

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AYVAKYT 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Avapritinib.
AYVAKYT 200 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 200 mg Avapritinib.
AYVAKYT 300 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 300 mg Avapritinib.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
AYVAKYT 100 mg Filmtabletten
Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von 9 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „100“ auf der anderen Seite.
AYVAKYT 200 mg Filmtabletten
Ovale, weiße Filmtabletten mit einer Länge von 16 mm und einer Breite von 8 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „200“ auf der anderen Seite.
AYVAKYT 300 mg Filmtabletten
Ovale, weiße Filmtabletten mit einer Länge von 18 mm und einer Breite von 9 mm, bedruckt in blauer Tinte mit „BLU“ auf der einen Seite und „300“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

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

Dosierung

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

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

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

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

Versäumte Dosen

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

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

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

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

Empfohlene Dosisanpassungen sind in Tabelle 1 angegeben.

Siehe Tabelle 1

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

AYVAKYT ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer

Tabelle 1. Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

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

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

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

Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Blutungen

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

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

Intrakranielle Blutungen

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

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

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

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

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die AYVAKYT erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen kommen (siehe Abschnitt 4.8). Dazu gehören Gedächtnisstörungen, kognitive Störungen, Verwirrheitszustände und Enzephalopathie. Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.

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

Bei Patienten mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit AYVAKYT sollte die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 1 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

In klinischen Studien verbesserten Dosisreduktionen oder Dosisunterbrechungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

Flüssigkeitsretention

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

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

QT-Intervall-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet. Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen.

AYVAKYT sollte mit Vorsicht bei Patienten mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls oder einem bestehenden Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. aufgrund von begleitenden Arzneimitteln, vorbestehender Herzerkrankung und/oder Elektrolytstörungen) eingesetzt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP3A4-Inhibitoren sollte aufgrund des erhöhten Risikos für Nebenwirkungen, einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls und verwandter Arrhythmien, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Anweisungen zur Dosisanpassung, wenn sich eine gleichzeitige

Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren nicht vermeiden lässt.

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Durchfall, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST (siehe Abschnitt 4.8). Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antiarrhythmischen oder antaziden Eigenschaften gehören.

Der Hydratationszustand von Patienten, bei denen gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, muss genau überwacht und gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden.

Laboruntersuchungen

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

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

CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

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

Die gleichzeitige Verabreichung mit starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da hierdurch möglicherweise die Plasmakonzentration von Avapritinib sinkt (siehe Abschnitt 4.5).

Lichtempfindlichkeitsreaktion

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die Auswirkungen auf AYVAKYT haben können

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Verabreichung von AYVAKYT mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöhte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu verstärkten Nebenwirkungen

kungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich über 13 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 200 mg Avapritinib am Tag 4, erhöhte bei gesunden Probanden die Avapritinib- C_{max} um das 1,4-Fache und die AUC_{0-inf} um das 4,2-Fache im Vergleich zu einer allein verabreichten Dosis von 200 mg Avapritinib.

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von AYVAKYT mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Dabrafenib, Nafcillin oder *Hypericum perforatum*, auch bekannt als Johanniskraut) sollte vermieden werden.

Auswirkung von AYVAKYT auf andere Wirkstoffe

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

In-vitro-Studien haben darauf hingewiesen, dass Avapritinib ein Induktor von CYP3A ist. Daher könnte Avapritinib das Potenzial haben, die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln, die Substrate von CYP3A sind, zu vermindern. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avapritinib mit CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Index ist Vorsicht geboten, da ihre Plasmakonzentrationen verändert werden können.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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

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

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

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

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

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

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Intrakranielle Blutung

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

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

Kognitive Auswirkungen

Kognitive Auswirkungen traten bei 194 (33 %) der 585 Patienten mit GIST (alle Dosen) und bei 182 (33 %) der 550 Patienten mit GIST auf, die AYVAKYT bei Anfangsdosen von

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

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

entweder 300 oder 400 mg einmal täglich erhielten (siehe Abschnitt 4.4). Bei den Patienten, bei denen ein Ereignis (jeden Grades) auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Beginn 8 Wochen.

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

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

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

Ältere Patienten

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

anzuzeigen.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung der Tabelle

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

- ¹ Intrakranielle Blutung (einschließlich Hirnblutung, intrakranieller Blutung, subduralen Hämatoms, Zerebralhämatoms)
 - ² Geistige Beeinträchtigungen (einschließlich Aufmerksamkeitsstörung, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, Demenz)
 - ³ Okuläre Blutung (einschließlich Augenblutung, Netzhautblutung, Glaskörperblutung)
 - ⁴ Gastrointestinale Blutungen (einschließlich Magenblutung, gastrointestinale Blutungen, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich, Rektalblutung, Meläna)
 - ⁵ Ödem (einschließlich periorbitalen Ödems, peripheren Ödems, Gesichtssödems, Augenlidödems, Flüssigkeitsretention, generalisierten Ödems, Orbitalödems, Augenödems, Ödems, peripherer Schwellung, Gesichtsschwellung, geschwellenem Auge, Bindehautödems, Larynxödems, lokalisierten Ödems, Lippenschwellung)
- bei Graden ≥ 3 keine Nebenwirkungen berichtet

4.9 Überdosierung

Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Avapritinib ist ein Typ-1-Kinase-Inhibitor, der eine biochemische *In-vitro*-Aktivität auf die PDGFRA-D842V- und KIT-D816V-Mutanten gezeigt hat, die mit einer Resistenz gegen Imatinib, Sunitinib und Regorafenib, mit halben maximalen Hemmkonzentrationen (IC₅₀) von 0,24 nM bzw. 0,27 nM und einer größeren Wirksamkeit gegen klinisch relevante KIT-Exon-11- und KIT-Exon-17-Mutanten als gegen das KIT-Wildtyp-Enzym assoziiert sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

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

PDGFRA-D842V-Mutation

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

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

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

Siehe Tabelle 3

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

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach einmal täglicher Verabreichung von Avapritinib wurde nach 15 Tagen ein Steady State erreicht. Nach einer Einzeldosis und

wiederholter Verabreichung von Avapritinib war die systemische Exposition von Avapritinib über den Dosisbereich von 30 bis 400 mg einmal täglich dosisproportional. Das geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis nach wiederholter Verabreichung betrug 3,1 bis 4,6.

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

Resorption

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

Einfluss von Nahrungsmitteln

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

Verteilung

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

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass der oxidative Metabolismus von Avapritinib vorwiegend durch CYP3A4, CYP3A5 und in geringerem Maße durch CYP2C9 vermittelt wird. Die relative Beteiligung von CYP2C9 und CYP3A zum *In-vitro*-Metabolismus von Avapritinib lag bei 15,1 % bzw. 84,9 %. Die Bildung von Glucuronid M690 wird hauptsächlich durch UGT1A3 katalysiert.

Nach einer Einzeldosis von etwa 310 mg (ca. 100 µCi) [¹⁴C]Avapritinib bei gesunden Probanden waren Oxidation, Glucuronidierung, oxidative Desaminierung und *N*-Dealkylierung die primären Stoffwechselwege. Unverändertes Avapritinib (49 %) und Metaboliten, M690 (Hydroxy-Glucuronid; 35 %) und M499 (oxidative Desaminierung; 14 %)

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

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

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

waren die wichtigsten zirkulierenden radioaktiven Komponenten. Nach oraler Verabreichung von Avapritinib 300 mg einmal täglich an Patienten beträgt die AUC im Steady State der konstitutiven Enantiomere von M499, BLU111207 und BLU111208 etwa 35 % bzw. 42 % der AUC von Avapritinib. Im Vergleich zu Avapritinib ($IC_{50} = 4 \text{ nM}$) sind die Enantiomere BLU111207 ($IC_{50} = 41,8 \text{ nM}$) und BLU111208 ($IC_{50} = 12,4 \text{ nM}$) gegenüber KIT D816V *in vitro* 10,5- und 3,1-mal weniger potent.

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

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

Elimination

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

Nach der oralen Verabreichung von AYVAKYT 300 mg einmal täglich betrug der geometrische Mittelwert der scheinbaren oralen Clearance (CL/F) von Avapritinib im Steady State 19,5 l/h.

Nach einer einmaligen oralen Dosis von etwa 310 mg (ca. 100 μCi) [^{14}C]Avapritinib bei gesunden Probanden wurden 70 % der radioaktiven Dosis aus dem Stuhl gewonnen und 18 % mit dem Urin ausgeschieden. Unverändertes Avapritinib machte 11 % bzw. 0,23 % der verabreichten radioaktiven Dosis aus, die im Stuhl und Urin ausgeschieden wurde.

Wirkungen von Avapritinib auf Transportproteine

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

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

Magensäure reduzierende Wirkstoffe

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

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Körpergewicht und

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

Leberfunktionsstörung

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

Nierenfunktionsstörung

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung

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

Mutagenität/Kanzerogenität

Avapritinib war im bakteriellen Rückmutationstest (Ames-Test) *in vitro* nicht mutagen. Es war positiv im *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest in kultivierten menschlichen peripheren Blutlymphozyten, aber negativ im Rattenknochenmark-Mikronukleus-Test, und daher insgesamt nicht genotoxisch. Mit Avapritinib wurden keine Studien zur Kanzerogenität durchgeführt.

Embryotoxizität/Teratogenität

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

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

Phototoxizitätsstudien

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Copovidon
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Talkum
Macrogol 3350
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)

Druckfarbe

Schellack, verestert (20 % verestert)
Brillantblau FCF (E 133)
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Jeder Karton enthält eine Flasche mit 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

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

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND:

Verschreibungspflichtig

12. VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

13. KONTAKTADRESSE FÜR DEUTSCHLAND UND ÖSTERREICH

Blueprint Medicines (Germany) GmbH
Viktualienmarkt 8
80331 München
Germany

E-Mail:
medinfoeurope@blueprintmedicines.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt