▼ 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® 25 mg Filmtabletten
AYVAKYT® 50 mg Filmtabletten
AYVAKYT® 100 mg Filmtabletten
AYVAKYT® 200 mg Filmtabletten
AYVAKYT® 300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AYVAKYT 25 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 25 mg Avapritinib.

AYVAKYT 50 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 50 mg Avapritinib.

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 25 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5 mm mit Prägung. Auf der einen Seite steht „BLU“ und auf der anderen Seite steht „25“.

AYVAKYT 50 mg Filmtabletten

Runde, weiße Filmtabletten mit einem Durchmesser von 6 mm mit Prägung. Auf der einen Seite steht „BLU“ und auf der anderen Seite steht „50“.

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

Inoperabler oder metastasierter gastrointestinaler Stromatumor (GIST)

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.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (AdvSM)

AYVAKYT ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzellleukämie (MCL) nach zumindest einer systemischen Therapie indiziert.

Indolente systemische Mastozytose (ISM)

AYVAKYT ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose (ISM) mit mittelschweren bis schweren Symptomen indiziert, bei denen mit einer symptomatischen Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielt werden kann (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Erkrankungen hat, bei denen die Anwendung von Avapritinib angezeigt ist (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung

Inoperable oder metastasierte GIST
Bei GIST beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 300 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

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

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, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Bei AdvSM beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Avapritinib 200 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 200 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit AdvSM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis die Krankheit fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die Behandlung mit Avapritinib wird bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9$/l nicht empfohlen (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 4.4).

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, muss die Avapritinib-Anfangsdosis von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Indolente systemische Mastozytose
Bei ISM beträgt die empfohlene Dosis von Avapritinib 25 mg oral einmal täglich auf nüchternen Magen (siehe Art der Anwendung). Diese einmal tägliche Dosis von 25 mg ist auch die empfohlene Höchstdosis, die von Patienten mit ISM nicht überschritten werden darf. Die Behandlung von ISM sollte fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen

Unabhängig von der Indikation kann zur Behandlung von Nebenwirkungen basierend auf der Schwere und auf klinischer Manifestation eine Unterbrechung der Behandlung mit oder ohne Dosisreduktion erwogen werden.

Die Dosis sollte auf der Grundlage der Sicherheit und Verträglichkeit wie empfohlen angepasst werden.

Bei Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM werden Dosisreduktionen und -anpassungen bei Nebenwirkungen empfohlen und sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

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, muss diese Dosis ausgelassen werden und der Patient

Tabelle 1. Empfohlene Dosisreduktionen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Dosisreduktion	GIST (Anfangsdosis 300 mg)	AdvSM (Anfangsdosis 200 mg)	ISM (Anfangsdosis 25 mg)*
Erste	200 mg einmal täglich	100 mg einmal täglich	25 mg einmal jeden zweiten Tag
Zweite	100 mg einmal täglich	50 mg einmal täglich	-
Dritte	-	25 mg einmal täglich	-

* ISM-Patienten, bei denen eine Dosisreduktion unter 25 mg einmal jeden zweiten Tag erforderlich ist, müssen die Behandlung absetzen.

Tabelle 2. Empfohlene Dosisanpassungen für AYVAKYT bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Anpassung der Dosis
Patienten mit GIST, AdvSM oder ISM		
Intrakranielle Blutung (siehe Abschnitt 4.4)	Alle Grade	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
Kognitive Auswirkungen** (siehe Abschnitt 4.4)	Grad 1	Die gleiche Dosis beibehalten, die Dosis reduzieren oder unterbrechen bis zur Verbesserung auf Baselineniveau oder Ausheilung. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis.
	Grad 2 oder Grad 3	Die Therapie bis zur Verbesserung auf Baselineniveau, Grad 1 oder Ausheilung unterbrechen. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis
	Grad 4	AYVAKYT dauerhaft absetzen.
Andere Nebenwirkungen (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8)	Grad 3 oder Grad 4	Die Therapie unterbrechen, bis Grad 2 oder weniger erreicht wird. Fortsetzen der Therapie mit der gleichen Dosis oder einer reduzierten Dosis, falls vertretbar.
Patienten mit AdvSM		
Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)	Weniger als 50×10^9/l	Die Dosisgabe bis zum Erreichen einer Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9$/l unterbrechen, dann die Therapie mit einer reduzierten Dosis fortsetzen (siehe Tabelle 1). Wenn sich die Thrombozytenzahl nicht auf über 50×10^9/l erholt, Thrombozytentransfusionen in Betracht ziehen.

* 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

sollte die Behandlung mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen.

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten
Für Patienten im Alter von 65 Jahren und älter wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Für Patienten mit ISM ab 75 Jahren liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 5.1).

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. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wird eine angepasste Anfangsdosis von Avapritinib empfohlen. Die Anfangsdosis von Avapritinib sollte bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 200 mg oral einmal täglich, bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit ISM von 25 mg oral einmal täglich auf 25 mg oral jeden zweiten Tag reduziert 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 müssen mindestens 1 Stunde vor oder mindestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit auf nüchternen Magen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Patienten müssen die Tabletten 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 mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Nebenwirkungen, einschließlich schwerwiegender und schwerer Nebenwirkungen, wie gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM, in Verbindung gebracht. Gastrointestinale hämorrhagische Nebenwirkungen waren die am häufigsten berichteten hämorrhagischen Nebenwirkungen während der Behandlung von Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST mit Avapritinib, wobei bei GIST-Patienten auch Leber- und Tumorblutungen auftraten (siehe Abschnitt 4.8).

Die routinemäßige Überwachung von Patienten mit GIST oder AdvSM auf hämorrhagische Nebenwirkungen muss eine körperliche Untersuchung beinhalten. Das große Blutbild, einschließlich Thrombozyten, und Gerinnungsparameter müssen bei Patienten mit GIST oder AdvSM überwacht werden, insbesondere bei Patienten mit Blutungsneigung und bei Patienten, die mit Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Phenprocoumon) oder anderen Begleitmedikamenten, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden.

Intrakranielle Blutungen

Bei Patienten mit GIST und AdvSM, die Avapritinib erhielten, traten Nebenwirkungen in Form von intrakraniellen Blutungen auf.

Vor Beginn der Behandlung mit Avapritinib sollte unabhängig von der Dosis das Risiko einer intrakraniellen Blutung bei Patienten mit möglicherweise erhöhtem Risiko sorgfältig geprüft werden. Dies gilt auch für Patienten mit einer Vorgeschichte eines Gefäßaneurysmas, einer intrakraniellen Blutung oder eines zerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des letzten Jahres oder mit gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzien oder bestehender Thrombozytopenie.

Patienten, bei denen während der Behandlung mit Avapritinib klinisch relevante neurologische Anzeichen und Symptome (z. B. starke Kopfschmerzen, Sehstörungen, Somnolenz und/oder fokale Schwäche) auftreten, müssen die Behandlung mit Avapritinib unterbrechen und unverzüglich Ihren behandelnden Arzt 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 bei jeder Indikation muss Avapritinib unabhängig vom Schweregrad der Blutung dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Bei Patienten mit AdvSM, die Avapritinib erhielten, wurden schwerwiegende Nebenwirkungen einer intrakraniellen Blutung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der genaue Mechanismus ist unbekannt. Die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl < 50×10^9/l und bei Patienten mit einer Anfangsdosis von ≥ 300 mg erhöht.

In Anbetracht dessen muss vor Therapiebeginn eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Avapritinib wird bei Patienten mit Thrombozytenzahlen < 50×10^9/l nicht empfohlen. Nach Behandlungsbeginn muss unabhängig vom Ausgangswert der Thrombozytenzahl die ersten 8 Wochen alle 2 Wochen eine Bestimmung der Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Nach 8-wöchiger Behandlung sollten die Thrombozytenzahlen bei Werten unter 75×10^9/l alle 2 Wochen (oder häufiger, wenn klinisch angezeigt), alle 4 Wochen bei Werten zwischen 75 und 100×10^9/l und bei Werten über 100×10^9/l nach klinischer Erfordernis überprüft werden.

Thrombozytenzahlen < 50×10^9/l sind durch eine vorübergehende Unterbrechung der Gabe von Avapritinib zu handhaben. Thrombozytentransfusionen können erforderlich sein und die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 muss befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien war Thrombozytopenie im Allgemeinen durch Reduktion oder Unterbrechen der Gabe von Avapritinib reversibel. Die maximale Dosis darf bei Patienten mit AdvSM 200 mg einmal täglich nicht überschreiten.

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann es zu kognitiven Auswirkungen wie eingeschränktem Erinnerungsvermögen, kognitiven Störungen, Verwirrtheitszuständen und Enzephalopathie kommen (siehe Abschnitt 4.8). Der Mechanismus der kognitiven Auswirkungen ist nicht bekannt.

Es wird empfohlen, dass Patienten mit GIST oder AdvSM auf Anzeichen und Symptome von kognitiven Ereignissen wie neue oder verstärkte Vergesslichkeit, Verwirrtheit und/oder Schwierigkeiten mit der kognitiven Funktionsfähigkeit klinisch überwacht werden. Patienten mit GIST oder AdvSM müssen ihren behandelnden Arzt sofort benachrichtigen, wenn sie neue oder sich verschlechternde kognitive Symptome feststellen.

Bei Patienten mit GIST oder AdvSM mit beobachteten kognitiven Auswirkungen im Zusammenhang mit der Behandlung mit Avapritinib muss die empfohlene Dosisanpassung in Tabelle 2 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2). In klinischen Studien an Patienten mit GIST und AdvSM verbesserten Dosisreduktionen oder Pausierungen kognitive Auswirkungen Grad ≥ 2 im Vergleich zu keinen Maßnahmen.

Bei Patienten mit ISM können kognitive Auswirkungen ein Symptom der Krankheit sein. Patienten mit ISM müssen ihren Arzt informieren, wenn sie neue kognitive Symptome bei sich feststellen oder bestehende kognitive Symptome sich verschlechtern.

Flüssigkeitsretention

Über das Auftreten einer Flüssigkeitsretention, einschließlich schwerer Fälle von lokalisiertem Ödem (Gesichts-, Periorbital- 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).

Bei Patienten mit AdvSM wurden lokalisierte (Gesichts-, Periorbital-, peripheres, pulmonales Ödem, Perikard- und/oder Pleuraerguss) oder generalisierte Ödeme und Aszites mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Über andere lokalisierte Ödeme (Kehlkopfödem) wurde gelegentlich berichtet.

Daher wird empfohlen, Patienten mit GIST oder AdvSM 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, müssen sorgfältig untersucht werden und es sollten eine geeignete unterstützende Versorgung und therapeutische Maßnahmen, wie z. B. Diuretika, eingesetzt werden. Bei Patienten mit GIST oder AdvSM und Aszites wird empfohlen, die Ursache des Aszites zu untersuchen.

Bei Patienten mit ISM wurden lokalisierte Ödeme (peripher, Gesicht) mit einer Häufigkeitskategorie von mindestens häufig gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

QT-Intervall-Verlängerung

Eine Verlängerung des QT-Intervalls wurde bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM unter Avapritinib in klinischen Studien beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.1). Eine Verlängerung des QT-Intervalls kann zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Arrhythmien, einschließlich Torsade de pointes, führen.

Avapritinib sollte mit Vorsicht bei GIST- oder AdvSM-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 starken oder moderaten 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.

Bei Patienten mit GIST oder AdvDM sollte eine intervallmäßige Beurteilung der QT-Zeit mittels Elektrokardiogramm (EKG) in Betracht gezogen werden, wenn Avapritinib gleichzeitig mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Bei Patienten mit ISM sind Beurteilungen des QT-Intervalls mittels EKG in Betracht zu ziehen, insbesondere bei Patienten mit gleichzeitig vorliegenden Faktoren, die eine QT-Verlängerung hervorrufen könnten (z. B. Alter, vorbestehende Herzrhythmusstörungen usw.).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die am häufigsten berichteten gastrointestinalen Nebenwirkungen bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM (siehe Abschnitt 4.8). GIST- oder AdvSM-Patienten mit Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen sollten untersucht werden, um krankheitsbedingte Ursachen auszuschließen. Zur unterstützenden Versorgung bei behandlungsbedürftigen gastrointestinalen Nebenwirkungen können Arzneimittel mit antiemetischen, antidiarrhoischen oder antaziden Eigenschaften gehören.

Der Hydratationszustand von GIST- oder AdvSM-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 und AdvSM ist mit Anämie, Neutropenie und/oder Thrombozytopenie assoziiert. Bei Patienten mit GIST oder AdvSM muss während der Behandlung mit Avapritinib regelmäßig ein großes Blutbild durchgeführt werden. Siehe auch „intrakranielle Blutungen" in diesem Abschnitt oben und in Abschnitt 4.8.

Die Behandlung mit Avapritinib ist bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST und AdvSM mit Erhöhungen von Bilirubin und Lebertransaminasen assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberfunktion (Transaminasen und Bilirubin) sollte bei Patienten mit GIST oder AdvSM, die Avapritinib 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 muss wegen des mit Avapritinib verbundenen Phototoxizitätsrisikos vermieden oder minimiert werden. Die Patienten müssen 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 Avapritinib haben können

Starke und moderate CYP3A-Inhibitoren
Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Inhibitor erhöhte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu verstärkten Nebenwirkungen führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Itraconazol (200 mg zweimal täglich am Tag 1, gefolgt von 200 mg einmal täglich über 13 Tage) mit einer einmaligen Dosis von 200 mg Avapritinib am Tag 4, erhöhte bei gesunden Probanden die Avapritinib-C_{max} um das 1,4-Fache und die $AUC_{0\text{-}inf}$ 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 sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung mit einem moderaten CYP3A-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Anfangsdosis von Avapritinib bei Patienten mit GIST von 300 mg auf 100 mg oral einmal täglich und bei Patienten mit AdvSM von 200 mg auf 50 mg oral einmal täglich reduziert werden. Bei Patienten mit ISM muss die gleichzeitige Anwendung von Avapritinib mit starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Starke und moderate CYP3A-Induktoren
Die gleichzeitige Verabreichung von Avapritinib mit einem starken CYP3A-Induktor verringerte die Avapritinib-Plasmakonzentrationen und kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Avapritinib führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Rifampicin (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 Avapritinib 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 Avapritinib auf andere Wirkstoffe

Die gleichzeitige Verabreichung von 300 mg Avapritinib einmal täglich mit oralem Midazolam erhöhte die AUC und C_{max} von Midazolam um 51 % bzw. 20 %. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass 300 mg Avapritinib einmal täglich ein schwacher CYP3A-Hemmer ist. Physiologie-basierte pharmakokinetische Simulationen gehen davon aus, dass Avapritinib bei Dosierungen von 200 mg einmal täglich und darunter kein Inhibitor von CYP3A ist.
Daher ist bei der gleichzeitigen Verabreichung von 300 mg Avapritinib einmal täglich mit CYP3A-Substraten mit engem therapeutischem Index Vorsicht geboten, da sich ihre Plasmakonzentrationen erhöhen 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 bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen 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 für 6 Wochen nach der letzten Dosis von AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis von AYVAKYT eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Patientinnen müssen 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, muss 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 muss 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. Ausgehend von den präklinischen Daten in Tieren könnte eine Behandlung mit Avapritinib jedoch die Fruchtbarkeit von Männern und Frauen beeinträchtigen (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, müssen 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, 193 Patienten aus Studien zu AdvSM (alle Dosen), von denen 126 Patienten Avapritinib in einer Anfangsdosis von 200 mg erhielten, sowie 246 Patienten mit ISM (Dosisbereich 25 mg – 100 mg), von denen 141 Patienten Avapritinib in der empfohlenen Dosis von 25 mg in Teil 2, dem zulassungsrelevanten Teil der PIONEER-Studie, erhielten (siehe Abschnitt 5.1).

Inoperable oder metastasierte GIST
Die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades während der Behandlung mit Avapritinib mit einer Anfangsdosis von 300 mg oder 400 mg waren Übelkeit (45 %), Ermüdung (40 %), Anämie (39 %), Periorbitalödeme (33 %), Gesichtsödeme (27 %), Hyperbilirubinämie (28 %), Diarrhoe (26 %), Erbrechen (24 %), periphere Ödeme (23 %), verstärkte Tränensekretion (22 %), verminderter Appetit (21 %) und eingeschränktes Erinnerungsvermögen (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 Ermüdung, Enzephalopathie und intrakranielle Blutungen (jeweils < 1 %). Zu den Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, gehörten Anämie, Ermüdung, erniedrigte Neutrophilenzahl, erhöhtes Bilirubin im Blut, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, kognitive Störungen, Periorbitalödem, Übelkeit und Gesichtsödem.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Die häufigsten Nebenwirkungen jeglichen Grades während der Behandlung mit Avapritinib mit einer Anfangsdosis von 200 mg waren Periorbitalödeme (38 %), Thrombozytopenie (37 %), periphere Ödeme (33 %) und Anämie (22 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 12 % der Patienten auf, die Avapritinib erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Avapritinib waren subdurales Hämatom (2 %), Anämie (2 %) und Blutungen (2 %).

Bei 7,1 % der AdvSM-Patienten, die mit 200 mg behandelt wurden, traten Nebenwirkungen auf, die zu dauerhaftem Behandlungsabbruch führten. Bei zwei Patienten (1,6 %) trat ein subdurales Hämatom auf. Kognitive Störung, depressive Verstimmung, Diarrhoe, Aufmerksamkeitsstörungen, erniedrigtes Hämoglobin, Änderungen der Haarfarbe, verminderte Libido, Übelkeit, Neutropenie, vorzeitige Menopause und Thrombozytopenie trat bei einem Patienten auf (jeweils 0,8 %). Zu den Nebenwirkungen, die zu einer Dosisreduktion führten, gehörten Thrombozytopenie, Neutropenie, Periorbitalödem, kognitive Störung, peripheres Ödem, erniedrigte Thrombozytenzahl, erniedrigte Neutrophilenzahl, Anämie, Asthenie, Ermüdung, Arthralgie, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhtes Bilirubin im Blut und erniedrigte Leukozytenzahl.

Indolente systemische Mastozytose
In Teil 2 der PIONEER-Studie war die häufigste Nebenwirkung während der Behandlung mit Avapritinib in der empfohlenen Dosis von 25 mg ein peripheres Ödem (12 %). Insgesamt handelte es sich bei den meisten als Nebenwirkung gemeldeten Ödemen um Ereignisse von Grad 1 (94 % der peripheren Ödeme, 90 % der Gesichtsödeme). Keines davon war Grad ≥ 3 oder führte zum Absetzen der Behandlung.

Bei 141 Patienten, die in Teil 2 der PIONEER-Studie mit Avapritinib in der empfohlenen Dosis von 25 mg behandelt wurden, traten keine schwerwiegenden oder tödlichen Nebenwirkungen auf. Zum Absetzen der Behandlung wegen Nebenwirkungen kam es bei < 1 % der Patienten, die Avapritinib erhielten.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei ≥ 1 % der Patienten mit GIST berichtet wurden, sind mit Ausnahme der in Abschnitt 4.4 genannten Nebenwirkungen, die ungeachtet der Häufigkeit enthalten sind, nachfolgend (Tabelle 3) nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Für Patienten mit AdvSM sind Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei ≥ 3 % der Patienten berichtet wurden, im Anschluss (Tabelle 4) aufgeführt. Die in Teil 2 der PIONEER-Studie bei ≥ 5 % der Patienten mit ISM gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind entsprechend der folgenden Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Inoperable oder metastasierte GIST
Siehe Tabelle 3

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Siehe Tabelle 4 auf Seite 7

Indolente systemische Mastozytose
Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

Tabelle 3. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei mit Avapritinib behandelten Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST berichtet wurden

Systemorganklasse/ Häufigkeitskategorie	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 Leukozytenzahl erniedrigt Neutrophilenzahl erniedrigt	39,6 14,0 15,8	20,4 3,1 8,9
Häufig	Thrombozytopenie Lymphozytenzahl erniedrigt	8,4 4,7	0,9 2,2
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Sehr häufig	Appetit vermindert	21,1	0,5
Häufig	Hypophosphatämie Hypokaliämie Hypomagnesiämie Hyponatriämie Dehydratation Hypoalbuminämie Hypokalzämie	8,9 6,0 3,8 1,3 1,8 2,4 2,2	2,5 0,9 0,4 0,7 0,5 - 0,4
Psychiatrische Erkrankungen			
Häufig	Verwirrtheitszustand Depression Angst Schlaflosigkeit	4,7 4,2 1,8 3,8	0,5 0,4 - -
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig	Erinnerungsvermögen eingeschränkt Kognitive Störung Schwindelgefühl Auswirkungen auf den Geschmack	22,7 11,8 10,5 12,7	0,9 0,9 0,2 -
Häufig	Intrakranielle Blutung[1] Geistige Beeinträchtigungen[2] Periphere Neuropathie Somnolenz Aphasie Hypokinesie Kopfschmerzen Gleichgewichtsstörung Sprechstörung Tremor	1,6 5,6 8,5 1,8 1,8 1,3 8,0 1,6 4,5 2,2	1,1 0,7 0,4 - - 0,2 0,2 - - 0,2
Gelegentlich	Enzephalopathie	0,9	0,5
Augenerkrankungen			
Sehr häufig	Tränensekretion verstärkt	22,2	-
Häufig	Okuläre Blutung[3] Sehen verschwommen Bindehautblutung Photophobie	1,1 2,9 2,4 1,6	- - - -
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Häufig	Vertigo	2,4	-
Herzerkrankungen			
Gelegentlich	Perikarderguss	0,9	0,2
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Hypertonie	3,3	1,1

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse/ Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Häufig	Pleuraerguss	6,0	0,9
	Dyspnoe	6,0	0,7
	Nasenverstopfung	1,5	-
	Husten	2,2	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Abdominalschmerz	10,9	1,1
	Erbrechen	24,2	0,7
	Diarrhoe	26,4	2,7
	Übelkeit	45,1	1,5
	Trockenheit	10,9	0,2
	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit	12,9	0,5
Häufig	Gastrointestinalblutung[4]	2,2	1,6
	Aszites	7,5	1,3
	Obstipation	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 Unterhautgewebes			
Sehr häufig	Änderungen der Haarfarbe	15,3	0,2
	Ausschlag	12,7	1,6
Häufig	Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom	1,3	-
	Lichtempfindlichkeitsreaktion	1,1	-
	Hauthypopigmentierung	1,1	-
	Pruritus	2,9	-
	Alopezie	9,6	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
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
	Kreatinin im Blut erhöht	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	Transaminasen erhöht	12,4	0,9
Häufig	Elektrokardiogramm QT verlängert	2,0	0,2
	Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3,3	0,4
	Gewicht erniedrigt	7,5	0,2
	Gewicht erhöht	4,7	-
	Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	1,3	-

[1] Intrakranielle Blutung (einschließlich Hirnblutung, intrakranieller Blutung, subduralen Hämatoms, Zerebralhämatoms)
[2] Geistige Beeinträchtigungen (einschließlich Aufmerksamkeitsstörungen, geistige Beeinträchtigungen, veränderter Gemütszustand, Demenz)
[3] Okuläre Blutung (einschließlich Augenblutung, Netzhautblutung, Glaskörperblutung)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Intrakranielle Blutung

Inoperable oder metastasierte GIST
Intrakranielle Blutungen traten bei 10 (1,7 %) der 585 Patienten mit GIST (alle Dosen) und bei 9 (1,6 %) der 550 Patienten mit GIST auf, die Avapritinib 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 Avapritinib 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.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Intrakranielle Blutungen traten bei insgesamt (unabhängig von der Kausalität) 4 (3,2 %) der 126 Patienten mit AdvSM auf, die Avapritinib in einer Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich erhielten, unabhängig von der Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn. Bei 3 dieser 4 Patienten wurde das Ereignis als mit Avapritinib in Zusammenhang stehend bewertet (2,4 %). Das Risiko für intrakranielle Blutungen ist bei Patienten mit Thrombozytenzahlen < 50 × 10^9/l höher. Intrakranielle Blutungen traten (unabhängig von der Kausalität) bei insgesamt 3 (2,5 %) der 121 Patienten mit AdvSM auf, die eine Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich erhielten und vor Therapiebeginn eine Thrombozytenzahl ≥ 50 × 10^9/l aufwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Bei 2 der 3 Patienten wurde das Ereignis als mit Avapritinib in Zusammenhang stehend bewertet (1,7 %). Von 126 Patienten, die mit der empfohlenen Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich behandelt wurden, hatten 5 Patienten vor Beginn der Therapie eine Thrombozytenzahl von < 50 × 10^9/l, von denen ein Patient eine intrakranielle Blutung erlitt.

Ereignisse von intrakraniellen Blutungen (alle Grade) traten in einem Zeitraum von 12,0 bis 15,0 Wochen nach Beginn mit Avapritinib auf, mit einer medianen Zeit bis zum Beginn von 12,1 Wochen.

In klinischen Studien mit Avapritinib war die Inzidenz von intrakraniellen Blutungen war bei Patienten, die eine Anfangsdosis von ≥ 300 mg einmal täglich erhielten, im Vergleich zu Patienten, die die empfohlene Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich erhielten, höher. Von den 50 Patienten, die eine Anfangsdosis von ≥ 300 mg einmal täglich erhielten, kam es bei 8 (16,0 %) unabhängig von der Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn zu einem intrakraniellen Blutungsereignis (unabhängig von der Kausalität). Bei 6 der 8 Patienten wurde das Ereignis als mit Avapritinib in Zusammenhang stehend bewertet (12,0 %). Von diesen 50 Patienten hatten sieben vor Therapiebeginn Thrombozytenzahlen < 50 × 10^9/l, von denen bei 4 intrakranielle Blutungen auftraten, die in 3 der 4 Fälle als mit Avapritinib in Zusammenhang stehend bewertet wurden. Intrakranielle Blutungen traten bei vier von 43 Patienten mit Thrombozytenzahlen ≥ 50 × 10^9/l vor Therapiebeginn auf, die in 3 der 4 Fälle als

Fortsetzung der Tabelle

[4] Gastrointestinalblutung (einschließlich Magenblutung, Gastrointestinalblutungen, Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich, Rektalblutung, Meläna)
[5] Ödem (einschließlich Periorbitalödems, peripheren Ödems, Gesichtsödems, Augenlidödems, Flüssigkeitsretention, generalisierten Ödems, Augapfelödems, Augenödems, Ödems, peripherer Schwellung, schwellenden Gesichts, Schwellung des Auges, Bindehautödems, Kehlkopfödems, lokalisierten Ödems, Lippe geschwollen)
-: bei Graden ≥ 3 keine Nebenwirkungen berichtet

Tabelle 4. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, die mit Avapritinib mit einer Anfangsdosis von 200 mg behandelt wurden, berichtet wurden

Systemorganklasse/ Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Sehr häufig	Thrombozytopenie*	46,8	23,0
	Anämie*	23,0	11,9
	Neutropenie*	21,4	19,0
Häufig	Leukopenie*	8,7	2,4
Psychiatrische Erkrankungen			
Häufig	Verwirrtheitszustand	1,6	-
Erkrankungen des Nervensystems			
Sehr häufig	Auswirkungen auf den Geschmack*	15,9	0,8
	Kognitive Störung	11,9	1,6
Häufig	Kopfschmerzen	7,9	-
	Erinnerungsvermögen eingeschränkt*	5,6	-
	Schwindelgefühl	5,6	-
	Periphere Neuropathie[1]	4,8	-
	Intrakranielle Blutung[2]	2,4	0,8
Augenerkrankungen			
Häufig	Tränensekretion verstärkt	6,3	-
Herzerkrankungen			
Gelegentlich	Perikarderguss	0,8	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Häufig	Epistaxis	5,6	-
	Pleuraerguss	2,4	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Sehr häufig	Diarrhoe	14,3	1,6
	Übelkeit	12,7	-
Häufig	Erbrechen*	8,7	0,8
	Gastro-ösophageale Refluxkrankheit*	4,8	-
	Aszites*	4,0	0,8
	Trockenheit*	4,0	-
	Obstipation	3,2	-
	Abdominalschmerz*	3,2	-
	Gastrointestinalblutung[3]	2,4	1,6
Leber- und Gallenerkrankungen			
Häufig	Hyperbilirubinämie*	7,9	0,8
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Sehr häufig	Änderungen der Haarfarbe	15,1	-
Häufig	Ausschlag*	7,9	0,8
	Alopezie	7,1	-
Gelegentlich	Lichtempfindlichkeitsreaktion	0,8	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Gelegentlich	Akute Nierenschädigung*	0,8	-

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

mit Avapritinib in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Intrakranielle Blutungsereignisse mit tödlichem Verlauf traten bei weniger als 1 % der Patienten mit AdvSM (alle Dosen) auf.

Bei Patienten mit AdvSM darf die maximale Dosis 200 mg einmal täglich nicht überschreiten.

Indolente systemische Mastozytose
Von den 141 Patienten mit ISM, die in dem 24 Wochen dauernden Teil 2 der PIONEER-Studie mit 25 mg Avapritinib behandelt wurden, liegen keine Meldungen über intrakranielle Blutungen vor.

Kognitive Auswirkungen

Bei Patienten, die Avapritinib erhalten, kann ein breites Spektrum kognitiver Auswirkungen auftreten, die im Allgemeinen (mit Intervention) reversibel sind. Kognitive Auswirkungen wurden durch Dosisunterbrechungen und/oder -reduktionen behandelt und 2,7 % führten zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung mit Avapritinib bei Patienten mit GIST und AdvSM.

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

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

Eingeschränktes Erinnerungsvermögen trat bei 20 % der Patienten auf, < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Kognitive Störungen traten bei 12 % der Patienten auf; < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Verwirrtheitszustand trat bei 5 % der Patienten auf; < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Enzephalopathie trat bei < 1 % der Patienten auf; < 1 % dieser Ereignisse waren Grad 3. Schwerwiegende kognitive Nebenwirkungen 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 Avapritinib 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.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Kognitive Auswirkungen traten bei 51 (26 %) der 193 Patienten mit AdvSM (alle Dosen) und bei 23 (18 %) der 126 Patienten mit AdvSM, die Avapritinib mit einer Anfangsdosis von 200 mg erhielten, auf (siehe Abschnitt 4.4). Bei den Patienten mit AdvSM,

Fortsetzung der Tabelle

Systemorganklasse/ Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen	Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Häufig	Arthralgie	4,8	0,8
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Ödem[4]	69,8	4,8
	Ermüdung*	18,3	2,4
Häufig	Schmerz	3,2	-
Untersuchungen			
Häufig	Gewicht erhöht	6,3	-
	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	4,8	1,6
	Transaminasen erhöht*	4,8	-
	Elektrokardiogramm QT verlängert	1,6	0,8
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Häufig	Kontusion	3,2	-

[1] Periphere Neuropathie (einschließlich Parästhesie, peripherer Neuropathie, Hypoästhesie)
[2] Intrakranielle Blutung (einschließlich intrakranieller Blutung, subduralen Hämatoms)
[3] Gastrointestinalblutung (einschließlich Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Meläna)
[4] Ödem (einschließlich Periorbitalödems, peripheren Ödems, Gesichtsödems, Augenlidödems, Flüssigkeitsretention, generalisierten Ödems, Ödems, peripherer Schwellung, schwellenden Gesichts, Schwellung des Auges, Bindehautödems, Kehlkopfödems, lokalisierten Ödems)
* Umfasst zusammengefasste Ausdrücke, die für vergleichbare medizinische Begriffe stehen.
-: keine Nebenwirkungen berichtet

Tabelle 5. Nebenwirkungen, die in klinischen Studien bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose berichtet wurden

Systemorganklasse/ Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen	Avapritinib (25 mg 1 × tägl.) + bestmögliche unterstützende Behandlung Alle Grade %	Grade ≥ 3 %
Psychiatrische Erkrankungen			
Häufig	Insomnie	5,7	-
Gefäßerkrankungen			
Häufig	Flush	9,2	1,4
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Häufig	Lichtempfindlichkeitsreaktion	2,8	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Sehr häufig	Peripheres Ödem[1]	12,1	-
Häufig	Gesichtsödem	7,1	-
Untersuchungen			
Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	6,4	0,7

[1] Peripheres Ödem (einschließlich Ödem, peripher, und peripherer Schwellung)
-: keine Nebenwirkungen gemeldet

die mit einer Anfangsdosis von 200 mg behandelt wurden, bei denen ein Ereignis (jeden Grades) auftrat, betrug die mediane Zeit bis zum Beginn 12 Wochen (Bereich: 0,1 Woche bis 108,1 Wochen).

Die meisten kognitiven Auswirkungen waren Grad 1, wobei Grad ≥ 2 bei 7 % von 126 Patienten auftrat, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg behandelt wurden. Bei Patienten, bei denen eine kognitive Auswirkung Grad ≥ 2 (Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens) auftrat, betrug die mediane Zeit bis zur Besserung 6 Wochen.

Bei den Patienten mit AdvSM, die mit einer Anfangsdosis von 200 mg behandelt wurden, traten kognitive Störungen bei 12 % der Patienten, eingeschränktes Erinnerungsvermögen bei 6 % der Patienten und Verwirrtheitszustände bei 2 % der Patienten auf. Keines der Ereignisse war Grad 4.

Schwerwiegende kognitive Nebenwirkungen wurden bei 1 von 193 (< 1 %) der Patienten mit AdvSM (alle Dosen) berichtet, keine wurden bei Patienten berichtet, die eine Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich erhielten.

Insgesamt war bei 1,6 % der Patienten mit AdvSM (alle Dosen) ein dauerhaftes Absetzen von Avapritinib wegen einer kognitiven Nebenwirkung erforderlich, bei 8 % war eine Dosisunterbrechung erforderlich und bei 9 % war eine Dosisreduktion erforderlich.

Kognitive Auswirkungen traten bei 20 % der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren auf, die eine Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich erhielten.

Indolente systemische Mastozytose
In Teil 2 der PIONEER-Studie traten bei 2,8 % der Patienten mit ISM, die mit 25 mg Avapritinib behandelt wurden, kognitive Auswirkungen auf (siehe Abschnitt 4.4). Alle kognitiven Auswirkungen waren Grad 1 oder 2. Insgesamt war bei keinem der Patienten, die in Teil 2 der PIONEER-Studie mit Avapritinib behandelt wurden, ein dauerhaftes Absetzen der Behandlung wegen kognitiver Auswirkungen erforderlich.

Anaphylaktische Nebenwirkungen

Indolente systemische Mastozytose
Anaphylaxie ist eine häufige klinische Manifestation der ISM. In Teil 2 der PIONEER-Studie hatten die Patienten, die mit 25 mg Avapritinib behandelt wurden, im Zeitverlauf weniger Anaphylaxie-Episoden (5 % während der etwa 8-wöchigen Screeningphase, verglichen mit 1 % in Teil 2).

Ältere Patienten
Inoperable oder metastasierte GIST
In NAVIGATOR und VOYAGER (N = 550) (siehe Abschnitt 5.1) 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 %).

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
In EXPLORER und PATHFINDER (N = 126) (siehe Abschnitt 5.1) waren 63 % der Patienten, die mit 200 mg behandelt wurden, 65 Jahre oder älter, und 21 % waren 75 Jahre oder älter. Im Vergleich zu jüngeren Patienten (< 65) hatten mehr Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren über Nebenwirkungen berichtet, die zu Dosisreduktionen (62 % versus 73 %) führten. Ein vergleichbarer Anteil von Patienten berichtete Nebenwirkungen, die zu Dosisabbrüchen führten (9 % versus 6 %). Die Arten der berichteten Nebenwirkungen waren unabhängig vom Alter ähnlich. Ältere Patienten (63,3 %) berichteten über mehr Nebenwirkungen von Grad 3 oder höher als jüngere Patienten (53,2 %).

Indolente systemische Mastozytose
In Teil 2 der PIONEER-Studie (N = 141) (siehe Abschnitt 5.1) waren 9 Patienten (6 %) 65 Jahre oder älter und 1 Patient (< 1 %) war 75 Jahre oder älter. Es waren keine Patienten über 84 Jahre eingeschlossen. Insgesamt wurden zwischen den Patienten ≥ 65 Jahren und den Patienten < 65 Jahren keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt.

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.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Fällen von Überdosierung aus klinischen Studien mit Avapritinib vor. Die klinisch untersuchte maximale Dosis von Avapritinib 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 Avapritinib-Überdosierung. Im Fall einer vermuteten Überdosierung sollte die Gabe von Avapritinib unterbrochen werden und es sollten unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Aufgrund des großen Verteilungsvolumens von Avapritinib und der hohen Proteinbindung ist es unwahrscheinlich, dass eine Dialyse zu einer signifikanten Entfernung von Avapritinib führt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

In zellbasierten Assays hemmte Avapritinib die Autophosphorylierung von KIT-D816V und PDGFRA-D842V mit einer IC_{50} von 4 nM bzw. 30 nM. In zellbasierten Assays hemmte Avapritinib die Proliferation in KIT-Mutanten-Zelllinien, einschließlich einer murinen Mastozytom-Zelllinie und einer humanen Mastzellleukämie-Zelllinie. Avapritinib zeigte auch wachstumshemmende Aktivität in einem Xenograft-Modell eines murinen Mastozytoms mit KIT-Exon-17-Mutation.

Pharmakodynamische Wirkungen

Potenzial zur Verlängerung des QT-Intervalls
Die Fähigkeit von Avapritinib, das QT-Intervall zu verlängern, wurde bei 27 Patienten, denen Avapritinib in Dosierungen von 300/400 mg (dem 1,33-Fachen der für GIST-Patienten empfohlenen Dosis von 300 mg, dem 12- bis 16-Fachen der für ISM-Patienten empfohlenen Dosis von 25 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 (12,8-fach höher als der geometrische Mittelwert der C_{max} von Avapritinib im Steady State nach einer Dosis von 25 mg einmal täglich bei Patienten mit ISM). Es wurde keine Wirkung auf die Herzfrequenz oder die kardiale Erregungsleitung (PR-, QRS- und RR-Intervalle) beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien bei inoperablen oder metastasierten GIST

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib 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. Sechsundneunzig weitere Patienten erhielten in dieser Studie Avapritinib nach Krankheitsprogression unter der Vergleichsbehandlung mit Regorafenib (Crossover). Zum Zeitpunkt des letzten Stichtags, dem 9. März 2020, betrug bei Patienten mit GIST, die die in dieser Studie eingeschlossene PDGFRA-D842V-Mutation aufweisen, die mediane Behandlungsdauer 8,9 Monate, was einige vorläufige vergleichende Sicherheitsdaten verfügbar macht.

PDGFRA-D842V-Mutation

Insgesamt 38 Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST, die die PDGFRA-D842V-Mutation beinhalten, wurden rekrutiert und mit Avapritinib 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 Avapritinib, 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 6 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 6 auf Seite 10

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).

Klinische Studien bei fortgeschrittener systemischer Mastozytose

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib wurde in einer multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-II-Studie, BLU-285-2202 (PATHFINDER), untersucht. Geeignete Patienten mussten einen ECOG-Performance-

Status von 0 bis 3 aufweisen. Patienten mit AHN mit hohem und sehr hohem Risiko, wie AML oder Hochrisiko-MDS, und Philadelphia-Chromosom-positiven Malignomen wurden ausgeschlossen. Medikamentöse palliative und unterstützende Maßnahmen waren zulässig. Die gemäß den modifizierten IWG-MRT-ECNM-Kriterien nach Adjudikation durch ein zentrales Komitee hinsichtlich des Ansprechens auswertbare Population umfasst Patienten mit einer AdvSM-Diagnose, die mindestens 1 Dosis Avapritinib erhalten hatten, bei denen mindestens 2 Knochenmarkbeurteilungen nach Baseline durchgeführt wurden und die für mindestens 24 Wochen an der Studie teilnahmen oder einen Besuchstermin zum Studienende absolvierten. Die primäre Messgröße des Wirksamkeitsergebnisses war die ORR gemäß den modifizierten IWG-MRT-ECNM-Kriterien nach Adjudikation durch ein zentrales Komitee.
Von 107 Patienten in der Studie hatten 67 Patienten mindestens eine vorherige systemische Therapie und wurden mit einer Anfangsdosis von 200 mg oral einmal täglich behandelt.

Die Beurteilung des primären Wirksamkeitsendpunkts basierte auf insgesamt 47 AdvSM-Patienten in der Studie, die entsprechend den modifizierten IWG-MRT-ECNM-Kriterien auswertbar waren und die mindestens eine vorherige systemische Therapie und eine Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib einmal täglich erhielten, wobei 78,7 % der Patienten zuvor Midostaurin, 17,0 % zuvor Cladribin, 14,9 % zuvor Interferon-alpha, 10,6 % zuvor Hydroxycarbamid und 6,4 % zuvor Azacytidin erhalten hatten. Siebenunddreißig (79 %) der 47 Patienten mit AdvSM, die mindestens eine vorherige systemische Therapie und eine Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib erhielten, hatten eine oder mehrere Dosisreduktionen während des Therapieverlaufs mit einer medianen Zeit bis zur Dosisreduktion von 6 Wochen. Die Merkmale der Studienpopulation waren: medianes Alter von 69 Jahren (Bereich: 31 bis 86 Jahre), 70 % Männer, 92 % Weiße, ECOG-PS von 0 – 3 (66 % und 34 % der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0 – 1 bzw. 2 – 3) und 89 % hatten eine nachweisbare KIT-D816-V-Mutation. Vor Beginn der Avapritinib-Behandlung betrug der Median der Mastzellinfiltrate im Knochenmark 70 %, der Median des Tryptasespiegels im Serum betrug 325 ng/ml und der Median der mutierten KIT-D816V-Allelfraktion betrug 26,2 %.

Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit AdvSM in der Studie, die mindestens eine vorherige systemische Therapie und eine Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib einmal täglich erhielten, mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 12 Monaten, sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 7

Von allen Patienten, die nach mindestens einer vorherigen systemischen Therapie mit Avapritinib in einer Anfangsdosis von 200 mg einmal täglich behandelt wurden, trat bei 83,1 % der Patienten eine ≥ 50%ige Verringerung der Knochenmarksmastzellen auf; bei 58,5 der Patienten kam es zu einer vollständigen Eliminierung der Aggregation von Knochenmarksmastzellen; bei 88,1 % der Patienten trat eine ≥ 50%ige Verringerung der Tryptase im Serum ein mit einer Verringerung der Tryptase im Serum auf < 20 ng/ml bei 49,3 %; bei 68,7 % der Patienten trat eine ≥ 50%ige Verringerung der mutierten KIT-D816V-Allelfraktion im Blut und bei 60,0 % der Patienten eine ≥ 35%ige Verringerung des Milzvolumens gegenüber Baseline ein.

In einer unterstützenden, multizentrischen, einarmigen, offenen Phase-I-Studie, BLU-285-2101 (EXPLORER), betrug die ORR gemäß den mIWG-MRT-ECNM-Kriterien für 11 Patienten mit AdvSM, die mindestens eine vorherige systemische Therapie und eine Anfangsdosis von 200 mg Avapritinib einmal täglich erhielten, 73 % (95 %-Konfidenzintervall: 39,0; 94,0).

Tabelle 6. Wirksamkeitsergebnisse für PDGFRA-D842V-Mutation bei GIST-Patienten (NAVIGATOR-Studie)

Wirksamkeitsparameter	N = 38
mRECIST 1.1 ORR[1], (%) (95 %-KI) **CR** **PR**	95 (82,3; 99,4) 13 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).

Tabelle 7. Wirksamkeitsergebnisse bei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose, die in PATHFINDER mindestens eine vorherige systemische Therapie erhielten

Wirksamkeitsparameter	Gesamt	ASM	SM-AHN	MCL
ORR[1] gemäß modifizierter IWG-MRT-ECNM, n (%) (95 %-Konfidenzintervall)	**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)
Ansprechen gemäß IWG-MRT-ECNM-Kategorie, n (%)				
CR	1 (2)	0	1 (3)	0
CRh	4 (9)	2 (25)	2 (7)	0
PR	19 (40)	3 (38)	13 (45)	3 (30)
CI	4 (9)	0	3 (10)	1 (10)
DOR[2] (Monate), Median (95 %-Konfidenzintervall)	N = 28 NR (NE; NE)	N = 5 NR (NE; NE)	N = 19 NR (NE; NE)	N = 4 NR (NE; NE)
DOR-Rate nach 12 Monaten, %	100,0	100,0	100,0	100,0
DOR-Rate nach 24 Monaten, %	85,6	NE	83,3	NE
Zeit bis zum Ansprechen (Monate), Median (min, max)	N = 28 1,9	N = 5 2,3	N = 19 1,9	N = 4 3,6
Zeit bis zum CR/CRh (Monate), Median (min, max)	N = 5 3,7	N = 2 2,8	N = 3 5,6	N = 0 NE

Abkürzungen: CI = klinische Verbesserung, CR = vollständiges Ansprechen; CRh = vollständiges Ansprechen mit partieller Erholung der peripheren Blutwerte; DOR = Ansprechdauer; NE = nicht schätzbar; NR = nicht erreicht; ORR = Gesamtansprechrate; PR = partielles Ansprechen

[1] ORR gemäß modifizierter IWG-MRT-ECNM ist definiert als Patienten, die ein CR, CRh, PR oder eine CI (CR + CRh + PR + CI) erreichten

[2] Geschätzt aus Kaplan-Meier-Analyse

Klinische Studien zu indolenter systemischer Mastozytose

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avapritinib wurde in Studie BLU-285-2203 (PIONEER), einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 3-teiligen klinischen Studie an erwachsenen Patienten mit ISM und mittelschweren bis schweren Symptomen, die mit der bestmöglichen unterstützenden Behandlung keine ausreichende Kontrolle erzielten, beurteilt. In Teil 2 (dem zulassungsrelevanten Teil) wurden die Patienten zu einer Behandlung mit Avapritinib in der empfohlenen Dosis von 25 mg oral einmal täglich mit bestmöglicher unterstützender Behandlung (141 Patienten) oder zu Placebo mit bestmöglicher unterstützender Behandlung (71 Patienten) randomisiert. Der randomisierte Teil der Studie umfasste einen 24-wöchigen Zeitraum. Teil 3 von Studie BLU-285-2203 ist noch nicht abgeschlossen.

Der primäre Endpunkt in Teil 2 war die mittlere Veränderung des Gesamtsymptomscores (*TSS, total symptom score*) gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 24, beurteilt mithilfe des Symptombeurteilungsbogens für indolente systemische Mastozytose (*ISM Symptom Assessment Form;* ISM-SAF). Der ISM-SAF ist ein Instrument in Form eines 12 Items umfassenden Fragebogens für Patienten zur Beurteilung des Behandlungsergebnisses. Dieser Fragebogen wurde speziell zur Beurteilung der Symptome von Patienten mit ISM entwickelt. Die von den Patienten angegebenen Bewertungen des Schweregrades von 11 ISM-Symptomen (Knochenschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Hautflecken, Juckreiz, Flush, Ermüdung, Schwindelgefühl, Brain Fog, Kopfschmerzen, Durchfall; 0 = keine; 10 = die denkbar schlimmsten) werden zur Berechnung des TSS (Bereich 0–110) zusammengefasst, wobei höhere Bewertungen eine größere Symptomlast anzeigen. Der 12. Item des Fragebogens beurteilt die Anzahl der Durchfall-Ereignisse.

Für die Aufnahme in die Studie mussten die Patienten beim Screening eine Gesamtsymptombewertung (TSS) von mindestens 28 Punkten erreichen. Die Patienten mussten mindestens zwei symptomatische Therapien, einschließlich u. a. H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika, Protonenpumpenhemmer, Leukotrienhemmer, Cromolyn-Natrium, Kortikosteroide oder Omalizumab, erhalten haben, die bei einem oder mehreren Ausgangssymptomen keine ausreichende Symptomkontrolle erzielten.

Weitere von den Patienten berichtete maßgebliche sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil von Patienten, die mit Avapritinib behandelt wurden und eine Abnahme des TSS um ≥ 50 % und ≥ 30 % gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 im Vergleich zu Placebo erreichten. Objektive Parameter für die Mastzelllast wurden ebenfalls als wichtige sekundäre Wirksamkeitsendpunkte gemeldet und beinhalteten den Anteil von Patienten mit einer Reduktion ≥ 50 % gegenüber dem Ausgangswert bis einschließlich Woche 24 bei Serumtryptase, KIT D816V Allelfraktion im peripheren Blut und in Mastzellen des Knochenmarks.

Die Merkmale der Studienpopulation waren: ein medianes Alter von 51 Jahren (Spanne: 18 bis 79 Jahre), 73 % waren weiblich, 80 % waren weißhäutig und 94 % hatten eine KIT-D816V-Mutation. Zu Studienbeginn lag der mittlere TSS bei 50,93 (Spanne: 12,1 bis 104,4), der mediane Tryptase-Serumspiegel betrug 39,20 ng/ml (Spanne: 3,6 bis 501,6 ng/ml), die mediane mutierte KIT-D816V-Allelfraktion war 0,32 % gemäß droplet digital Polymerase-Kettenreaktion (ddPCR) und das mediane Knochenmark-Mastzellinfiltrat lag bei 7 %.

Die überwiegende Mehrheit der Patienten (99,5 %) erhielt zu Studienbeginn begleitend die bestmögliche unterstützende Therapie (Median von 3 Therapien). Die häufigsten Therapien waren H1-Antihistaminika (98,1 %), H2-Antihistaminika (66 %), Leukotrienhemmer (34,9 %) und Cromolyn-Natrium (32,1 %).

Die Avapritinib-Behandlung zeigte statistisch signifikante Besserungen bei allen primären und maßgeblichen sekundären Wirksamkeitsendpunkten im Vergleich zu Placebo, wie es in Tabelle 8 zusammenfassend dargestellt ist.

Siehe Tabelle 8

Die langfristige Wirksamkeit von Avapritinib wird in einer offenen Verlängerung der PIONEER-Studie an Patienten untersucht, die 25 mg Avapritinib erhalten (Teil 3). Insgesamt wurden 201 Patienten aus Teil 2 in Teil 3 der PIONEER-Studie übernommen. Die mit Avapritinib behandelten Patienten aus Teil 2 berichteten weiterhin über Verbesserungen des TSS über einen Zeitraum von etwa 48 Wochen Behandlung (Teil 3 C7D1), wobei die mittlere Veränderung des TSS gegenüber dem Ausgangswert –18,05 Punkte betrug (95 %-KI –21,55; –14,56). Die mit Placebo behandelten Patienten aus Teil 2, die in Teil 3 Avapritinib erhielten, berichteten über weitere deutliche Abnahmen ihrer TSS-Werte innerhalb der ersten 24 Wochen Behandlung (Teil 3 C7D1), bei einer mittleren Gesamtveränderung des TSS von –19,71 Punkten (95 %-KI –24,32; –15,11) gegenüber dem Ausgangswert, einschließlich einer weiteren Abnahme um 10,78 Punkte gegenüber dem Ausgangswert in Teil 3 unmittelbar vor der Umstellung auf Avapritinib.

Ältere Patienten

Inoperable oder metastasierte GIST
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)).

Fortgeschrittene systemische Mastozytose
Von den 47 Patienten, die AYVAKYT in einer Anfangsdosis von 200 mg und mindestens eine vorherige systemische Therapie in PATHFINDER erhielten, waren 64 % 65 Jahre oder älter, wobei 21 % 75 Jahre oder älter waren. Bezüglich der Wirksamkeit wurden zwischen Patienten ≥ 65 Jahren und denjenigen < 65 Jahren insgesamt keine Unterschiede beobachtet.

Indolente systemische Mastozytose
Von den 141 Patienten mit ISM, die in Teil 2 (dem zulassungsrelevanten Teil) der PIONEER-Studie AYVAKYT erhielten, waren 9 (6 %) 65 Jahre oder älter und 1 Patient (< 1 %) war 75 Jahre und älter. Es waren keine Patienten über 84 Jahre eingeschlossen. Insgesamt wurden zwischen den Patienten ≥ 65 Jahren und den Patienten < 65 Jahren keine bedeutsamen Unterschiede festgestellt.

Tabelle 8. Reduktion des ISM-SAF TSS und der Parameter für die Mastzelllast bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose in der PIONEER-Studie in Woche 24

Wirksamkeitsparameter	AYVAKYT (25 mg 1 × tgl.) + BSC N = 141	Placebo + BSC N = 71	Einseitiger p-Wert
ISM-SAF TSS			
Mittlere Veränderung des TSS			
Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (95 %-KI)	–15,58 (–18,61; –12,55)	–9,15 (–13,12; –5,18)	0,003
Unterschied gegenüber Placebo (95 %-KI)	–6,43* (–10,90; –1,96)		
% Patienten mit ≥ 50 % Reduktion des TSS (95 %-KI)	25 (17,9; 32,8)	10 (4,1; 19,3)	0,005
% Patienten mit ≥ 30 % Reduktion des TSS (95 %-KI)	45 (37,0; 54,0)	30 (19,3; 41,6)	0,009
Parameter der Mastzelllast			
% Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Serum-Tryptase (95 %-KI)	N = 141 **54** (45,3; 62,3)	N = 71 **0** (0,0; 5,1)	< 0,0001
% Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der KIT-D816V-Allelfraktion im peripheren Blut oder einem nicht mehr nachweisbaren Wert (95 %-KI)	N = 118 **68** (58,6; 76,1)	N = 63 **6** (1,8; 15,5)	< 0,0001
% Patienten mit ≥ 50 % Reduktion der Mastzellen im Knochenmark oder keinen Aggregaten (95 %-KI)	N = 106 **53** (42,9; 62,6)	N = 57 **23** (12,7; 35,8)	< 0,0001

Abkürzungen: BSC = bestmögliche unterstützende Behandlung (*best supportive care*), KI = Konfidenzintervall, ISM-SAF = Symptombeurteilungsbogen für indolente systemische Mastozytose (*indolent systemic mastocytosis symptom assessment form*), TSS = Gesamtsymptomscore

* Die Reduktion des TSS ist ein Resultat der durchschnittlichen Abnahme aller individuellen Symptome, die im ISM-SAF enthalten sind.

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 rezidivierten/refraktären soliden Tumor, der Mutationen von KIT oder PDGFRA aufweist, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für AYVAKYT eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Mastozytose 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.

Inoperable oder metastasierte GIST (300 mg einmal tägliche Dosis)

Nach einer Einzeldosis und wiederholter Verabreichung von Avapritinib war die systemische Exposition von Avapritinib bei Patienten mit inoperablen oder metastasierten GIST über den Dosisbereich von 30 bis 400 mg einmal täglich dosisproportional.
Das geometrische Mittel im Steady State (CV %) der maximalen Konzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC_{0-tau}) von Avapritinib bei 300 mg einmal täglich betrug 813 ng/ml (52 %) bzw. 15.400 h•ng/ml (48 %). Das geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis nach wiederholter Verabreichung betrug 3,1 bis 4,6.

Fortgeschrittene systemische Mastozytose (200 mg einmal tägliche Dosis)

Steady State C_{max} und AUC von Avapritinib stiegen bei Patienten mit AdvSM über einen Bereich von 30 mg bis 400 mg einmal täglich dosisproportional an. Das geometrische Mittel im Steady State (CV %) der C_{max} und die AUC_{0-24} von Avapritinib bei 200 mg einmal täglich betrug 377 ng/ml (62 %) bzw. 6.600 h•ng/ml (54 %). Das geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis nach wiederholter Verabreichung (30 – 400 mg) betrug 2,6 bis 5,8.

Indolente systemische Mastozytose (25 mg einmal täglich)

Die C_{max} und die AUC von Avapritinib stiegen bei Patienten mit ISM über den Dosisbereich von 25 mg bis 100 mg einmal täglich dosisproportional an. Das geometrische Mittel (CV %) der C_{max} im Steady State und die AUC_{0-24} von Avapritinib nach 25 mg einmal täglich lag bei 70,2 ng/ml (47,8 %) bzw. 1.330 h•ng/ml (49,5 %). Das geometrische mittlere Akkumulationsverhältnis nach wiederholter Verabreichung betrug 3,59.

Resorption

Nach der Verabreichung oraler Einzeldosen von Avapritinib von 25 bis 400 mg reichte die mediane Zeit bis zur Höchstkonzentration (T_{max}) von 2 bis 4 Stunden nach der Verabreichung. Die absolute Bioverfügbarkeit wurde nicht bestimmt. Der geschätzte Populationsmittelwert der oralen Bioverfügbarkeit von Avapritinib ist bei Patienten mit GIST und AdvSM ist 16 % bzw. 47 % niedriger im Vergleich zu Patienten mit ISM.

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. 29 % 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. Der geschätzte Populationswert des scheinbaren zentralen Verteilungsvolumens von Avapritinib (Vc/F) beträgt 971 l bei einer medianen fettfreien Körpermasse von 54 kg. Die interindividuelle Variabilität von Vc/F ist 50,1 %.

Biotransformation

In-vitro-Studien zeigten, dass der oxidative Metabolismus von Avapritinib vorwiegend durch CYP3A4, CYP3A5 und in geringerem Maße durch CYP2C9 vermittelt wird. Die relative Beteiligung von CYP2C9 und CYP3A zum *In-vitro*-Metabolismus von Avapritinib lag bei 15,1 % bzw. 84,9 %. Die Bildung von Glucuronid M690 wird hauptsächlich durch UGT1A3 katalysiert.
Nach einer Einzeldosis von etwa 310 mg (ca. 100 µCi) [^{14}C]Avapritinib bei gesunden Probanden waren Oxidation, Glucuronidierung, oxidative Desaminierung und *N*-Dealkylierung die primären Stoffwechselwege. Unverändertes Avapritinib (49 %) und Metaboliten, M690 (Hydroxy-Glucuronid; 35 %) und M499 (oxidative Desaminierung; 14 %) waren die wichtigsten zirkulierenden radioaktiven Komponenten. Nach oraler Verabreichung von Avapritinib 300 mg einmal täglich an Patienten beträgt die AUC im Steady State der konstitutiven Enantiomere von M499, BLU111207 und BLU111208 etwa 35 % bzw. 42 % der AUC von Avapritinib. Bei der Dosis von 25 mg einmal täglich betrug das Verhältnis von Metaboliten zu Muttersubstanz für BLU111207 und BLU111208 10,3 % bzw. 17,5 %. Im Vergleich zu Avapritinib (IC_{50} = 4 nM) sind die Enantiomere BLU111207 (IC_{50} = 41,8 nM) und BLU111208 (IC_{50} = 12,4 nM) gegenüber KIT D816V *in vitro* 10,5- bzw. 3,1-mal weniger potent.

In-vitro-Studien zeigten, dass Avapritinib ein direkter Inhibitor von CYP3A4 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 induzierte Avapritinib CYP1A2 oder CYP2B6 in klinisch relevanten Konzentrationen nicht.

Elimination

Nach Einzeldosen von AYVAKYT betrug die mittlere Plasmaeliminationshalbwertszeit von Avapritinib bei Patienten mit GIST, AdvSM und ISM 32 bis 57 Stunden, 20 bis 39 Stunden bzw. 38 bis 45 Stunden.

Der geschätzte Populationsmittelwert der scheinbaren Clearance (CL/F) von Avapritinib beträgt 16,9 l/h. Bei Patienten mit AdvSM reduzierte sich der zeitabhängige CL/F an Tag 9 auf 39,4 % im Vergleich zu Patienten mit GIST und ISM. Die interindividuelle Variabilität der CL/F beträgt 44,4 %.

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 ist die Wirkung von Magensäure reduzierenden Mitteln auf die Bioverfügbarkeit von Avapritinib nicht klinisch relevant.

Besondere Patientengruppen

Populationspharmakokinetische Analysen deuten darauf hin, dass Alter (18 – 90 Jahre), Körpergewicht (40 – 156 kg), Geschlecht und Albumin-Konzentration keinen Einfluss auf die Avapritinib-Exposition haben. Es zeigte sich, dass die gleichzeitige Anwendung von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) hinsichtlich Bioverfügbarkeit (F) und die magere Körpermasse im Hinblick auf das scheinbare zentrale Verteilungsvolumen (Vc/F) statistisch signifikante Kovariaten mit Auswirkungen auf die Avapritinib-Exposition sind. Die fettfreie Körpermasse (30 kg bis 80 kg) wirkte sich nur geringfügig auf C_{max} im Steady State aus (+/– 5 %), während die gleichzeitige Anwendung von PPIs zu einer ~ 19%igen Verringerung von AUC und C_{max} führte. Diese geringfügigen Auswirkungen auf die Exposition sind angesichts der PK-Variabilität (> 40 % CV) klinisch nicht signifikant und ein Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit

ist nicht zu erwarten. Es wurde kein signifikanter Effekt der ethnischen Herkunft auf die Pharmakokinetik von Avapritinib festgestellt, wenngleich die geringe Anzahl von Farbigen (N = 27) und Asiaten (N = 26) nur begrenzt Schlussfolgerungen bezüglich der ethnischen Herkunft zulässt.

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 72 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin innerhalb der oberen Normgrenze [ONG] und AST > ONG oder Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 × ONG und jegliche AST), 13 Patienten mit moderater Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1,5 bis 3,0 × ONG und jegliche AST) und 402 Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin und AST innerhalb der ONG) ähnlich. In einer klinischen Studie zur Untersuchung der Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Avapritinib nach Gabe einer einmaligen oralen Dosis von 100 mg Avapritinib war die mittlere ungebundene AUC bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um 61 % höher als bei merkmalsgleichen gesunden Probanden mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine niedrigere Anfangsdosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung
Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse waren die Avapritinib-Expositionen bei 136 Patienten mit leichter Nierenschädigung (CLcr 60 – 89 ml/min), 52 Patienten mit moderater Nierenschädigung (CLcr 30 – 59 ml/min) und 298 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

Bei Hunden traten nach Dosen von 15 mg/kg/Tag oder höher (dem 9,0-, 1,8- und 0,8-Fachen der Exposition beim Menschen basierend auf der AUC nach einer Dosis von 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg einmal täglich) Blutung im Gehirn und Rückenmark auf. Ödeme des Plexus choroideus im Gehirn traten bei Hunden nach Dosen von 7,5 mg/kg/Tag oder höher (dem etwa 4,7-, 1,0- und 0,4-Fachen der Exposition beim Menschen basierend auf der AUC nach klinischen Dosen von 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg einmal täglich) auf. Bei Ratten manifestierten sich Krämpfe, was möglicherweise eine Folge der Hemmung von Nav 1.2 bei einer ≥ 96-, 12- und ≥ 8-fach höheren systemischen Exposition als bei Patienten bei der klinischen Dosis von 25 mg, 200 mg und 300 mg einmal täglich war.

In einer 6-monatigen Studie zur Toxizität nach Mehrfachgabe an Ratten zeigten weibliche Tiere eine hämorrhagische und zystische Degeneration der Corpora lutea der Eierstöcke und eine vaginale Schleimbildung nach Dosen von 3 mg/kg/Tag oder höher, wobei die Expositionsspannen das 15-, 3- und 1,3-Fache der Exposition beim Menschen basierend auf der AUC nach 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg betrugen. In einer 9-monatigen Studie zur Toxizität nach Mehrfachgabe an Hunden wurde nach der höchsten getesteten Dosis von 5 mg/kg/Tag (dem 5,7-, 1,2- und < 1-Fachen der Exposition beim Menschen (AUC) nach 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg) eine Hypospermatogenese (3/4 Rüden) beobachtet.

Genotoxizität/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 bei Ratten sowohl im Knochenmark-Mikronukleus-Test als auch im Comet-Assay für Chromosomenschäden in der Leber, und daher insgesamt nicht genotoxisch. Das karzinogene Potential von Avapritinib wurde in einer 6-monatigen Studie an transgenen Mäusen untersucht, in der nach Dosen von 10 und 20 mg/kg/Tag höhere Inzidenzen einer reduzierten Zellularität der Kortikalis des Thymus festgestellt wurden. Eine Langzeitstudie zur Karzinogenität von Avapritinib ist im Gange.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Eine spezielle 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 männlichen Tieren und 3, 10 und 20 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren durchgeführt. Nach den höchsten in dieser Studie untersuchten Dosisstärken (das 100,8- und 62,6-Fache der Exposition beim Menschen (AUC) nach 25 mg, das 20,3- und 9,5-Fache der Exposition beim Menschen (AUC) nach 200 mg und das 8,7- und 4,1-Fache der Exposition beim Menschen (AUC) nach 300 mg) wurden keine direkten Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität festgestellt.

Die Verteilung von Avapritinib in die Samenflüssigkeit betrug das bis zu 0,1-Fache der Konzentration im menschlichen Plasma bei 25 mg. Nach klinischen Dosen von 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg kam es zu einer Zunahme der Präimplantationsverluste und frühen Resorptionen bei Expositionsspannen vom 15-, 3- und 1,3-Fachen der Exposition beim Menschen (AUC). Eine Verringerung der Spermienproduktion und des relativen Hodengewichts wurde bei männlichen Ratten beobachtet, denen Avapritinib in Dosen vom 7- und 30-Fachen, 1- und 5-Fachen bzw. 0,6- und 3-Fachen der Humandosis von 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg gegeben wurde.

In einer Toxizitätsstudie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten zeigte Avapritinib embryotoxische und teratogene Wirkungen (Abnahme des Gewichts und der Lebensfähigkeit der Feten sowie Zunahme von viszeralen und skelettalen Missbildungen). Die orale Gabe von Avapritinib während der Organogenese erwies sich bei Ratten nach Expositionen vom etwa 31,4-, 6,3- und 2,7-Fachen der Exposition beim Menschen (AUC) nach 25 mg, 200 mg bzw. 300 mg als teratogen und embryotoxisch.

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 (nur bei 100 mg, 200 mg und 300 mg Filmtabletten)
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

4 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 (Polypropylen), Folien-Induktionsversiegelung (Wärmeinduktionsfolie mit Zellstoffrückseite) 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 25 mg Filmtabletten
EU/1/20/1473/004

AYVAKYT 50 mg Filmtabletten
EU/1/20/1473/005

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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Juli 2025

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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
c/o Ruby Leo Workspaces
Seidlstraße 5
80335 München
Germany

E-Mail:
medinfoeurope@blueprintmedicines.com

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt