1 %), antihistamínicos H<sub>2</sub> (66 %), inhibidores de los leucotrienos (34,9 %) y cromoglicato sódico (32,1 %).

El tratamiento con avapritinib demostró mejorías estadísticamente significativas en todas las variables primaria y secundarias clave de eficacia en comparación con placebo, como se resume en la Tabla 8.

**Tabla 8. Reducción en la puntuación total de los síntomas en ISM-SAF y en las medidas de la carga de mastocitos en pacientes con mastocitosis sistémica indolente en el estudio PIONEER en la semana 24**

<b>Parámetro de eficacia</b>	<b>AYVAKYT (25 mg una vez al día) + Mejor tratamiento de apoyo</b> N = 141	<b>Placebo + Mejor tratamiento de apoyo</b> N = 71	<b>Valor p unilateral</b>
<b>Puntuación total de los síntomas en ISM-SAF</b>			
<b>Cambio medio en la puntuación total de los síntomas</b>			
Cambio desde el valor basal (IC del 95 %)	-15,58 (-18,61; -12,55)	-9,15 (-13,12; -5,18)	0,003
Diferencia con respecto a placebo (IC del 95 %)	-6,43* (-10,90; -1,96)		
<b>% de pacientes que alcanzan una reducción ≥50 % en la puntuación total de los síntomas (IC del 95 %)</b>	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
<b>% de pacientes que alcanzan una reducción ≥30 % en la puntuación total de los síntomas (IC del 95 %)</b>	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
<b>Medidas de la carga de mastocitos</b>			
<b>% de pacientes con una reducción ≥50 % en la triptasa sérica (IC del 95 %)</b>	N = 141 <b>54</b> (45,3; 62,3)	N = 71 <b>0</b> (0,0; 5,1)	<0,0001
<b>% de pacientes con una reducción ≥50 % en la fracción alélica D816V de KIT en sangre periférica o indetectable (IC del 95 %)</b>	N = 118 <b>68</b> (58,6; 76,1)	N = 63 <b>6</b> (1,8; 15,5)	<0,0001
<b>% de pacientes con una reducción ≥50 % en los mastocitos de médula ósea o no agregados (IC del 95 %)</b>	N = 106 <b>53</b> (42,9; 62,6)	N = 57 <b>23</b> (12,7; 35,8)	<0,0001

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; ISM-SAF = formulario de evaluación de los síntomas de la mastocitosis sistémica indolente.

\* La reducción en la puntuación total de los síntomas es consecuencia de una disminución media en todos los síntomas individuales que constituyen el formulario ISM-SAF.

La eficacia a largo plazo de avapritinib se evalúa en una extensión abierta del estudio PIONEER en pacientes que reciben 25 mg de avapritinib (parte 3). En total, 201 pacientes pasaron de la parte 2 a la parte 3 de PIONEER. Los pacientes tratados con avapritinib de la parte 2 continuaron comunicando mejorías en la puntuación total de los síntomas a lo largo del tiempo hasta aproximadamente las 48 semanas de tratamiento (parte 3, D1C7), con un cambio medio respecto al valor basal en la puntuación total de los síntomas de -18,05 puntos (IC del 95 %: -21,55; -14,56). Los pacientes tratados con placebo en la parte 2 que recibieron avapritinib en la parte 3 comunicaron reducciones adicionales importantes en la puntuación total de los síntomas en las primeras 24 semanas de tratamiento (parte 3, D1C7), con un cambio medio total desde el valor basal en la puntuación total de los síntomas de -19,71 puntos (IC del 95 %: 24,32; 15,11), que incluyó una reducción adicional de 10,78 puntos desde el valor basal de la parte 3 justo antes de pasar a avapritinib.

#### Población de edad avanzada

##### *TEGI irresecable o metastásico*

El 42 % de los pacientes que recibieron AYVAKYT a una dosis inicial de 300 mg y 400 mg una vez al día en NAVIGATOR tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia en comparación con los pacientes más jóvenes. Solo se dispone de datos limitados derivados del uso de avapritinib en pacientes de 75 años o más (8 % [3 de 38]).

##### *Mastocitosis sistémica avanzada*

De los 47 pacientes que recibieron AYVAKYT a una dosis inicial de 200 mg y que recibieron al menos a un tratamiento sistémico previo en PATHFINDER, el 64 % tenía 65 años o más, mientras que el 21 % tenía de 75 años o más. No se observaron diferencias generales en cuanto a la eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y  $< 65$  años.

##### *Mastocitosis sistémica indolente*

De los 141 pacientes con MSI que recibieron AYVAKYT en la parte 2 (parte pivotal) del estudio PIONEER, 9 (6 %) pacientes tenían 65 años o más, mientras que 1 ( $< 1$  %) paciente tenía 75 años o más. No se incluyó a ningún paciente mayor de 84 años. En general, no se observaron diferencias significativas de eficacia entre los pacientes  $\geq 65$  años y los  $< 65$  años.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con AYVAKYT en uno o más grupos de la población pediátrica con un tumor sólido recidivante/resistente que presenta mutaciones en KIT o PDGFRA (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con AYVAKYT en todos los grupos de la población pediátrica con mastocitosis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Tras la administración de avapritinib una vez al día, el estado estacionario se alcanzó a los 15 días.

##### *TEGI irresecable o metastásico (dosis de 300 mg una vez al día)*

Después de una dosis única y dosis repetidas de avapritinib, la exposición sistémica de avapritinib fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 30 a 400 mg una vez al día en los pacientes con

TEGI irreseccable o metastásico. La concentración máxima ( $C_{\text{máx.}}$ ) de la media geométrica del estado estacionario (CV%) y el área bajo la curva de concentración-tiempo ( $AUC_{0-\tau}$ ) de avapritinib con 300 mg una vez al día fueron de 813 ng/ml (52 %) y de 15 400 h•ng/ml (48 %), respectivamente. La media geométrica del cociente de acumulación después de la administración repetida fue de 3,1 a 4,6.

#### Mastocitosis sistémica avanzada (dosis de 200 mg una vez al día)

La  $C_{\text{máx.}}$  del estado estacionario y el AUC de avapritinib aumentaron proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 30 mg a 400 mg una vez al día en los pacientes con MSAv. La  $C_{\text{máx.}}$  de la media geométrica del estado estacionario (CV%) y el  $AUC_{0-24}$  de avapritinib con 200 mg una vez al día fueron de 377 ng/ml (62 %) y de 6600 h•ng/ml (54 %), respectivamente. La media geométrica del cociente de acumulación después de la administración repetida (30-400 mg) fue de 2,6 a 5,8.

#### Mastocitosis sistémica indolente (dosis de 25 mg una vez al día)

La  $C_{\text{máx.}}$  y el AUC de avapritinib aumentaron proporcionalmente a lo largo del intervalo de dosis de 25 mg a 100 mg una vez al día en los pacientes con MSI. La  $C_{\text{máx.}}$  de la media geométrica en estado estacionario (CV%) y el  $AUC_{0-24}$  de avapritinib con 25 mg una vez al día fueron de 70,2 ng/ml (47,8 %) y 1330 h•ng/ml (49,5 %), respectivamente. La media geométrica del cociente de acumulación después de la administración repetida fue de 3,59.

#### Absorción

Tras la administración de dosis orales únicas de avapritinib de 25 a 400 mg, la mediana de tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{\text{máx.}}$ ) osciló entre 2 y 4 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta no se ha determinado. La biodisponibilidad oral media estimada de avapritinib en la población de pacientes con TEGI y MSAv es un 16 % y un 47% más baja, respectivamente, que en los pacientes con MSI.

#### Efecto de los alimentos

La  $C_{\text{máx.}}$  y el  $AUC_{\text{inf.}}$  de avapritinib aumentaron un 59 % y un 29 %, respectivamente, en sujetos sanos tratados con avapritinib después de una comida con alto contenido graso (aproximadamente 909 calorías, 58 gramos de hidratos de carbono, 56 gramos de grasa y 43 gramos de proteína) en comparación con la  $C_{\text{máx.}}$  y el  $AUC_{\text{inf.}}$  después de una noche en ayunas.

#### Distribución

Avapritinib se une en un 98,8 % a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro* y la unión no es dependiente de la concentración. El cociente en sangre/plasma es de 0,95. El volumen de distribución central aparente estimado de avapritinib ( $V_c/F$ ) en la población es de 971 l con una mediana de peso corporal magro de 54 kg. La variabilidad interindividual del  $V_c/F$  es del 50,1 %.

#### Biotransformación

Los estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo oxidativo de avapritinib está mediado predominantemente por CYP3A4, CYP3A5 y en menor medida mediante CYP2C9. Las contribuciones relativas de CYP2C9 y CYP3A al metabolismo *in vitro* de avapritinib fueron del 15,1 %, y el 84,9 %, respectivamente. La formación del glucurónido M690 se cataliza principalmente por UGT1A3.

Después de una dosis única de aproximadamente 310 mg (~100  $\mu\text{Ci}$ ) [ $^{14}\text{C}$ ]avapritinib a sujetos sanos, la oxidación, la glucuronidación, la desaminación oxidativa y la *N*-desalquilación fueron las vías metabólicas principales. Avapritinib inalterado (49 %) y los metabolitos, M690 (hidroxiglucurónido; 35 %) y M499 (desaminación oxidativa; 14 %) fueron los principales componentes radiactivos circulantes. Tras la administración oral de avapritinib 300 mg una vez al día en pacientes, el AUC en estado estacionario de los enantiómeros constitutivos de M499, BLU111207 y BLU111208, es de aproximadamente un 35 % y 42 % del AUC de avapritinib. A una dosis de 25 mg una vez al día, la relación metabolito/fármaco original para BLU111207 y BLU111208 fue del 10,3 % y 17,5 %, respectivamente. En comparación con avapritinib ( $\text{CI}_{50} = 4 \text{ nM}$ ), los

enantiómeros BLU111207 ( $IC_{50} = 41,8 \text{ nM}$ ) y BLU111208 ( $CI_{50} = 12,4 \text{ nM}$ ) son 10,5- y 3,1 veces menos potentes, respectivamente, contra D816V de KIT *in vitro*.

Los estudios *in vitro* demostraron que avapritinib es un inhibidor directo de CYP3A4 y un inhibidor de CYP3A4 dependiente del tiempo, a concentraciones clínicamente relevantes (ver sección 4.5). *In vitro*, avapritinib no inhibió CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 a concentraciones clínicamente relevantes.

*In vitro*, a concentraciones clínicamente relevantes, avapritinib indujo CYP3A (ver sección 4.5). *In vitro*, avapritinib no indujo CYP1A2 ni CYP2B6 a concentraciones clínicamente relevantes.

### Eliminación

Tras una única dosis de AYVAKYT en pacientes con TEGI, con MSAv y con MSI, la media de la semivida de eliminación plasmática de avapritinib fue de 32 a 57 horas, de 20 a 39 horas y de 38 a 45 horas, respectivamente.

El aclaramiento medio aparente estimado (CL/F) de avapritinib en la población es de 16,9 l/h. En los pacientes con MSAv, el CL/F dependiente del tiempo el día 9 se redujo al 39,4 % en comparación con los pacientes con TEGI o con MSI. La variabilidad interindividual del CL/F es del 44,4 %.

Después de una dosis oral única de aproximadamente 310 mg (~100  $\mu\text{Ci}$ ) [ $^{14}\text{C}$ ]avapritinib a sujetos sanos, el 70 % de la dosis radiactiva se recuperó en las heces y el 18 % se excretó en la orina. Avapritinib inalterado representó un 11 % y un 0,23 % de la dosis radiactiva administrada excretada en las heces y la orina, respectivamente.

### Efectos de avapritinib en las proteínas de transporte

*In vitro*, avapritinib no es un sustrato de gp-P, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K y BSEP a concentraciones clínicamente relevantes.

Avapritinib es un inhibidor de gp-P, BCRP, MATE1, MATE2-K y BSEP *in vitro* (ver sección 4.5). *In vitro*, avapritinib no inhibió OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1 u OCT2 a concentraciones clínicamente relevantes.

### Principios activos reductores del ácido gástrico

No se han realizado estudios de interacciones farmacológicas. Basándose en los análisis de farmacocinética tanto poblacional como no compartimental, el efecto de los reductores del ácido gástrico en la biodisponibilidad de avapritinib no es clínicamente relevante.

### Poblaciones especiales

Los análisis de farmacocinética poblacional indican que la edad (de 18 a 90 años), el peso corporal (de 40 a 156 kg), el sexo y la concentración de albúmina no tienen ningún efecto sobre la exposición a avapritinib. El uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) sobre la biodisponibilidad (F) y el peso corporal magro sobre el volumen de distribución central aparente ( $V_c/F$ ) se identificaron como covariables estadísticamente significativas que afectaban a la exposición a avapritinib. El peso corporal magro (de 30 kg a 80 kg) mostró un efecto moderado sobre la  $C_{\text{máx}}$  en estado estacionario (+/- 5 %), mientras que el uso concomitante de IBP dio lugar a una disminución ~19 % en el AUC y en la  $C_{\text{máx}}$ . Estos efectos poco importantes sobre la exposición no son clínicamente relevantes, dada la variabilidad FC (>40 % CV), y no se espera que influyan sobre la eficacia o la seguridad. No se observó ningún efecto relevante de la raza en la farmacocinética de avapritinib, aunque el reducido número de sujetos negros (N = 27) y asiáticos (N = 26) limita las conclusiones que se pueden extraer en función de la raza.

### *Insuficiencia hepática*

Puesto que la eliminación hepática es una vía principal de excreción de avapritinib, la insuficiencia hepática puede aumentar las concentraciones plasmáticas de avapritinib. Basándose en un análisis de farmacocinética poblacional, las exposiciones a avapritinib fueron similares entre los 72 sujetos con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total dentro de límite superior de la normalidad [LSN] y AST >LSN o bilirrubina total >1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST), 13 sujetos con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a 3,0 veces el LSN y cualquier AST) y 402 pacientes con función hepática normal (bilirrubina total y AST dentro del LSN). En un estudio clínico en el que se investigó el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de avapritinib tras la administración de una dosis oral única de 100 mg de avapritinib, el AUC medio del medicamento no unido fue un 61 % mayor en los sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) que en los sujetos sanos con función hepática normal. Se recomienda una dosis inicial más baja en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.2).

#### *Insuficiencia renal*

Según un análisis de farmacocinética poblacional, las exposiciones a avapritinib fueron similares entre los 136 sujetos con insuficiencia renal leve (ClCr 60-89 ml/min), 52 sujetos con insuficiencia renal moderada (ClCr 30-59 ml/min) y 298 sujetos con función renal normal (ClCr  $\geq$ 90 ml/min), lo que sugiere que no se necesita un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de avapritinib en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15-29 ml/min) o enfermedad renal terminal (ClCr <15 ml/min).

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Estudios toxicológicos a dosis repetidas

Se produjeron hemorragia en el cerebro y en la médula espinal en perros a dosis superiores o iguales a 15 mg/kg/día (aproximadamente 9,0, 1,8 y 0,8 veces la exposición humana basada en el AUC a dosis de 25 mg, 200 mg y 300 mg una vez al día, respectivamente) y edema del plexo coroideo en el cerebro en perros a dosis superiores o iguales a 7,5 mg/kg/día (aproximadamente 4,7, 1,0 y 0,4 veces la exposición humana basada en el AUC a la dosis clínica de 25 mg, 200 mg y 300 mg una vez al día, respectivamente). Las ratas manifestaron convulsiones, que eran potencialmente secundarias a la inhibición de Nav 1.2 a exposiciones sistémicas  $\geq$ 96, 12 y  $\geq$ 8 veces superiores a la exposición en los pacientes a la dosis clínica de 25 mg, 200 mg y 300 mg una vez al día.

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 6 meses en ratas, estas manifestaron degeneración hemorrágica y quística de los cuerpos lúteos de los ovarios y mucificación vaginal a niveles de dosis superiores o iguales a 3 mg/kg/día con márgenes de exposición de 15, 3 y 1,3 veces la exposición humana basada en el AUC a dosis de 25 mg, 200 mg y 300 mg, respectivamente. En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de 9 meses en perros, se observó hipoespermatogénesis (3/4 machos) a la dosis más alta analizada, 5 mg/kg/día (5,7, 1,2 y <1 veces la exposición humana [AUC] a dosis de 25 mg, 200 mg y 300 mg, respectivamente).

#### Genotoxicidad/carcinogenicidad

Avapritinib no fue mutagénico *in vitro* en el ensayo de mutación inversa bacteriana (prueba de Ames). Fue positivo en la prueba de aberración cromosómica *in vitro* en cultivos de linfocitos de sangre periférica humana, pero negativo en ratas, tanto en la prueba de micronúcleos en la médula ósea como en los ensayos del cometa en células hepáticas para investigar el daño cromosómico y, por lo tanto, en general no genotóxico. Se evaluó el potencial carcinogénico de avapritinib en un estudio de 6 meses de duración con ratones transgénicos en el que se observó una mayor incidencia de menor celularidad cortical tímica a dosis de 10 y 20 mg/kg/día. Está en curso un estudio de carcinogenicidad a largo plazo con avapritinib.

#### Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Se llevó a cabo un estudio específico de desarrollo embrionario temprano y fertilidad masculina y femenina combinado en ratas a dosis orales de avapritinib de 3, 10 y 30 mg/kg/día para los machos, y 3, 10, y 20 mg/kg/día para las hembras. No se observaron efectos directos en la fertilidad masculina ni femenina a los niveles de dosis más altos analizados en este estudio (100,8 y 62,6 veces la

exposición humana [AUC] a 25 mg; 20,3 y 9,5 veces la exposición humana [AUC] a 200 mg; y 8,7 y 4,1 veces la exposición humana [AUC] a 300 mg).

Avapritinib se distribuyó por los líquidos seminales hasta 0,1 veces la concentración hallada en el plasma humano a 25 mg. Se produjo un incremento de las pérdidas preimplantación y de las reabsorciones tempranas con márgenes de exposición de 15, 3 y 1,3 veces la exposición humana (AUC) a las dosis clínicas de 25 mg, 200 mg y 300 mg, respectivamente. Se observó una reducción de la producción de esperma y del peso testicular relativo en ratas macho que recibieron avapritinib a exposiciones de 7 y 30 veces, 1 y 5 veces, y 0,6 y 3 veces las dosis humanas de 25 mg, 200 mg y 300 mg, respectivamente.

En un estudio de toxicidad para el desarrollo embriofetal en ratas, avapritinib mostró efectos embriotóxicos y teratogénicos (disminución del peso y de la viabilidad de los fetos, y aumento en las malformaciones viscerales y esqueléticas). La administración de avapritinib por vía oral durante el periodo de organogénesis fue teratogénica y embriotóxica en ratas a exposiciones de aproximadamente 31,4, 6,3 y 2,7 veces la exposición humana (AUC) a las dosis de 25 mg, 200 mg y 300 mg, respectivamente.

#### Estudios de fototoxicidad

Un estudio de fototoxicidad *in vitro* en fibroblastos de ratón 3T3 y un estudio de fototoxicidad en ratas pigmentadas demostraron que avapritinib tiene un ligero potencial de fototoxicidad.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### *Núcleo del comprimido*

Celulosa microcristalina  
Copolovidona  
Croscarmelosa de sodio  
Estearato de magnesio

#### *Recubrimiento del comprimido*

Talco  
Macrogol 3350  
Alcohol poli(vinílico)  
Dióxido de titanio (E171)

#### *Tinta de impresión (solo para los comprimidos recubiertos con película de 100 mg, 200 mg y 300 mg)*

Goma laca 45 % (20 % esterificada) en etanol  
Azul brillante FCF (E133)  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Propilenglicol

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cápsula de cierre (polipropileno) a prueba de niños con revestimiento de sellado por inducción laminado (lámina de inducción térmica con revestimiento de pulpa) y desecante en el depósito.

Cada caja contiene un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/20/1473/005

AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/20/1473/001

AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/20/1473/002

AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película  
EU/1/20/1473/003

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 24/septiembre/2020

Fecha de la última renovación: 24/julio/2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en el artículo 9 del Reglamento (CE) 507/2006 y, en consecuencia, el titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará los IPs cada 6 meses.

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y según lo que establece el Artículo 14-a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Para confirmar la seguridad y la eficacia de avapritinib en el tratamiento de pacientes adultos con TEGI irresecable o metastásico portadores de la mutación D842V de PDGFRA, el TAC debe enviar los resultados de un estudio observacional de seguridad y eficacia en pacientes con TEGI irresecable o metastásico con mutación D842V de PDGFRA.	Primer trimestre de 2027

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AYVAKYT 25 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO – 25 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AYVAKYT 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO – 50 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/005

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AYVAKYT 100 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO – 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AYVAKYT 200 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO – 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral  
No tragar el desencante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA EXTERIOR 300 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral.  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

AYVAKYT 300 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO  
ETIQUETA DEL FRASCO – 300 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película  
avapritinib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de avapritinib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Comprimidos recubiertos con película  
30 comprimidos recubiertos con película

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral  
No tragar el desecante presente en el depósito del frasco.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/20/1473/003

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT
3. Cómo tomar AYVAKYT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AYVAKYT
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza

##### Qué es AYVAKYT

AYVAKYT es un medicamento que contiene el principio activo avapritinib.

##### Para qué se utiliza AYVAKYT

AYVAKYT se usa para tratar a adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM) después de haber recibido al menos un tratamiento sistémico. Se trata de trastornos en los que el organismo produce demasiados mastocitos, un tipo de leucocito. Se producen síntomas cuando entran demasiados mastocitos en diversos órganos del cuerpo, como el hígado, la médula ósea o el bazo. Estos mastocitos también liberan sustancias, como la histamina, que producen varios síntomas generales que usted puede tener, además de dañar los órganos en cuestión.

En conjunto, la MSA, la MS-NHA y la LM se denominan mastocitosis sistémica avanzada (MSAv);

AYVAKYT también se usa para el tratamiento de adultos con mastocitosis sistémica indolente (MSI) con síntomas de moderados a graves inadecuadamente controlados con el tratamiento sintomático. Se trata de un trastorno en el que el organismo presenta muchos mastocitos anormales. Los mastocitos son los glóbulos blancos responsables de las reacciones alérgicas. Estas células pueden estar en cualquier tejido del cuerpo, pero suelen encontrarse en la piel, los intestinos y la médula ósea. Estos mastocitos anormales pueden ocasionar síntomas como reacciones alérgicas graves, diarrea, erupciones cutáneas y dificultad para pensar.

##### Cómo funciona AYVAKYT

AYVAKYT frena la actividad de un grupo de proteínas del organismo llamadas cinasas. Los mastocitos de los pacientes con MSAv y MSI suelen experimentar cambios (mutaciones) en los genes implicados en la elaboración de cinasas específicas asociadas con el crecimiento y la diseminación de estas células.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona AYVAKYT o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT

### No tome AYVAKYT

- si es alérgico a avapritinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AYVAKYT:

- **si ha sufrido un aneurisma vascular** (abultamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o **sangrado en el cerebro** en el último año;
- **si tiene un recuento de plaquetas bajo;**
- **si está tomando un medicamento que diluye la sangre para prevenir la formación de coágulos, como warfarina o fenoprocumón.**

Tenga especial cuidado con este medicamento:

- Puede desarrollar síntomas como **dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro)**. Si esto ocurre, póngase en contacto con su médico de inmediato e interrumpa temporalmente el tratamiento. En el caso de los pacientes con MSAv, el médico evaluará sus recuentos de plaquetas antes de empezar el tratamiento y los vigilará según sea necesario durante su tratamiento con avapritinib.
- El tratamiento con este medicamento puede provocar un **mayor riesgo de hemorragia** en pacientes con MSAv. Avapritinib puede causar hemorragias en el aparato digestivo, como el estómago, el recto o el intestino. Informe a su médico si ha tenido o tiene problemas de hemorragia. Antes de empezar a tomar avapritinib su médico puede decidir hacer análisis de sangre. Obtenga ayuda médica de inmediato si tiene los siguientes síntomas: sangre en las heces o heces de color negro, dolor de estómago o tos o vómitos con sangre.
- También puede desarrollar **pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo)**. En ocasiones, avapritinib puede cambiar la forma de pensar y de recordar la información. Póngase en contacto con su médico si experimenta estos síntomas o en caso de que un miembro de la familia, cuidador o alguien que le conozca advierta que se está volviendo olvidadizo o confuso.
- Durante el tratamiento con este medicamento, informe a su médico inmediatamente **si aumenta de peso de forma muy rápida, desarrolla hinchazón de la cara o las extremidades, tiene dificultad para respirar o falta de aliento**. Este medicamento puede provocar retención de agua (puede producirse retención de líquidos intensa en pacientes con MSAv).
- Avapritinib puede causar **anomalías en el ritmo de su corazón**. Su médico puede realizar pruebas para evaluar estos problemas durante su tratamiento con avapritinib. Informe a su médico si se siente mareado, se desmaya o tiene latidos cardíacos anormales mientras esté tomando este medicamento.
- Puede presentar **problemas de estómago e intestinales intensos (diarrea, náuseas y vómitos)** si tiene MSAv. Obtenga ayuda médica de inmediato si experimenta estos síntomas.
- Puede desarrollar mayor **sensibilidad al sol** mientras esté tomando este medicamento. Es importante que cubra las áreas de la piel expuestas al sol y utilice protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Mientras esté tomando avapritinib, su médico le pedirá que se realice análisis de sangre periódicos y se le pesará con regularidad si tiene MSAv.

Consulte la sección 4 para obtener más información.

## **Niños y adolescentes**

AYVAKYT no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

## **Otros medicamentos y AYVAKYT**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. AYVAKYT puede afectar a la manera en que funcionan otros medicamentos, y algunos otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

## **Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar AYVAKYT si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:**

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de avapritinib y pueden aumentar sus efectos adversos:

- Boceprevir: utilizado para tratar la hepatitis C.
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina: utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol: utilizados para tratar infecciones fúngicas graves.
- Conivaptán: utilizado para tratar niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia).

Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos de avapritinib:

- Rifampicina: utilizado para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones bacterianas.
- Carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, primidona, fenobarbital: utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas que se usa para la depresión.
- Bosentán: utilizado para tratar la tensión arterial alta.
- Efavirenz y etravirina: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Modafinilo: utilizado para tratar trastornos del sueño.
- Dabrafenib: utilizado para tratar determinados tipos de cáncer.
- Nafcilina: utilizado para tratar ciertas infecciones bacterianas.
- Dexametasona: utilizado para reducir la inflamación.

Este medicamento puede afectar al funcionamiento de los siguientes medicamentos o aumentar sus efectos adversos:

- Alfentanilo: utilizado para controlar el dolor durante las operaciones y los procedimientos médicos.
- Atazanavir: utilizado para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Midazolam: utilizado para la anestesia, la sedación o para disminuir la ansiedad.
- Simvastatina: utilizado para tratar el colesterol alto.
- Sirólimus, tacrólimus: utilizados para evitar el rechazo de trasplantes de órganos.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

## **Uso de AYVAKYT con alimentos y bebidas**

No debe beber zumo de pomelo ni comer pomelo durante el tratamiento con AYVAKYT.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

Este medicamento no está recomendado para su uso durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Evite quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento, ya que puede dañar al bebé en gestación. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar AYVAKYT durante el embarazo.

Su médico puede comprobar si está embarazada antes de que comience el tratamiento con este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos efectivos que pueden ser adecuados para usted.

#### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Se desconoce si AYVAKYT pasa a la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar al bebé durante este periodo.

#### Fertilidad

AYVAKYT puede producir problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico si esto le preocupa.

#### **Conducción y uso de máquinas**

AYVAKYT puede causar síntomas que afectan a la capacidad para concentrarse y reaccionar (ver sección 4). Por lo tanto, AYVAKYT puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga especial cuidado al conducir un automóvil o utilizar máquinas si experimenta estos efectos adversos.

#### **AYVAKYT contiene sodio.**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar AYVAKYT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Qué concentración de AYVAKYT utilizar**

La dosis recomendada de AYVAKYT dependerá de su enfermedad: consulte la información siguiente. AYVAKYT se comercializa en comprimidos de concentraciones diferentes. Estas concentraciones son 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. El médico le aconsejará sobre la concentración y el número de comprimidos que debe tomar.

#### **Tratamiento de la MSAv**

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día.

#### **Tratamiento de la MSI**

La dosis recomendada es de 25 mg por vía oral una vez al día.

Si tiene problemas de hígado, su médico puede comenzar su tratamiento con una dosis más baja de AYVAKYT.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o suspender permanentemente el tratamiento. No cambie su dosis ni deje de tomar AYVAKYT, a menos que se lo indique su médico.

Trague el comprimido o comprimidos de AYVAKYT enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío. No coma durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar AYVAKYT.

Si vomita después de tomar una dosis de AYVAKYT, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a su hora programada.

#### **Si toma más AYVAKYT del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de forma accidental, hable con su médico de inmediato. Puede requerir atención médica.

#### **Si olvidó tomar AYVAKYT**

Si omite una dosis de AYVAKYT, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis programada sea en un plazo de 8 horas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

No tome una dosis doble en el plazo de 8 horas para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos más graves en pacientes con MSAv**

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes** (ver también sección 2):

- dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro);
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo).

### **Otros efectos adversos en pacientes con MSAv pueden incluir:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- alteración del gusto;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- diarrea;
- náuseas, arcadas y vómitos;
- cambio de color del pelo;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulaciones);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas o hemorragia con facilidad;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y de los glóbulos blancos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- mareos;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sangrado en el cerebro;
- aumento de la producción de lágrimas;
- sangrado por la nariz;
- falta de aliento;
- ardor de estómago;
- aumento de líquido en el abdomen;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- estreñimiento, flatulencia (gases);
- dolor abdominal (en el vientre);
- sangrado gastrointestinal;
- erupción;
- pérdida de cabello;
- dolor;

- aumento de peso;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- moratones;
- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- líquido alrededor del corazón;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones.

**Los efectos adversos en pacientes con MSI pueden incluir:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- hinchazón de brazos y piernas.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- problemas para dormir (insomnio);
- sofocos;
- enrojecimiento o picor de piel;
- hinchazón de la cara;
- análisis de sangre que muestra un efecto sobre los huesos (aumento de la fosfatasa alcalina en sangre).

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de AYVAKYT**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el frasco está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de AYVAKYT

- El principio activo es avapritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de avapritinib.
- Los demás componentes son:
  - El núcleo del comprimido contiene: celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio (ver sección 2 “AYVAKYT contiene sodio”).
  - El recubrimiento del comprimido contiene: talco, macrogol 3350, alcohol poli(vinílico) y dióxido de titanio (E171).

### Aspecto del producto y contenido del envase

AYVAKYT 25 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos y redondos de 5 mm de diámetro, con el texto “BLU” grabado en un lado y “25” en el otro.

AYVAKYT se suministra en un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Mantener el desecante en el frasco.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

Correo electrónico:

[MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

### Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

### Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/en>.

## Prospecto: información para el paciente

### AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT
3. Cómo tomar AYVAKYT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AYVAKYT
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza

##### Qué es AYVAKYT

AYVAKYT es un medicamento que contiene el principio activo avapritinib.

##### Para qué se utiliza AYVAKYT

AYVAKYT se usa para tratar a adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM) después de haber recibido al menos un tratamiento sistémico. Se trata de trastornos en los que el organismo produce demasiados mastocitos, un tipo de leucocito. Se producen síntomas cuando entran demasiados mastocitos en diversos órganos del cuerpo, como el hígado, la médula ósea o el bazo. Estos mastocitos también liberan sustancias, como la histamina, que producen varios síntomas generales que usted puede tener, además de dañar los órganos en cuestión.

En conjunto, la MSA, la MS-NHA y la LM se denominan mastocitosis sistémica avanzada (MSAv).

##### Cómo funciona AYVAKYT

AYVAKYT frena la actividad de un grupo de proteínas del organismo llamadas cinasas. Los mastocitos de los pacientes con MSAv suelen experimentar cambios (mutaciones) en los genes implicados en la elaboración de cinasas específicas asociadas con el crecimiento y la diseminación de estas células.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona AYVAKYT o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT

### No tome AYVAKYT

- si es alérgico a avapritinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AYVAKYT:

- **si ha sufrido un aneurisma vascular** (abultamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o **sangrado en el cerebro** en el último año;
- **si tiene un recuento de plaquetas bajo;**
- **si está tomando un medicamento que diluye la sangre para prevenir la formación de coágulos, como warfarina o fenprocumón.**

Tenga especial cuidado con este medicamento:

- Puede desarrollar síntomas como **dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro)**. Si esto ocurre, póngase en contacto con su médico de inmediato e interrumpa temporalmente el tratamiento. En el caso de los pacientes con MSAv, el médico evaluará sus recuentos de plaquetas antes de empezar el tratamiento y los vigilará según sea necesario durante su tratamiento con avapritinib.
- El tratamiento con este medicamento puede provocar un **mayor riesgo de hemorragia**. Avapritinib puede causar hemorragias en el aparato digestivo, como el estómago, el recto o el intestino. Informe a su médico si ha tenido o tiene problemas de hemorragia. Antes de empezar a tomar avapritinib su médico puede decidir hacer análisis de sangre. Obtenga ayuda médica de inmediato si tiene los siguientes síntomas: sangre en las heces o heces de color negro, dolor de estómago o tos o vómitos con sangre.
- También puede desarrollar **pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo)**. En ocasiones, avapritinib puede cambiar la forma de pensar y de recordar la información. Póngase en contacto con su médico si experimenta estos síntomas o en caso de que un miembro de la familia, cuidador o alguien que le conozca advierta que se está volviendo olvidadizo o confuso.
- Durante el tratamiento con este medicamento, informe a su médico inmediatamente **si aumenta de peso de forma muy rápida, desarrolla hinchazón de la cara o las extremidades, tiene dificultad para respirar o falta de aliento**. Este medicamento puede provocar retención de agua (retención de líquidos intensa).
- Avapritinib puede causar **anomalías en el ritmo de su corazón**. Su médico puede realizar pruebas para evaluar estos problemas durante su tratamiento con avapritinib. Informe a su médico si se siente mareado, se desmaya o tiene latidos cardiacos anormales mientras esté tomando este medicamento.
- Puede presentar **problemas de estómago e intestinales intensos (diarrea, náuseas y vómitos)**. Obtenga ayuda médica de inmediato si experimenta estos síntomas.
- Puede desarrollar mayor **sensibilidad al sol** mientras esté tomando este medicamento. Es importante que cubra las áreas de la piel expuestas al sol y utilice protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Mientras esté tomando avapritinib, su médico le pedirá que se realice análisis de sangre periódicos. También se le pesará con regularidad.

Consulte la sección 4 para obtener más información.

### Niños y adolescentes

AYVAKYT no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

## Otros medicamentos y AYVAKYT

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. AYVAKYT puede afectar a la manera en que funcionan otros medicamentos, y algunos otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

### Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar AYVAKYT si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de avapritinib y pueden aumentar sus efectos adversos:

- Boceprevir: utilizado para tratar la hepatitis C.
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina: utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol: utilizados para tratar infecciones fúngicas graves.
- Conivaptán: utilizado para tratar niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia).

Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos de avapritinib:

- Rifampicina: utilizado para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones bacterianas.
- Carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, primidona, fenobarbital: utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas que se usa para la depresión.
- Bosentán: utilizado para tratar la tensión arterial alta.
- Efavirenz y etravirina: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Modafinilo: utilizado para tratar trastornos del sueño.
- Dabrafenib: utilizado para tratar determinados tipos de cáncer.
- Nafcilina: utilizado para tratar ciertas infecciones bacterianas.
- Dexametasona: utilizado para reducir la inflamación.

Este medicamento puede afectar al funcionamiento de los siguientes medicamentos o aumentar sus efectos adversos:

- Alfentanilo: utilizado para controlar el dolor durante las operaciones y los procedimientos médicos.
- Atazanavir: utilizado para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Midazolam: utilizado para la anestesia, la sedación o para disminuir la ansiedad.
- Simvastatina: utilizado para tratar el colesterol alto.
- Sirolimus, tacrolimus: utilizados para evitar el rechazo de trasplantes de órganos.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

### Uso de AYVAKYT con alimentos y bebidas

No debe beber zumo de pomelo ni comer pomelo durante el tratamiento con AYVAKYT.

### Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

#### Embarazo

Este medicamento no está recomendado para su uso durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Evite quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento, ya que puede dañar al bebé en gestación. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar AYVAKYT durante el embarazo.

Su médico puede comprobar si está embarazada antes de que comience el tratamiento con este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos efectivos que pueden ser adecuados para usted.

#### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Se desconoce si AYVAKYT pasa a la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar al bebé durante este periodo.

#### Fertilidad

AYVAKYT puede producir problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico si esto le preocupa.

#### **Conducción y uso de máquinas**

AYVAKYT puede causar síntomas que afectan a la capacidad para concentrarse y reaccionar (ver sección 4). Por lo tanto, AYVAKYT puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga especial cuidado al conducir un automóvil o utilizar máquinas si experimenta estos efectos adversos.

#### **AYVAKYT contiene sodio.**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar AYVAKYT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Qué concentración de AYVAKYT utilizar**

La dosis recomendada de AYVAKYT dependerá de su enfermedad: consulte la información siguiente. AYVAKYT se comercializa en comprimidos de concentraciones diferentes. Estas concentraciones son 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. El médico le aconsejará sobre la concentración y el número de comprimidos que debe tomar.

#### **Tratamiento de la MSAv**

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día.

Si tiene problemas de hígado, su médico puede comenzar su tratamiento con una dosis más baja de AYVAKYT.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o suspender permanentemente el tratamiento. No cambie su dosis ni deje de tomar AYVAKYT, a menos que se lo indique su médico.

Trague el comprimido o comprimidos de AYVAKYT enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío. No coma durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar AYVAKYT.

Si vomita después de tomar una dosis de AYVAKYT, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a su hora programada.

### **Si toma más AYVAKYT del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de forma accidental, hable con su médico de inmediato. Puede requerir atención médica.

### **Si olvidó tomar AYVAKYT**

Si omite una dosis de AYVAKYT, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis programada sea en un plazo de 8 horas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble en el plazo de 8 horas para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos más graves**

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes** (ver también sección 2):

- dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro);
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo).

### **Otros efectos adversos pueden incluir:**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- alteración del gusto;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- diarrea;
- náuseas, arcadas y vómitos;
- cambio de color del pelo;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulaciones);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas o hemorragia con facilidad;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y de los glóbulos blancos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- mareos;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sangrado en el cerebro;
- aumento de la producción de lágrimas;
- sangrado por la nariz;
- falta de aliento;
- ardor de estómago;
- aumento de líquido en el abdomen;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- estreñimiento, flatulencia (gases);
- dolor abdominal (en el vientre);
- sangrado gastrointestinal;
- erupción;
- pérdida de cabello;
- dolor;
- aumento de peso;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- moratones;

- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- líquido alrededor del corazón;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de AYVAKYT**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el frasco está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de AYVAKYT**

- El principio activo es avapritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de avapritinib.
- Los demás componentes son:
  - El núcleo del comprimido contiene: celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio (ver sección 2 “AYVAKYT contiene sodio”).
  - El recubrimiento del comprimido contiene: talco, macrogol 3350, alcohol poli(vinílico) y dióxido de titanio (E171).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

AYVAKYT 50 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos y redondos de 6 mm de diámetro, con el texto “BLU” grabado en un lado y “50” en el otro.

AYVAKYT se suministra en un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Mantener el desecante en el frasco.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

Correo electrónico:

[MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

#### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

#### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/en>.

## Prospecto: información para el paciente

### AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT
3. Cómo tomar AYVAKYT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AYVAKYT
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza

##### Qué es AYVAKYT

AYVAKYT es un medicamento que contiene el principio activo avapritinib.

##### Para qué se utiliza AYVAKYT

AYVAKYT se usa para tratar a adultos con:

- Un tipo de cáncer del aparato digestivo llamado tumor del estroma gastrointestinal (GIST) cuando no puede tratarse con cirugía (irreseccable) o se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y que tiene una mutación específica (D842V) en el gen responsable de la proteína cinasa llamada receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).
- Mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM) después de haber recibido al menos un tratamiento sistémico. Se trata de trastornos en los que el organismo produce demasiados mastocitos, un tipo de leucocito. Se producen síntomas cuando entran demasiados mastocitos en diversos órganos del cuerpo, como el hígado, la médula ósea o el bazo. Estos mastocitos también liberan sustancias, como la histamina, que producen varios síntomas generales que usted puede tener, además de dañar los órganos en cuestión.  
En conjunto, la MSA, la MS-NHA y la LM se denominan mastocitosis sistémica avanzada (MSAv).

##### Cómo funciona AYVAKYT

AYVAKYT frena la actividad de un grupo de proteínas del organismo llamadas cinasas. Los mastocitos de los pacientes con MSAv o las células que componen el cáncer suelen experimentar cambios (mutaciones) en los genes implicados en la elaboración de cinasas específicas asociadas con el crecimiento y la diseminación de estas células.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona AYVAKYT o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT

### No tome AYVAKYT

- si es alérgico a avapritinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AYVAKYT:

- **si ha sufrido un aneurisma vascular** (abultamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o **sangrado en el cerebro** en el último año;
- **si tiene un recuento de plaquetas bajo;**
- **si está tomando un medicamento que diluye la sangre para prevenir la formación de coágulos, como warfarina o fenoprocumón.**

Tenga especial cuidado con este medicamento:

- Puede desarrollar síntomas como **dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro)**. Si esto ocurre, póngase en contacto con su médico de inmediato e interrumpa temporalmente el tratamiento. En el caso de los pacientes con MSAV, el médico evaluará sus recuentos de plaquetas antes de empezar el tratamiento y los vigilará según sea necesario durante su tratamiento con avapritinib.
- El tratamiento con este medicamento puede provocar un **mayor riesgo de hemorragia**. Avapritinib puede causar hemorragias en el aparato digestivo, como el estómago, el recto o el intestino. En los pacientes con TEGI, avapritinib también puede provocar hemorragias en el hígado, así como sangrado del tumor. Informe a su médico si ha tenido o tiene problemas de hemorragia. Antes de empezar a tomar avapritinib su médico puede decidir hacer análisis de sangre. Obtenga ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: sangre en las heces o heces de color negro, dolor de estómago, tos o vómitos con sangre.
- También puede desarrollar **pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo)**. En ocasiones, avapritinib puede cambiar la forma de pensar y de recordar la información. Póngase en contacto con su médico si experimenta estos síntomas o en caso de que un miembro de la familia, cuidador o alguien que le conozca advierta que se está volviendo olvidadizo o confuso.
- Durante el tratamiento con este medicamento, informe a su médico inmediatamente **si aumenta de peso de forma muy rápida, desarrolla hinchazón de la cara o las extremidades, tiene dificultad para respirar o falta de aliento**. Este medicamento puede provocar retención de agua (retención de líquidos intensa).
- Avapritinib puede causar **anomalías en el ritmo de su corazón**. Su médico puede realizar pruebas para evaluar estos problemas durante su tratamiento con avapritinib. Informe a su médico si se siente mareado, se desmaya o tiene latidos cardiacos anormales mientras esté tomando este medicamento.
- Puede presentar **problemas de estómago e intestinales intensos (diarrea, náuseas y vómitos)**. Obtenga ayuda médica de inmediato si experimenta estos síntomas.
- Puede desarrollar mayor **sensibilidad al sol** mientras esté tomando este medicamento. Es importante que cubra las áreas de la piel expuestas al sol y utilice protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Mientras esté tomando avapritinib, su médico le pedirá que se realice análisis de sangre periódicos. También se le pesará con regularidad.

Consulte la sección 4 para obtener más información.

## **Niños y adolescentes**

AYVAKYT no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

## **Otros medicamentos y AYVAKYT**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, AYVAKYT puede afectar a la manera en que funcionan otros medicamentos, y algunos otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

## **Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar AYVAKYT si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:**

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de avapritinib y pueden aumentar sus efectos adversos:

- Boceprevir: utilizado para tratar la hepatitis C.
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina: utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol: utilizados para tratar infecciones fúngicas graves.
- Conivaptán: utilizado para tratar niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia).

Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos de avapritinib:

- Rifampicina: utilizado para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones bacterianas.
- Carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, primidona, fenobarbital: utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas que se usa para la depresión.
- Bosentán: utilizado para tratar la tensión arterial alta.
- Efavirenz y etravirina: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Modafinilo: utilizado para tratar trastornos del sueño.
- Dabrafenib: utilizado para tratar determinados tipos de cáncer.
- Nafcilina: utilizado para tratar ciertas infecciones bacterianas.
- Dexametasona: utilizado para reducir la inflamación.

Este medicamento puede afectar al funcionamiento de los siguientes medicamentos o aumentar sus efectos adversos:

- Alfentanilo: utilizado para controlar el dolor durante las operaciones y los procedimientos médicos.
- Atazanavir: utilizado para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Midazolam: utilizado para la anestesia, la sedación o para disminuir la ansiedad.
- Simvastatina: utilizado para tratar el colesterol alto.
- Sirolimus, tacrolimus: utilizados para evitar el rechazo de trasplantes de órganos.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

## **Uso de AYVAKYT con alimentos y bebidas**

No debe beber zumo de pomelo ni comer pomelo durante el tratamiento con AYVAKYT.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

Este medicamento no está recomendado para su uso durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Evite quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento ya que puede dañar al bebé en gestación. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar AYVAKYT durante el embarazo.

Su médico puede comprobar si está embarazada antes de que comience el tratamiento con este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos efectivos que pueden ser adecuados para usted.

#### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Se desconoce si AYVAKYT pasa a la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar al bebé durante este periodo.

#### Fertilidad

AYVAKYT puede producir problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico si esto le preocupa.

#### **Conducción y uso de máquinas**

AYVAKYT puede causar síntomas que afectan a la capacidad para concentrarse y reaccionar (ver sección 4). Por lo tanto, AYVAKYT puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga especial cuidado al conducir un automóvil o utilizar máquinas si experimenta estos efectos adversos.

#### **AYVAKYT contiene sodio.**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar AYVAKYT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Qué concentración de AYVAKYT utilizar**

La dosis recomendada de AYVAKYT dependerá de su enfermedad: consulte la información siguiente. AYVAKYT se comercializa en comprimidos de concentraciones diferentes. Estas concentraciones son 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. El médico le aconsejará sobre la concentración y el número de comprimidos que debe tomar.

#### **Tratamiento del TEGI**

La dosis recomendada es de 300 mg por vía oral una vez al día.

#### **Tratamiento de la MSAv**

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día.

Si tiene problemas de hígado, su médico puede comenzar su tratamiento con una dosis más baja de AYVAKYT.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o suspender permanentemente el tratamiento. No cambie su dosis ni deje de tomar AYVAKYT, a menos que se lo indique su médico.

Trague el comprimido o comprimidos de AYVAKYT enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío. No coma durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar AYVAKYT.

Si vomita después de tomar una dosis de AYVAKYT, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a su hora programada.

#### **Si toma más AYVAKYT del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de forma accidental, hable con su médico de inmediato. Puede requerir atención médica.

#### **Si olvidó tomar AYVAKYT**

Si omite una dosis de AYVAKYT, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis programada sea en un plazo de 8 horas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

No tome una dosis doble en el plazo de 8 horas para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos más graves**

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes** (ver también sección 2):

- dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro);
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo).

### **Otros efectos adversos en los pacientes con TEGI pueden incluir**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- disminución del apetito;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- mareos;
- alteración del gusto;
- aumento de la producción de lágrimas;
- dolor abdominal (en el vientre);
- náuseas, arcadas y vómitos;
- diarrea;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- ardor de estómago;
- cambio de color del pelo;
- erupción;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulación);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y de los glóbulos blancos;
- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- ojo rojo o doloroso, visión borrosa;
- deshidratación;
- niveles bajos de albúmina en sangre;
- depresión;
- ansiedad;
- problemas para quedarse dormido (insomnio);
- sangrado en el cerebro;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sensación de debilidad o somnolencia inusual;

- trastorno del habla o voz ronca;
- trastorno de movimiento;
- dolor de cabeza;
- temblor;
- sangrado en el ojo;
- aumento de la sensibilidad a la luz;
- aumento de la tensión arterial;
- falta de aliento;
- nariz tapada;
- tos, incluida tos que produce mucosidad;
- sangrado gastrointestinal;
- aumento de líquido en el abdomen;
- estreñimiento, flatulencia (gases);
- dificultad para tragar;
- dolor en la boca, los labios o la lengua, candidiasis;
- aumento de la producción de saliva;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- cambio de color de la piel;
- pérdida de cabello;
- dolor;
- espasmos musculares;
- sangre en la orina;
- fiebre o sensación de malestar general;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- pérdida o aumento de peso;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas con facilidad o hemorragia;
- análisis de sangre que muestran cantidades alteradas de minerales en la sangre;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones;
- análisis de sangre que muestran mayor descomposición de los músculos.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hemorragia en el tumor;
- líquido alrededor del corazón;
- hemorragia en el hígado.

**Otros efectos adversos en los pacientes con MSAv pueden incluir**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- alteración del gusto;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- diarrea;
- náuseas, arcadas y vómitos;
- cambio de color del pelo;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulaciones);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas o hemorragia con facilidad;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y de los glóbulos blancos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- mareos;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sangrado en el cerebro;
- aumento de la producción de lágrimas;

- sangrado por la nariz;
- falta de aliento;
- ardor de estómago;
- aumento de líquido en el abdomen;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- estreñimiento, flatulencia (gases);
- dolor abdominal (en el vientre);
- sangrado gastrointestinal;
- erupción;
- pérdida de cabello;
- dolor;
- aumento de peso;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- moratones;
- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- líquido alrededor del corazón;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de AYVAKYT**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el frasco está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de AYVAKYT**

- El principio activo es avapritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de avapritinib.
- Los demás componentes son:
  - El núcleo del comprimido contiene: celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio (ver sección 2 “AYVAKYT contiene sodio”).
  - El recubrimiento del comprimido contiene: talco, macrogol 3350, alcohol poli(vinílico) y dióxido de titanio (E171).

- La tinta de impresión contiene: goma laca 45 % (20 % esterificada) en etanol, azul brillante FCF (E133), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y propilenglicol.

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

AYVAKYT 100 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos y redondos de 9 mm de diámetro, con “BLU” impreso en tinta azul en un lado y “100” en el otro.

AYVAKYT se suministra en un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Mantener el desecante en el frasco.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

Correo electrónico:

[MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

**Ελλάδα, Κύπρος**

Swixx Biopharma S.M.S.A.

Τηλ: +30 214 444 9670

#### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

#### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Prospecto: información para el paciente

### AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT
3. Cómo tomar AYVAKYT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AYVAKYT
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza

##### Qué es AYVAKYT

AYVAKYT es un medicamento que contiene el principio activo avapritinib.

##### Para qué se utiliza AYVAKYT

AYVAKYT se usa para tratar a adultos con:

- Un tipo de cáncer del aparato digestivo llamado tumor del estroma gastrointestinal (GIST) cuando no se puede tratar con cirugía (irresecable) o se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y que tiene una mutación específica (D842V) en el gen responsable de la proteína cinasa llamada receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).
- Mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA) o leucemia mastocítica (LM) después de haber recibido al menos un tratamiento sistémico. Se trata de trastornos en los que el organismo produce demasiados mastocitos, un tipo de leucocito. Se producen síntomas cuando entran demasiados mastocitos en diversos órganos del cuerpo, como el hígado, la médula ósea o el bazo. Estos mastocitos también liberan sustancias, como la histamina, que producen varios síntomas generales que usted puede tener, además de dañar los órganos en cuestión.  
En conjunto, la MSA, la MS-NHA y la LM se denominan mastocitosis sistémica avanzada (MSAv).

##### Cómo funciona AYVAKYT

AYVAKYT frena la actividad de un grupo de proteínas del organismo llamadas cinasas. Los mastocitos de los pacientes con MSAv o las células que componen el cáncer suelen experimentar cambios (mutaciones) en los genes implicados en la elaboración de cinasas específicas asociadas con el crecimiento y la diseminación de estas células.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona AYVAKYT o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT

### No tome AYVAKYT

- si es alérgico a avapritinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AYVAKYT:

- **si ha sufrido un aneurisma vascular** (abultamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o **sangrado en el cerebro** en el último año;
- **si tiene un recuento de plaquetas bajo;**
- **si está tomando un medicamento que diluye la sangre para prevenir la formación de coágulos, como warfarina o fenoprocumón.**

Tenga especial cuidado con este medicamento:

- Puede desarrollar síntomas como **dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro)**. Si esto ocurre, póngase en contacto con su médico de inmediato e interrumpa temporalmente el tratamiento. En el caso de los pacientes con MSAV, el médico evaluará sus recuentos de plaquetas antes de empezar el tratamiento y los vigilará según sea necesario durante su tratamiento con avapritinib.
- El tratamiento con este medicamento puede provocar un **mayor riesgo de hemorragia**. Avapritinib puede causar hemorragias en el aparato digestivo, como el estómago, el recto o el intestino. En los pacientes con TEGI, avapritinib también puede provocar hemorragias en el hígado, así como sangrado del tumor. Informe a su médico si ha tenido o tiene problemas de hemorragia. Antes de empezar a tomar avapritinib su médico puede decidir hacer análisis de sangre. Obtenga ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: sangre en las heces o heces de color negro, dolor de estómago, tos o vómitos con sangre.
- También puede desarrollar **pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo)**. En ocasiones, avapritinib puede cambiar la forma de pensar y de recordar la información. Póngase en contacto con su médico si experimenta estos síntomas o en caso de que un miembro de la familia, cuidador o alguien que le conozca advierta que se está volviendo olvidadizo o confuso.
- Durante el tratamiento con este medicamento, informe a su médico inmediatamente **si aumenta de peso de forma muy rápida, desarrolla hinchazón de la cara o las extremidades, tiene dificultad para respirar o falta de aliento**. Este medicamento puede provocar retención de agua (retención de líquidos intensa).
- Avapritinib puede causar **anomalías en el ritmo de su corazón**. Su médico puede realizar pruebas para evaluar estos problemas durante su tratamiento con avapritinib. Informe a su médico si se siente mareado, se desmaya o tiene latidos cardiacos anormales mientras esté tomando este medicamento.
- Puede presentar **problemas de estómago e intestinales intensos (diarrea, náuseas y vómitos)**. Obtenga ayuda médica de inmediato si experimenta estos síntomas.
- Puede desarrollar mayor **sensibilidad al sol** mientras esté tomando este medicamento. Es importante que cubra las áreas de la piel expuestas al sol y utilice protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Mientras esté tomando avapritinib, su médico le pedirá que se realice análisis de sangre periódicos. También se le pesará con regularidad.

Consulte la sección 4 para obtener más información.

## **Niños y adolescentes**

AYVAKYT no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

## **Otros medicamentos y AYVAKYT**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, AYVAKYT puede afectar a la manera en que funcionan otros medicamentos, y algunos otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

## **Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar AYVAKYT si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:**

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de avapritinib y pueden aumentar sus efectos adversos:

- Boceprevir: utilizado para tratar la hepatitis C.
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina: utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol: utilizados para tratar infecciones fúngicas graves.
- Conivaptán: utilizado para tratar niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia).

Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos de avapritinib:

- Rifampicina: utilizado para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones bacterianas.
- Carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, primidona, fenobarbital: utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas que se usa para la depresión.
- Bosentán: utilizado para tratar la tensión arterial alta.
- Efavirenz y etravirina: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Modafinilo: utilizado para tratar trastornos del sueño.
- Dabrafenib: utilizado para tratar determinados tipos de cáncer.
- Nafcilina: utilizado para tratar ciertas infecciones bacterianas.
- Dexametasona: utilizado para reducir la inflamación.

Este medicamento puede afectar al funcionamiento de los siguientes medicamentos o aumentar sus efectos adversos:

- Alfentanilo: utilizado para controlar el dolor durante las operaciones y los procedimientos médicos.
- Atazanavir: utilizado para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Midazolam: utilizado para la anestesia, la sedación o para disminuir la ansiedad.
- Simvastatina: utilizado para tratar el colesterol alto.
- Sirolimus, tacrolimus: utilizados para evitar el rechazo de trasplantes de órganos.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

## **Uso de AYVAKYT con alimentos y bebidas**

No debe beber zumo de pomelo ni comer pomelo durante el tratamiento con AYVAKYT.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

Este medicamento no está recomendado para su uso durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Evite quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento ya que puede dañar al bebé en gestación. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar AYVAKYT durante el embarazo.

Su médico puede comprobar si está embarazada antes de que comience el tratamiento con este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos efectivos que pueden ser adecuados para usted.

#### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Se desconoce si AYVAKYT pasa a la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar al bebé durante este periodo.

#### Fertilidad

AYVAKYT puede producir problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico si esto le preocupa.

#### **Conducción y uso de máquinas**

AYVAKYT puede causar síntomas que afectan a la capacidad para concentrarse y reaccionar (ver sección 4). Por lo tanto, AYVAKYT puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga especial cuidado al conducir un automóvil o utilizar máquinas si experimenta estos efectos adversos.

#### **AYVAKYT contiene sodio.**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### **3. Cómo tomar AYVAKYT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

#### **Qué concentración de AYVAKYT utilizar**

La dosis recomendada de AYVAKYT dependerá de su enfermedad: consulte la información siguiente. AYVAKYT se comercializa en comprimidos de concentraciones diferentes. Estas concentraciones son 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. El médico le aconsejará sobre la concentración y el número de comprimidos que debe tomar.

#### **Tratamiento del TEGI**

La dosis recomendada es de 300 mg por vía oral una vez al día.

#### **Tratamiento de la MSAv**

La dosis recomendada es de 200 mg por vía oral una vez al día.

Si tiene problemas de hígado, su médico puede comenzar su tratamiento con una dosis más baja de AYVAKYT.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente, o suspender permanentemente el tratamiento. No cambie su dosis ni deje de tomar AYVAKYT, a menos que se lo indique su médico.

Trague el comprimido o comprimidos de AYVAKYT enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío. No coma durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar AYVAKYT.

Si vomita después de tomar una dosis de AYVAKYT, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a su hora programada.

#### **Si toma más AYVAKYT del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de forma accidental, hable con su médico de inmediato. Puede requerir atención médica.

#### **Si olvidó tomar AYVAKYT**

Si omite una dosis de AYVAKYT, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis programada sea en un plazo de 8 horas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.

No tome una dosis doble en el plazo de 8 horas para compensar las dosis olvidadas.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

### **Efectos adversos más graves**

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes** (ver también sección 2):

- dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro);
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo).

### **Otros efectos adversos en los pacientes con TEGI pueden incluir**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- disminución del apetito;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- mareos;
- alteración del gusto;
- aumento de la producción de lágrimas;
- dolor abdominal (en el vientre);
- náuseas, arcadas y vómitos;
- diarrea;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- ardor de estómago;
- cambio de color del pelo;
- erupción;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulación);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y glóbulos blancos;
- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- ojo rojo o doloroso, visión borrosa;
- deshidratación;
- niveles bajos de albúmina en sangre;
- depresión;
- ansiedad;
- problemas para quedarse dormido (insomnio);
- sangrado en el cerebro;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sensación de debilidad o somnolencia inusual;
- trastorno del habla o voz ronca;

- trastorno de movimiento;
- dolor de cabeza;
- temblor;
- sangrado en el ojo;
- aumento de la sensibilidad a la luz;
- aumento de la tensión arterial;
- falta de aliento;
- nariz tapada;
- tos, incluida tos que produce mucosidad;
- sangrado gastrointestinal;
- aumento de líquido en el abdomen;
- estreñimiento, flatulencia (gases);
- dificultad para tragar;
- dolor en la boca, los labios o la lengua, candidiasis;
- aumento de la producción de saliva;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- cambio de color de la piel;
- pérdida de cabello;
- dolor;
- espasmos musculares;
- sangre en la orina;
- fiebre o sensación de malestar general;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- pérdida o aumento de peso;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas con facilidad o hemorragia;
- análisis de sangre que muestran cantidades alteradas de minerales en la sangre;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones;
- análisis de sangre que muestran mayor descomposición de los músculos.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hemorragia en el tumor;
- líquido alrededor del corazón;
- hemorragia en el hígado.

**Otros efectos adversos en los pacientes con MSAv pueden incluir**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- alteración del gusto;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- diarrea;
- náuseas, arcadas y vómitos;
- cambio de color del pelo;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulaciones);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas o hemorragia con facilidad;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y de los glóbulos blancos.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza;
- mareos;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sangrado en el cerebro;
- aumento de la producción de lágrimas;
- sangrado por la nariz;

- falta de aliento;
- ardor de estómago;
- aumento de líquido en el abdomen;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- estreñimiento, flatulencia (gases);
- dolor abdominal (en el vientre);
- sangrado gastrointestinal;
- erupción;
- pérdida de cabello;
- dolor;
- aumento de peso;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- moratones;
- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- líquido alrededor del corazón;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones.

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de AYVAKYT**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el frasco está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de AYVAKYT**

- El principio activo es avapritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de avapritinib.
- Los demás componentes son:
  - El núcleo del comprimido contiene: celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio (ver sección 2 “AYVAKYT contiene sodio”).
  - El recubrimiento del comprimido contiene: talco, macrogol 3350, alcohol poli(vinílico) y dióxido de titanio (E171).

- La tinta de impresión contiene: goma laca 45 % (20 % esterificada) en etanol, azul brillante FCF (E133), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y propilenglicol.

#### **Aspecto del producto y contenido del envase**

AYVAKYT 200 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos y ovalados de 16 mm de largo y 8 mm de ancho, con “BLU” impreso en tinta azul en un lado y “200” en el otro.

AYVAKYT se suministra en un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Mantener el desecante en el frasco.

#### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

Correo electrónico:

[MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

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

#### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

#### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.

## Prospecto: información para el paciente

### AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película avapritinib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT
3. Cómo tomar AYVAKYT
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AYVAKYT
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es AYVAKYT y para qué se utiliza

##### Qué es AYVAKYT

AYVAKYT es un medicamento que contiene el principio activo avapritinib.

##### Para qué se utiliza AYVAKYT

AYVAKYT se usa en adultos para tratar un tipo de cáncer del aparato digestivo llamado tumor del estroma gastrointestinal (GIST) cuando no se puede tratar con cirugía (irresecable) o se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) y tiene una mutación específica (D842V) en el gen responsable de la proteína cinasa llamada receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRA).

##### Cómo funciona AYVAKYT

AYVAKYT frena la actividad de un grupo de proteínas del organismo llamadas cinasas. Las células que componen el cáncer suelen experimentar cambios (mutaciones) en los genes implicados en la elaboración de cinasas específicas asociadas con el crecimiento y la diseminación de estas células.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo funciona AYVAKYT o por qué este medicamento se le ha recetado a usted, consulte a su médico.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AYVAKYT

##### No tome AYVAKYT

- si es alérgico a avapritinib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar AYVAKYT:

- **si ha sufrido un aneurisma vascular** (abultamiento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o **sangrado en el cerebro** en el último año;
- **si está tomando un medicamento que diluye la sangre para prevenir la formación de coágulos, como warfarina o fenoprocumón.**

Tenga especial cuidado con este medicamento:

- Puede desarrollar síntomas como **dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro)**. Si esto ocurre, póngase en contacto con su médico de inmediato e interrumpa temporalmente el tratamiento.
- El tratamiento con este medicamento puede provocar un **mayor riesgo de hemorragia**. Avapritinib puede causar hemorragias en el aparato digestivo, como el estómago, el recto o el intestino. En los pacientes con TEGI, avapritinib también puede provocar hemorragias en el hígado, así como sangrado del tumor. Informe a su médico si ha tenido o tiene problemas de hemorragia. Antes de empezar a tomar avapritinib su médico puede decidir hacer análisis de sangre. Obtenga ayuda médica de inmediato, si tiene los siguientes síntomas: sangre en las heces o heces de color negro, dolor de estómago, tos o vómitos con sangre.
- También puede desarrollar **pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo)**. En ocasiones, avapritinib puede cambiar la forma de pensar y de recordar la información. Póngase en contacto con su médico si experimenta estos síntomas o en caso de que un miembro de la familia, cuidador o alguien que le conozca advierta que se está volviendo olvidadizo o confuso.
- Durante el tratamiento con este medicamento, informe a su médico inmediatamente **si aumenta de peso de forma muy rápida, desarrolla hinchazón de la cara o las extremidades, tiene dificultad para respirar o falta de aliento**. Este medicamento puede provocar retención de agua (retención de líquidos intensa).
- Avapritinib puede causar **anomalías en el ritmo de su corazón**. Su médico puede realizar pruebas para evaluar estos problemas durante su tratamiento con avapritinib. Informe a su médico si se siente mareado, se desmaya o tiene latidos cardíacos anormales mientras esté tomando este medicamento.
- Puede presentar **problemas de estómago e intestinales intensos (diarrea, náuseas y vómitos)**. Obtenga ayuda médica de inmediato si experimenta estos síntomas.
- Puede desarrollar mayor **sensibilidad al sol** mientras esté tomando este medicamento. Es importante que cubra las áreas de la piel expuestas al sol y utilice protector solar con un factor de protección solar (FPS) alto.

Mientras esté tomando avapritinib, su médico le pedirá que se realice análisis de sangre periódicos. También se le pesará con regularidad.

Consulte la sección 4 para obtener más información.

## Niños y adolescentes

AYVAKYT no se ha estudiado en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se debe administrar a niños o adolescentes menores de 18 años.

## Otros medicamentos y AYVAKYT

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, AYVAKYT puede afectar a la manera en que funcionan otros medicamentos, y algunos otros medicamentos pueden afectar a cómo funciona este medicamento.

## **Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar AYVAKYT si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos:**

Los siguientes medicamentos pueden aumentar los efectos de avapritinib y pueden aumentar sus efectos adversos:

- Boceprevir: utilizado para tratar la hepatitis C.
- Cobicistat, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Claritromicina, eritromicina, telitromicina: utilizados para tratar infecciones bacterianas.
- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol: utilizados para tratar infecciones fúngicas graves.
- Conivaptán: utilizado para tratar niveles bajos de sodio en sangre (hiponatremia).

Los siguientes medicamentos pueden reducir los efectos de avapritinib:

- Rifampicina: utilizado para tratar la tuberculosis (TB) y algunas otras infecciones bacterianas.
- Carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, primidona, fenobarbital: utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): un medicamento a base de plantas que se usa para la depresión.
- Bosentán: utilizado para tratar la tensión arterial alta.
- Efavirenz y etravirina: utilizados para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Modafinilo: utilizado para tratar trastornos del sueño.
- Dabrafenib: utilizado para tratar determinados tipos de cáncer.
- Nafcilina: utilizado para tratar ciertas infecciones bacterianas.
- Dexametasona: utilizado para reducir la inflamación.

Este medicamento puede afectar al funcionamiento de los siguientes medicamentos o aumentar sus efectos adversos:

- Alfentanilo: utilizado para controlar el dolor durante las operaciones y los procedimientos médicos.
- Atazanavir: utilizado para tratar la infección por el VIH/SIDA.
- Midazolam: utilizado para la anestesia, la sedación o para disminuir la ansiedad.
- Simvastatina: utilizado para tratar el colesterol alto.
- Sirolimus, tacrolimus: utilizados para evitar el rechazo de trasplantes de órganos.

Pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

## **Uso de AYVAKYT con alimentos y bebidas**

No debe beber zumo de pomelo ni comer pomelo durante el tratamiento con AYVAKYT.

## **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### Embarazo

Este medicamento no está recomendado para su uso durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. Evite quedarse embarazada mientras recibe tratamiento con este medicamento ya que puede dañar al bebé en gestación. Su médico comentará con usted los posibles riesgos de tomar AYVAKYT durante el embarazo.

Su médico puede comprobar si está embarazada antes de que comience el tratamiento con este medicamento.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 6 semanas después de finalizar el tratamiento. Los varones con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 2 semanas después de finalizar el tratamiento. Hable con su médico sobre métodos anticonceptivos efectivos que pueden ser adecuados para usted.

### Lactancia

Informe a su médico si está en periodo de lactancia o tiene intención de amamantar. Se desconoce si AYVAKYT pasa a la leche materna. No debe dar el pecho durante el tratamiento con este medicamento ni durante al menos 2 semanas después de la última dosis. Hable con su médico acerca de la mejor forma de alimentar al bebé durante este periodo.

### Fertilidad

AYVAKYT puede producir problemas de fertilidad en hombres y mujeres. Consulte a su médico si esto le preocupa.

### **Conducción y uso de máquinas**

AYVAKYT puede causar síntomas que afectan a la capacidad para concentrarse y reaccionar (ver sección 4). Por lo tanto, AYVAKYT puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Tenga especial cuidado al conducir un automóvil o utilizar máquinas si experimenta estos efectos adversos.

### **AYVAKYT contiene sodio.**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. Cómo tomar AYVAKYT**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Qué concentración de AYVAKYT utilizar**

La dosis recomendada de AYVAKYT dependerá de su enfermedad: consulte la información siguiente. AYVAKYT se comercializa en comprimidos de concentraciones diferentes. Estas concentraciones son 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg y 300 mg. El médico le aconsejará sobre la concentración y el número de comprimidos que debe tomar.

### **Tratamiento del TEGI**

La dosis recomendada es de 300 mg por vía oral una vez al día.

Si tiene problemas de hígado, su médico puede comenzar su tratamiento con una dosis más baja de AYVAKYT.

Si experimenta efectos adversos, su médico puede cambiar su dosis, interrumpir temporalmente o suspender permanentemente el tratamiento. No cambie su dosis ni deje de tomar AYVAKYT, a menos que se lo indique su médico.

Trague el comprimido o comprimidos de AYVAKYT enteros con un vaso de agua, con el estómago vacío. No coma durante al menos 2 horas antes y al menos 1 hora después de tomar AYVAKYT.

Si vomita después de tomar una dosis de AYVAKYT, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis a su hora programada.

### **Si toma más AYVAKYT del que debe**

Si ha tomado demasiados comprimidos de forma accidental, hable con su médico de inmediato. Puede requerir atención médica.

### **Si olvidó tomar AYVAKYT**

Si omite una dosis de AYVAKYT, tómela tan pronto como lo recuerde, a menos que su próxima dosis programada sea en un plazo de 8 horas. Tome la siguiente dosis a su hora habitual. No tome una dosis doble en el plazo de 8 horas para compensar las dosis olvidadas.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Efectos adversos más graves**

**Algunos efectos adversos pueden ser graves. Informe a su médico inmediatamente si experimenta cualquiera de los siguientes** (ver también sección 2):

- dolor de cabeza intenso, problemas de visión, somnolencia intensa o debilidad intensa en un lado del cuerpo (signos de hemorragia en el cerebro);
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (signos de un efecto cognitivo).

##### **Otros efectos adversos pueden incluir**

**Muy frecuentes** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- disminución del apetito;
- pérdida de memoria, cambios en la memoria o confusión (efectos cognitivos);
- mareos;
- alteración del gusto;
- aumento de la producción de lágrimas;
- dolor abdominal (en el vientre);
- náuseas, arcadas y vómitos;
- diarrea;
- sequedad que afecta a los ojos, los labios, la boca y la piel;
- ardor de estómago;
- cambio de color del pelo;
- erupción;
- hinchazón (p. ej., pies, tobillos, cara, ojos, articulación);
- cansancio;
- análisis de sangre que muestran disminución de los glóbulos rojos (anemia) y glóbulos blancos;
- análisis de sangre que muestran un aumento del estrés en el hígado y niveles elevados de bilirrubina, una sustancia producida por el hígado.

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- ojo rojo o doloroso, visión borrosa;
- deshidratación;
- niveles bajos de albúmina en sangre;
- depresión;
- ansiedad;
- problemas para quedarse dormido (insomnio);
- sangrado en el cerebro;
- disminución de la sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o aumento de la sensibilidad al dolor en brazos y piernas;
- sensación de debilidad o somnolencia inusual;
- trastorno del habla o voz ronca;
- trastorno de movimiento;
- dolor de cabeza;
- temblor;
- sangrado en el ojo;
- aumento de la sensibilidad a la luz;
- aumento de la tensión arterial;
- falta de aliento;
- nariz tapada;
- tos, incluida tos que produce mucosidad;
- sangrado gastrointestinal
- aumento de líquido en el abdomen;
- estreñimiento, flatulencia (gases);

- dificultad para tragar;
- dolor en la boca, los labios o la lengua, candidiasis;
- aumento de la producción de saliva;
- enrojecimiento o picor en la piel;
- cambio de color de la piel;
- pérdida de cabello;
- dolor;
- espasmos musculares;
- sangre en la orina;
- fiebre o sensación de malestar general;
- cambios en la actividad eléctrica del corazón;
- pérdida o aumento de peso;
- análisis de sangre que muestran plaquetas bajas, con frecuencia asociadas a formación de hematomas con facilidad o hemorragia;
- análisis de sangre que muestran cantidades alteradas de minerales en la sangre;
- análisis de sangre que muestran una disminución del funcionamiento de los riñones;
- análisis de sangre que muestran mayor descomposición de los músculos.

**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- hemorragia en el tumor;
- líquido alrededor del corazón;
- hemorragia en el hígado.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de AYVAKYT**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco y en la caja exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento si observa que el frasco está dañado o muestra signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de AYVAKYT

- El principio activo es avapritinib. Cada comprimido recubierto con película contiene 300 mg de avapritinib.
- Los demás componentes son:
  - El núcleo del comprimido contiene: celulosa microcristalina, copovidona, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio (ver sección 2 “AYVAKYT contiene sodio”).
  - El recubrimiento del comprimido contiene: talco, macrogol 3350, alcohol poli(vinílico) y dióxido de titanio (E171).
  - La tinta de impresión contiene: goma laca 45 % (20 % esterificada) en etanol, azul brillante FCF (E133), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro negro (E172) y propilenglicol.

### Aspecto del producto y contenido del envase

AYVAKYT 300 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos blancos y ovalados de 18 mm de largo y 9 mm de ancho, con “BLU” impreso en tinta azul en un lado y “300” en el otro.

AYVAKYT se suministra en un frasco con 30 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un frasco.

Mantener el desecante en el frasco.

### Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Blueprint Medicines (Netherlands) B.V., NL  
Tel/ Tél/ Тел/ Tlf/ Sími/ Puh: +31 85 064 4001

Correo electrónico:

[MedinfoEurope@blueprintmedicines.com](mailto:MedinfoEurope@blueprintmedicines.com)

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

### Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

### Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu/en>.