PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rydapt 25 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 25 mg midostaurina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži približno 83 mg bezvodnog etanola i 415 mg makrogolglicerolhidroksistearata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Blijedo narančasta, duguljasta kapsula s crvenom utisnutom oznakom „PKC NVR“. Dimenzije kapsule su približno 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rydapt je indiciran:
- u kombinaciji sa standardnom indukcijskom kemoterapijom daunorubicinom i citarabinom i konsolidacijskom kemoterapijom visokom dozom citarabina te za bolesnike s potpunim terapijskim odgovorom na te kombinacije nakon kojih se Rydapt koristi kao monoterapija održavanja, za odrasle bolesnike s novodijagnosticiranom akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) koji su pozitivni na FLT3 mutaciju (vidjeti dio 4.2);
- kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s agresivnom sistemskom mastocitozom (ASM), sistemskom mastocitozom s povezanom hematološkom neoplazmom (SM-AHN) ili mastocitnom leukemijom (MCL).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Rydaptom mora započeti liječnik s iskustvom primjene onkološke terapije.

Prije uzimanja midostaurina, bolesnici s AML-om moraju imati potvrdu FLT3 mutacije (unutarnje uzastopne duplikacije [engl. *internal tandem duplication,* ITD] ili tirozin kinaznu domenu [TKD]) dobivenu validiranim testom.

Doziranje

Rydapt treba uzimati peroralno dvaput na dan u razmacima od otprilike 12 sati. Kapsule treba uzeti s hranom (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Profilaktički antiemetici moraju se primjenjivati u skladu s lokalnom medicinskom praksom ovisno o bolesnikovoj podnošljivosti.

AML
Preporučena doza Rydapta je 50 mg peroralno dvaput na dan.

Rydapt se daje od 8. do 21. dana ciklusa indukcijske i konsolidacijske kemoterapije, a zatim bolesnicima s potpunim terapijskim odgovorom svakog dana kao monoterapija održavanja do relapsa tijekom razdoblja od najviše 12 ciklusa, od kojih svaki traje 28 dana (vidjeti dio 4.1). U bolesnika koji primaju transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (TMS), Rydapt se treba prestati primjenjivati 48 sati prije početka režima kondicioniranja za TMS.

Prilagodbe doze kod AML-a
Preporuke za prilagodbe doze Rydapta u bolesnika s AML-om navedene su u Tablici 1.

Tablica 1 Preporuke za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze i obustavu primjene Rydapta u bolesnika s AML-om

Faza	**Kriteriji**	**Doziranje Rydapta**
Indukcija, konsolidacija i održavanje	Plućni infiltrati 3./4. stupnja	Prekinuti primjenu Rydapta u ostatku ciklusa. Ponovno nastaviti primjenu Rydapta u istoj dozi kad se infiltrat smanji do ≤ 1. stupnja.
	Ostale nehematološke toksičnosti 3./4. stupnja	Prekinuti primjenu Rydapta dok se toksičnosti za koje se smatra da je barem moguće da su povezane s Rydaptom ne povuku do ≤ 2. stupnja, zatim opet nastaviti primjenu Rydapta.
	QTc interval > 470 ms i ≤ 500 ms	Smanjiti dozu Rydapta na 50 mg jedanput na dan do kraja ciklusa. Nastaviti primjenu Rydapta u početnoj dozi u sljedećem ciklusu pod uvjetom da se QTc interval poboljša do ≤ 470 ms na početku tog ciklusa. U suprotnom, nastaviti primjenu Rydapta 50 mg jedanput na dan.
	QTc interval > 500 ms	Uskratiti ili prekinuti primjenu Rydapta do kraja ciklusa. Ako se QTc poboljša do ≤ 470 ms netom prije sljedećeg ciklusa, nastaviti primjenu Rydapta u početnoj dozi. Ako se QTc interval ne poboljša na vrijeme za početak sljedećeg ciklusa, ne primjenjivati Rydapt tijekom tog ciklusa. Rydapt se može uskratiti koliko je god ciklusa potrebno dok se QTc ne popravi.
Samo održavanje	Neutropenija 4. stupnja (ABN < 0,5 x 10^9/l)	Prekinuti primjenu Rydapta dok ABN ne bude ≥ 1,0 x 10^9/l, zatim nastaviti primjenu Rydapta u dozi od 50 mg dvaput na dan. Ako neutropenija (ABN < 1,0 x 10^9/l) ustraje > 2 tjedna i sumnja se da je povezana s Rydaptom, obustaviti primjenu Rydapta.
	Perzistentna toksičnost 1./2. stupnja	Perzistentna toksičnost 1. ili 2. stupnja koju bolesnici smatraju neprihvatljivom može biti povod za prekid primjene sve do 28 dana.
ABN: apsolutni broj neutrofila		

ASM, SM-AHN i MCL
Preporučena početna doza Rydapta je 100 mg peroralno dvaput na dan.

Liječenje treba nastaviti dokle god se može uočiti klinička korist ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost.

Prilagodbe doze kod ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a
Preporuke za prilagodbe doze Rydapta u bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om navedene su u Tablici 2.

Tablica 2 Preporuke za privremeni prekid doziranja, smanjenje doze i obustavu primjene Rydapta u bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om ili MCL-om

Kriteriji	**Doziranje Rydapta**
ABN < 1,0 x 10^9/l koji se pripisuje Rydaptu u bolesnika bez MCL-a, ili ABN manji od 0,5 x 10^9/l koji se pripisuje Rydaptu u bolesnika s početnom vrijednošću ABN-a od 0,5-1,5 x 10^9/l	Prekinuti primjenu Rydapta dok ABN ne bude ≥ 1,0 x 10^9/l, zatim nastaviti primjenu Rydapta u dozi od 50 mg dvaput na dan te, ako se podnosi, povećati dozu na 100 mg dvaput na dan. Obustaviti primjenu Rydapta ako niski ABN ustraje > 21 dan i ako postoji sumnja da je povezan s Rydaptom.
Broj trombocita ispod 50 x 10^9/l koji se pripisuje Rydaptu u bolesnika bez MCL-a, ili broj trombocita ispod 25 x 10^9/l koji se pripisuje Rydaptu u bolesnika s početnim brojem trombocita od 25-75 x 10^9/l	Prekinuti primjenu Rydapta dok broj trombocita ne bude veći od ili jednak 50 x 10^9/l, zatim nastaviti primjenu Rydapta u dozi od 50 mg dvaput na dan te, ako se podnosi, povećati dozu na 100 mg dvaput na dan. Obustaviti primjenu Rydapta ako niski broj trombocita ustraje > 21 dan i ako postoji sumnja da je povezan s Rydaptom.
Hemoglobin niži od 8 g/dl koji se pripisuje Rydaptu u bolesnika bez MCL-a, ili po život opasna anemija koja se pripisuje Rydaptu u bolesnika s početnom vrijednošću hemoglobina od 8-10 g/dl	Prekinuti primjenu Rydapta dok hemoglobin ne bude veći od ili jednak 8 g/dl, zatim nastaviti primjenu Rydapta u dozi od 50 mg dvaput na dan te, ako se podnosi, povećati dozu na 100 mg dvaput na dan. Obustaviti primjenu Rydapta ako niski hemoglobin ustraje > 21 dan i ako postoji sumnja da je povezan s Rydaptom.
Mučnina i/ili povraćanje 3./4. stupnja usprkos optimalnoj antiemetičkoj terapiji	Prekinuti primjenu Rydapta na 3 dana (6 doza), zatim nastaviti primjenu Rydapta u dozi od 50 mg dvaput na dan te, ako se podnosi, postupno povećati dozu na 100 mg dvaput na dan.
Ostale nehematološke toksičnosti 3./4. stupnja	Prekinuti primjenu Rydapta dok se štetni događaj ne ublaži do ≤ 2. stupnja, zatim nastaviti primjenu Rydapta u dozi od 50 mg dvaput na dan te, ako se podnosi, povećati dozu na 100 mg dvaput na dan. Obustaviti primjenu Rydapta ako se toksičnost ne ublaži do ≤ 2. stupnja unutar 21 dana ili ako se ponovo javi teška toksičnost uz smanjenu dozu Rydapta.
ABN: apsolutni broj neutrofila Težina prema općim terminološkim kriterijima za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE): 1. stupanj = blagi simptomi; 2. = umjereni simptomi; 3. = teški simptomi; 4. = simptomi opasni po život.	

Propuštene doze
Ako propusti dozu, bolesnik treba uzeti sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako dođe do povraćanja, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu Rydapta, već treba uzeti sljedeću dozu prema rasporedu.

Posebne populacije
Starije osobe (≥ 65 godina)
U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). U bolesnika u dobi ≥ 60 godina Rydapt se smije primjenjivati samo u bolesnika koji su prikladni za primanje intenzivne indukcijske kemoterapije s odgovarajućim funkcionalnim statusom i bez značajnih komorbiditeta.

Oštećenje funkcije bubrega
Za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze. Kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ograničeno je i nema dostupnih podataka u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Za bolesnike s blagim ili umjerenim (Child-Pugh A ili B) oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2). Izloženost midostaurinu i njegovom aktivnom metabolitu CGP62221 značajno je niža u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nego u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2). Međutim, nema dovoljno podataka o djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre koji bi ukazali na to da je potrebna prilagodba doze.

Akutna promijelocitna leukemija
Rydapt nije bio ispitivan u bolesnika s akutnom promijelocitnom leukemijom te se stoga njegova primjena u ovoj bolesničkoj populaciji ne preporučuje.

Pedijatrijska populacija
Rydapt se ne smije koristiti u kombinaciji s režimima intenzivne kombinacijske kemoterapije za pedijatrijski AML koji uključuju antracikline, fludarabin i citarabin zbog rizika od produljenog hematološkog oporavka (kao što je produljena teška neutropenija i trombocitopenija) (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Način primjene

Rydapt je namijenjen za peroralnu primjenu.

Kapsule se moraju progutati cijele uz čašu vode. Ne smiju se otvarati, drobiti ili žvakati, kako bi se osiguralo pravilno doziranje te kako bi se izbjegao neugodan okus sadržaja kapsule.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena potentnih CYP3A4 induktora, npr. rifampicina, gospine trave *(Hypericum perforatum)*, karbamazepina, enzalutamida, fenitoina (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neutropenija i infekcije

U bolesnika koji su primali Rydapt kao monoterapiju i u kombinaciji s kemoterapijom pojavila se neutropenija (vidjeti dio 4.8). Teška neutropenija (ABN < 0,5 x 10^9/l) općenito je bila reverzibilna uslijed uskraćivanja Rydapta do oporavka te obustave primjene u ispitivanjima ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a. Broj leukocita (Lkc) potrebno je redovito pratiti, osobito na početku liječenja.

U bolesnika u kojih se razvije neobjašnjena teška neutropenija, liječenje Rydaptom treba prekinuti dok ABN ne bude ≥ 1,0 x 10^9/l, kako je preporučeno u Tablicama 1 i 2. Primjenu Rydapta treba obustaviti u bolesnika u kojih se razvije rekurentna ili produljena teška neutropenija za koju se sumnja da je povezana s Rydaptom (vidjeti dio 4.2).

Svaka aktivna ozbiljna infekcija treba biti pod kontrolom prije početka monoterapije Rydaptom.

Bolesnike treba pratiti radi uočavanja znakova i simptoma infekcije, što uključuje i infekcije povezane s uređajem, a ako se dijagnosticira infekcija potrebno je odmah primijeniti odgovarajuću terapiju, što uključuje, ako je potrebno, i obustavu terapije Rydaptom.

Srčana disfunkcija

Bolesnici sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. U ispitivanjima ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a pojavile su se srčane disfunkcije kao što su kongestivno zatajenje srca (KZS) (uključujući neke smrtne slučajeve) i prolazna smanjenja ejekcijske frakcije lijeve klijetke (LVEF). U randomiziranom ispitivanju AML-a nije bila opažena nikakva razlika u KZS-u između skupina koje su primale kombinaciju Rydapta i kemoterapije te placeba i kemoterapije. U bolesnika izloženih riziku, Rydapt se mora primjenjivati oprezno, a bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati procjenjivanjem LVEF-a kada je to klinički indicirano (na početku i tijekom liječenja).

U bolesnika liječenih midostaurinom primijećena je povećana učestalost produljenja QTc intervala (vidjeti dio 4.8), međutim, nije pronađeno mehanističko objašnjenje za ovo opažanje. Potreban je oprez u bolesnika pod rizikom od produljenja QTc intervala (npr. zbog istodobno primijenjenih lijekova i/ili poremećaja elektrolita). Potrebno je razmotriti procjene QT intervala pomoću EKG-a ako se Rydapt uzima istodobno s lijekovima koji mogu produljiti QT interval.

Plućna toksičnost

Intersticijska bolest pluća (IBP) i pneumonitis, u nekim slučajevima smrtonosni, pojavili su se u bolesnika liječenih Rydaptom u monoterapiji ili u kombinaciji s kemoterapijom. U bolesnika je potrebno pratiti plućne simptome koji ukazuju na IBP ili pneumonitis te obustaviti primjenu Rydapta u bolesnika u kojih se pojave plućni simptomi koji ukazuju na IBP ili pneumonitis bez infektivne etiologije koji su 3. stupnja ili viši (NCI CTCAE).

Embriofetalna toksičnost i dojenje

Trudnice je potrebno obavijestiti o mogućem riziku za fetus; ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da obave test na trudnoću unutar 7 dana prije nego što započnu liječenje Rydaptom i da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja Rydaptom te najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Zbog mogućnosti ozbiljnih nuspojava Rydapta u dojenčadi, žene trebaju prekinuti dojenje tijekom liječenja Rydaptom te najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Rydapt se ne smije koristiti u kombinaciji s režimima intenzivne kombinacijske kemoterapije za pedijatrijski AML koji uključuju antracikline, fludarabin i citarabin zbog rizika od produljenog hematološkog oporavka (kao što je produljena teška neutropenija i trombocitopenija) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Teško oštećenje funkcije bubrega

Potreban je oprez kad se razmatra primjena midostaurina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega, a bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati zbog moguće toksičnosti (vidjeti dio 5.2).

Interakcije

Potreban je oprez kad se midostaurin propisuje istodobno s lijekovima koji su snažni CYP3A4 inhibitori, kao što su, između ostalih, antimikotici (npr. ketokonazol), određeni antivirotici (npr. ritonavir), makrolidni antibiotici (npr. klaritromicin) i nefazodon zato što oni mogu povećati koncentracije midostaurina u plazmi, osobito kad se (ponovno) počinje liječenje midostaurinom

(vidjeti dio 4.5). Potrebno je razmotriti zamjenske lijekove koji ne inhibiraju snažno aktivnost CYP3A4. U situacijama kad ne postoje zadovoljavajuće druge terapijske mogućnosti, bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih toksičnosti povezanih s midostaurinom.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži makrogolglicerolhidroksistearat, koji može uzrokovati nelagodu u želucu i proljev.

Ovaj lijek sadrži 666 mg alkohola (etanola) u jednoj dozi od 200 mg (najveća dnevna doza), što odgovara 14 vol. % bezvodnog etanola. Količina alkohola u dozi od 200 mg ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 17 ml piva ili 7 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak. Alkohol može biti štetan u bolesnika s problemima povezanim s alkoholom, epilepsijom ili problemima s jetrom te tijekom trudnoće ili dojenja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Midostaurin je podvrgnut ekstenzivnom hepatičkom metabolizmu uglavnom putem CYP3A4 enzima koje ili induciraju ili inhibiraju određeni istodobno primijenjeni lijekovi.

Učinak drugih lijekova na Rydapt

Lijekovi ili tvari za koje je poznato da utječu na aktivnost CYP3A4 mogu utjecati na koncentracije midostaurina u plazmi te posljedično i na sigurnost primjene i/ili djelotvornost Rydapta.

Snažni CYP3A4 induktori
Istodobna primjena Rydapta sa snažnim CYP3A4 induktorima (npr. karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenitoin, gospina trava [*Hypericum perforatum*]) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Snažni CYP3A4 induktori smanjuju izloženost midostaurinu i njegovim aktivnim metabolitima (CGP52421 i CGP62221). U jednom ispitivanju u zdravih ispitanika, istodobnom primjenom snažnog CYP3A4 induktora rifampicina (600 mg na dan) do stanja dinamičke ravnoteže i jedne doze midostaurina od 50 mg, C_{max} midostaurina se prosječno smanjio za 73%, a AUC_{inf} za 96%. CGP62221 je pokazao sličan obrazac. Srednja vrijednost AUC_{last} za CGP52421 smanjila se za 60%.

Snažni CYP3A4 inhibitori
Snažni CYP3A4 inhibitori mogu povećati koncentracije midostaurina u krvi. U ispitivanju u 36 zdravih ispitanika, istodobna primjena snažnog CYP3A4 inhibitora ketokonazola do stanja dinamičke ravnoteže s jednokratnom dozom midostaurina od 50 mg dovela je do značajnog povećanja izloženosti midostaurinu (povećanje C_{max} od 1,8 puta i povećanje AUC_{inf} od 10 puta) i povećanja AUC_{inf} za CGP62221 od 3,5 puta, dok se C_{max} aktivnih metabolita (CGP62221 i CGP52421) smanjio za pola (vidjeti dio 5.2). U stanju dinamičke ravnoteže midostaurina (50 mg dvaput na dan tijekom 21 dana), sa snažnim CYP3A4 inhibitorom itrakonazolom u stanju dinamičke ravnoteže u podskupini bolesnika (N=7), izloženost midostaurinu u stanju dinamičke ravnoteže (C_{min}) povećala se za 2,09 puta. C_{min} za CGP52421 povećao se za 1,3 puta, a nije bio primijećen značajan učinak kod izloženosti CGP62221 (vidjeti dio 4.4).

Učinak Rydapta na druge lijekove

Supstrati enzima CYP
U zdravih ispitanika istodobna primjena jednostruke doze bupropiona (supstrata CYP2B6) s višestrukim dozama midostaurina (50 mg dvaput na dan) u stanju dinamičke ravnoteže smanjila je vrijednost AUC_{inf} bupropiona za 48% odnosno vrijednost AUC_{last} za 49% te vrijednost C_{max} za 55% u usporedbi s primjenom bupropiona samog. To ukazuje da je midostaurin blagi induktor CYP2B6. Lijekove s uskom terapijskom širinom koji su supstrati CYP2B6 (npr. bupropion ili efavirenz) potrebno je koristiti s oprezom kad se primjenjuju istodobno s midostaurinom, a možda će biti potrebna prilagodba doze da bi se održala optimalna izloženost.

Na temelju *in vitro* podataka, midostaurin i njegovi aktivni metaboliti, CGP52421 i CGP62221,

inhibitori su CYP1A2 i CYP2E1 te induktori CYP1A2. Stoga, lijekove s uskom terapijskom širinom koji su supstrati CYP1A2 (npr. tizanidin) i CYP2E1 (npr. klorzoksazon) potrebno je koristiti s oprezom kad se primjenjuju istodobno s midostaurinom, a možda će biti potrebna prilagodba doze da bi se održala optimalna izloženost.

Supstrati transportera
U zdravih ispitanika istodobna primjena jednostruke doze rosuvastatina (supstrata BCRP-a) s jednostrukom dozom midostaurina (100 mg) povećala je vrijednost AUC_{inf} rosuvastatina za 37% odnosno vrijednost AUC_{last} za 48%; vrijednost C_{max} približno je udvostručena (2,01 puta) u usporedbi s primjenom rosuvastatina samog. To ukazuje na to da midostaurin ima blagi inhibicijski učinak na supstrate BCRP-a. Lijekove s uskom terapijskom širinom koji su supstrati transportera BCRP (npr. rosuvastatin ili atorvastatin) potrebno je koristiti s oprezom kad se primjenjuju istodobno s midostaurinom, a možda će biti potrebna prilagodba doze da bi se održala optimalna izloženost.

Hormonski kontraceptivi
Nije bilo klinički značajne farmakokinetičke interakcije između višestrukih doza midostaurina (50 mg dvaput na dan) u stanju dinamičke ravnoteže i oralnih kontraceptiva koji sadrže etinilestradiol i levonorgestrel u zdravih žena. Stoga se ne očekuje da će istodobna primjena midostaurina narušiti pouzdanost kontraceptiva u ovoj kombinaciji.

Interakcije s hranom

U zdravih ispitanika apsorpcija midostaurina (AUC) u prosjeku se povećala za 22% kada se Rydapt primjenjivao istodobno sa standardnim obrokom te u prosjeku za 59% kada se primjenjivao istodobno uz obrok s visokim udjelom masti. Vršna koncentracija midostaurina (C_{max}) smanjila se za 20% uz standardni obrok i za 27% uz obrok s visokim udjelom masti u usporedbi s primjenom na prazan želudac (vidjeti dio 5.2).

Rydapt se preporučuje primjenjivati s hranom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je upozoriti da su ispitivanja na životinjama pokazala štetan učinak midostaurina na plod u razvoju. Spolno aktivnim ženama reproduktivne dobi savjetuje se da naprave test na trudnoću unutar 7 dana prije početka liječenja Rydaptom te da koriste učinkovitu metodu kontracepcije (metode koje rezultiraju stopama trudnoće koje su manje od 1%) kada uzimaju Rydapt te najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja Rydaptom.

Trudnoća

Midostaurin može naškoditi fetusu kada se primjenjuje u trudnica. Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti provedena na štakorima i kunićima pokazala su da je midostaurin inducirao fetotoksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti lijek Rydapt tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Trudnice je potrebno upozoriti na mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se midostaurin ili njegovi aktivni metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da midostaurin i njegovi aktivni metaboliti prelaze u mlijeko štakora u laktaciji. Dojenje treba prekinuti tijekom liječenja Rydaptom te najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Plodnost

Nema podataka o učinku Rydapta na plodnost u ljudi. Ispitivanja midostaurina na životinjama pokazala su smanjenje plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Rydapt malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U bolesnika koji uzimaju Rydapt prijavljene su omaglica i vrtoglavica, što treba uzeti u obzir kada se procjenjuje bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili radi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

AML
Ocjena sigurnosti primjene Rydapta (50 mg dvaput na dan) u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om s FLT3 mutacijom temelji se na randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III u 717 bolesnika. Medijan ukupnog trajanja izloženosti bio je 42 dana (raspon 2 do 576 dana) za bolesnike u skupini koja je primala Rydapt i standardnu kemoterapiju, u odnosu na 34 dana (raspon 1 do 465 dana) za bolesnike u skupini koja je primala placebo i standardnu kemoterapiju. Za 205 bolesnika (120 u Rydapt skupini i 85 u placebo skupini) koji su ušli u fazu održavanja, medijan trajanja izloženosti kod održavanja bio je 11 mjeseci za obje ispitivane skupine (16 do 520 dana za bolesnike u Rydapt skupini i 22 do 381 dan u placebo skupini).

Najučestalije nuspojave u skupini koja je primala Rydapt bile su febrilna neutropenija (83,4%), mučnina (83,4%), eksfolijativni dermatitis (61,6%), povraćanje (60,7%), glavobolja (45,9%), petehije (35,8%) i pireksija (34,5%). Najučestalije nuspojave 3./4. stupnja bile su febrilna neutropenija (83,5%), limfopenija (20,0%), infekcija povezana s uređajem (15,7%), eksfolijativni dermatitis (13,6%), hiperglikemija (7,0%) i mučnina (5,8%). Najučestalija odstupanja u rezultatima laboratorijskih pretraga bila su sniženi hemoglobin (97,3%), sniženi ABN (86,7%), povišeni ALT (84,2%), povišeni AST (73,9%) i hipokalijemija (61,7%). Najučestalija odstupanja 3./4. stupnja u rezultatima laboratorijskih pretraga bila su sniženi ABN (85,8%), sniženi hemoglobin (78,5%), povišeni ALT (19,4%) i hipokalijemija (13,9%).

Ozbiljne nuspojave javile su se u sličnim stopama u bolesnika u skupini koja je primala Rydapt u odnosu na skupinu koja je primala placebo. Najučestalija ozbiljna nuspojava u bolesnika u objema skupinama bila je febrilna neutropenija (16%).

Do obustave terapije zbog bilo koje nuspojave došlo je u 3,1% bolesnika u Rydapt skupini u usporedbi s 1,3% u placebo skupini. Najučestalija nuspojava 3./4. stupnja koja je dovela do obustave terapije u Rydapt skupini bio je eksfolijativni dermatitis (1,2%).

Profil sigurnosti tijekom faze održavanja
Iako je u Tablici 3 navedena incidencija za nuspojave za cijelog trajanja ispitivanja, kada se faza održavanja (monoterapija Rydaptom ili placebo) zasebno ocjenjivala, opažena je razlika u vrsti i težini nuspojava. Ukupna incidencija nuspojava tijekom faze održavanja bila je općenito niža nego tijekom indukcijske i konsolidacijske faze. Incidencije nuspojava bile su, međutim, više u skupini koja je primala Rydapt u odnosu na onu koja je primala placebo tijekom faze održavanja. Nuspojave koje su se javljale češće u skupini koja je primala midostaurin u odnosu na onu koja je primala placebo tijekom održavanja uključivale su: mučninu (46,4% u odnosu na 17,9%), hiperglikemiju (20,2% u odnosu na 12,5%), povraćanje (19% u odnosu na 5,4%) i produljenje QT intervala (11,9% u odnosu na 5,4%).

Većina hematoloških odstupanja zabilježena je tijekom indukcijske i konsolidacijske faze kada su bolesnici primali Rydapt ili placebo u kombinaciji s kemoterapijom. Najučestalija hematološka odstupanja 3./4. stupnja zabilježena u bolesnika tijekom faze održavanja s Rydaptom bila su smanjenje

ABN-a (20,8% u usporedbi s 18,8%) i leukopenija (7,5% u usporedbi s 5,9%).

Nuspojave zabilježene tijekom faze održavanja dovele su do obustave terapije u 1,2% bolesnika u Rydapt skupini i kod nijednog u placebo skupini.

ASM, SM-AHN i MCL
Sigurnost monoterapije Rydaptom (100 mg dvaput na dan) u bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om ocijenjena je u 142 bolesnika u dva multicentrična otvorena ispitivanja s po jednom skupinom. Medijan trajanja izloženosti Rydaptu bio je 11,4 mjeseca (raspon: 0 do 81 mjeseca).

Najučestalije nuspojave bile su mučnina (82%), povraćanje (68%), proljev (51%), periferni edem (35%) i umor (31%). Najučestalije nuspojave 3./4. stupnja bile su umor (8,5%), sepsa (7,7%), pneumonija (7%), febrilna neutropenija (7%) i proljev (6,3%). Najučestalija odstupanja u rezultatima nehematoloških laboratorijskih pretraga bila su hiperglikemija (93,7%), povišeni ukupni bilirubin (40,1%), povišena lipaza (39,4%), povišena aspartat aminotransferaza (AST) (33,8%) i povišena alanin aminotransferaza (ALT) (33,1%), dok su najučestalija odstupanja u rezultatima hematoloških laboratorijskih pretraga bila sniženi apsolutni broj limfocita (73,2%) i sniženi ABN (58,5%). Najučestalija odstupanja 3./4. stupnja u rezultatima laboratorijskih pretraga bila su sniženi apsolutni broj limfocita (45,8%), sniženi ABN (26,8%), hiperglikemija (19%) i povišena lipaza (17,6%).

Do promjene doze (prekida ili prilagodbe) uzrokovane nuspojavama došlo je u 31% bolesnika. Najučestalije nuspojave koje su dovele do promjene doze (incidencija ≥ 5%) bile su mučnina i povraćanje.

Nuspojave koje su dovele do obustave liječenja pojavile su se u 9,2% bolesnika. Najučestalije (incidencija ≥ 1%) bile su febrilna neutropenija, mučnina, povraćanje i pleuralni izljev.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake klasifikacije organskog sustava nuspojave su poredane po učestalosti, počevši od najučestalijih, prema sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

AML
U Tablici 3 navedena je kategorija učestalosti nuspojava zabilježenih u ispitivanju faze III u bolesnika s novodijagnosticiranim AML-om s FLT3 mutacijom i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Tablica 3 Nuspojave opažene kod AML-a

Nuspojava	**Svi stupnjevi**	**3./4. stupanj**	**Kategorija učestalosti**
	Rydapt + kemo n=229[1] %	**Rydapt + kemo n=345[1] %**	
Infekcije i infestacije			
Infekcija povezana s uređajem	24	15,7	vrlo često
Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava	5,2	0,6	često
Neutropenijska sepsa	0,9	3,5	manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Febrilna neutropenija	83,4	83,5	vrlo često
Petehije	35,8	1,2	vrlo često
Limfopenija	16,6	20	vrlo često

Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	15,7	0,6	vrlo često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Hiperuricemija	8,3	0,6	često
Psihijatrijski poremećaji			
Nesanica	12,2	0	vrlo često
Poremećaji živčanog sustava			
Glavobolja	45,9	2,6	vrlo često
Sinkopa	5,2	4,6	često
Tremor	3,9	0	često
Poremećaji oka			
Edem očnih kapaka	3,1	0	često
Srčani poremećaji			
Hipotenzija	14,4	5,5	vrlo često
Sinusna tahikardija	9,6	1,2	često
Hipertenzija	7,9	2,3	često
Perikardijalni izljev	3,5	0,6	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Epistaksa	27,5	2,6	vrlo često
Laringealna bol	11,8	0,6	vrlo često
Intersticijska bolest pluća/Pneumonitis[2]	11,4	4,9	vrlo često
Dispneja	10,9	5,5	vrlo često
Pleuralni izljev	5,7	0,9	često
Nazofaringitis	8,7	0	često
Sindrom akutnog respiratornog distresa	2,2	2,3	često
Poremećaji probavnog sustava			
Mučnina	83,4	5,8	vrlo često
Povraćanje	60,7	2,9	vrlo često
Stomatitis	21,8	3,5	vrlo često
Bol u gornjem dijelu abdomena	16,6	0	vrlo često
Hemoroidi	15,3	1,4	vrlo često
Anorektalna nelagoda	7	0,9	često
Nelagoda u abdomenu	3,5	0	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Eksfolijativni dermatitis	61,6	13,6	vrlo često
Hiperhidroza	14,4	0	vrlo često
Suhoća kože	7	0	često
Keratitis	6,6	0,3	često
Akutna febrilna neutrofilna dermatoza[3]	-	-	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Bol u leđima	21,8	1,4	vrlo često
Artralgija	14	0,3	vrlo često
Bol u kostima	9,6	1,4	često
Bol u ekstremitetu	9,6	1,4	često
Bol u vratu	7,9	0,6	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Pireksija	34,5	3,2	vrlo često
Tromboza povezana s kateterom	3,5	2	često

Pretrage			
Snižen hemoglobin*	97,3	78,5	vrlo često
Snižen ABN*	86,7	85,8	vrlo često
Povišen ALT*	84,2	19,4	vrlo često
Povišen AST*	73,9	6,4	vrlo često
Hipokalijemija*	61,7	13,9	vrlo često
Hiperglikemija	20,1	7	vrlo često
Hipernatrijemija*	20	1,2	vrlo često
Produljeni QT interval u elektrokardiogramu[3]	19,7	5,8	vrlo često
Produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme	12,7	2,6	vrlo često
Hiperkalcijemija*	6,7	0,6	često
Povećanje tjelesne težine	6,6	0,6	često

[1]Za ispitivačke centre u Sjevernoj Americi, svi su stupnjevi bili prikupljeni za 13 unaprijed određenih štetnih događaja. Za sve druge štetne događaje prikupljeni su samo oni 3. i 4. stupnja. Stoga je sažetak štetnih događaja svih stupnjeva naveden samo za bolesnike u ispitivačkim centrima izvan Sjeverne Amerike, dok je za 3. i 4. stupanj napravljen sažetak za sve bolesnike u svim centrima.
[2]Ova nuspojava je uključena nakon njenog identificiranja u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Intersticijska bolest pluća uočena je u razdoblju nakon stavljanja lijeka Rydapt u promet, a na temelju spontanih prijava i slučajeva iz literature. Nijedan slučaj intersticijske bolesti pluća nije prijavljen u ispitivanju faze III.
[3]Ove nuspojave su uključene nakon njihovog identificiranja u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.
* Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima.

ASM, SM-AHN i MCL
Tablica 4 prikazuje kategorije učestalosti nuspojava na temelju zbirnih podataka iz dvaju ispitivanja u bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om.

Tablica 4 Nuspojave opažene kod ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a

Nuspojava	**Rydapt (100 mg dvaput na dan) N=142**		**Kategorija učestalosti**
	Svi stupnjevi %	**3./4. stupanj %**	
Infekcije i infestacije			
Infekcija mokraćnog sustava	13	2,8	vrlo često
Infekcija gornjeg dijela dišnog sustava	11	1,4	vrlo često
Pneumonija	8,5	7,0	često
Sepsa	7,7	7,7	često
Bronhitis	5,6	0	često
Oralni herpes	4,9	0	često
Cistitis	4,2	0	često
Sinusitis	4,2	0,7	često
Erizipel	3,5	1,4	često
Herpes zoster	3,5	0,7	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Febrilna neutropenija	7,7	7,0	često
Poremećaji imunološkog sustava			
Preosjetljivost	2,1	0	često
Anafilaktički šok	0,7	0,7	manje često

Poremećaji živčanog sustava			
Glavobolja	26	1,4	vrlo često
Omaglica	13	0	vrlo često
Poremećaj pažnje	7	0	često
Tremor	6,3	0	često
Poremećaji uha i labirinta			
Vrtoglavica	4,9	0	često
Krvožilni poremećaji			
Hipotenzija	9,2	2,1	često
Hematom	6,3	0,7	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			
Dispneja	18	5,6	vrlo često
Kašalj	16	0,7	vrlo često
Pleuralni izljev	13	4,2	vrlo često
Epistaksa	12	2,8	vrlo često
Orofaringealna bol	4,2	0	često
Intersticijska bolest pluća/Pneumonitis[1]	2,1	0	često
Poremećaji probavnog sustava			
Mučnina	82	5,6	vrlo često
Povraćanje	68	5,6	vrlo često
Proljev	51	6,3	vrlo često
Konstipacija	29	0,7	vrlo često
Dispepsija	5,6	0	često
Gastrointestinalno krvarenje	4,2	3,5	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Periferni edem	35	3,5	vrlo često
Umor	31	8,5	vrlo često
Pireksija	27	4,2	vrlo često
Astenija	4,9	0,7	često
Zimica	4,9	0	često
Edem	4,2	0,7	često
Pretrage			
Hiperglikemija (ne natašte)*	93,7	19,0	vrlo često
Snižen apsolutni broj limfocita*	73,2	45,8	vrlo često
Snižen ABN*	58,5	26,8	vrlo često
Povišen ukupni bilirubin*	40,1	4,9	vrlo često
Povišena lipaza*	39,4	17,6	vrlo često
Povišeni AST*	33,8	2,8	vrlo često
Povišeni ALT*	33,1	3,5	vrlo često
Povišena amilaza*	20,4	7,0	vrlo često
Produljeni QT interval u elektrokardiogramu[1]	10,6	0,7	vrlo često
Povećanje tjelesne težine	5,6	2,8	često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			
Kontuzija	6,3	0	često
Pad	4,2	0,7	često

* Učestalost se temelji na laboratorijskim vrijednostima.
[1]Ove nuspojave su uključene nakon njihova identificiranja u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji probavnog sustava
U bolesnika s AML-om, ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om opaženi su mučnina, povraćanje i proljev. U bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om ti su događaji doveli do prilagodbe doze ili prekida primjene u 26%, a do obustave terapije u 4,2% bolesnika. Do većine događaja došlo je unutar

prvih 6 mjeseci liječenja, a zbrinuti su suportivnim profilaktičkim lijekovima.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Zabilježena iskustva s predoziranjem u ljudi vrlo su ograničena. Jednokratne doze do 600 mg primjenjene su uz prihvatljivu akutnu podnošljivost. Opažene nuspojave bile su proljev, bol u abdomenu i povraćanje.

Ne postoji specifičan antidot za midostaurin. U slučaju predoziranja bolesnike je potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih znakova ili simptoma nuspojava te započeti odgovarajuću simptomatsku i suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX10

Mehanizam djelovanja

Midostaurin inhibira više receptorskih tirozin kinaza, uključujući FLT3 i KIT kinazu. Midostaurin inhibira signaliziranje FLT3 receptora i inducira zastoj staničnog ciklusa i apoptozu u leukemijskim stanicama koje eksprimiraju FLT3 ITD ili TKD mutirane receptore ili prekomjerno eksprimiraju FLT3 receptore divljeg tipa. *In vitro* podaci ukazuju na to da midostaurin inhibira KIT receptore s mutacijom D816V pri razinama izloženosti koje se postižu u bolesnika (prosječna postignuta izloženost viša od IC_{50}). *In vitro* podaci ukazuju na to da se KIT receptori divljeg tipa inhibiraju u puno manjoj mjeri pri tim koncentracijama (prosječna postignuta izloženost niža od IC_{50}). Midostaurin interferira s aberantnim signaliziranjem posredovanim KIT D816V i inhibira proliferaciju mastocita, preživljenje i otpuštanje histamina.

Uz to, midostaurin inhibira nekoliko drugih receptorskih tirozin kinaza kao što su PDGFR (receptor fibroblastnih čimbenika rasta porijeklom iz trombocita) ili VEGFR2 (receptor vaskularnog endotelnog čimbenika rasta 2), kao i članove obitelji serin/treonin kinaza PKC (protein kinaza C). Midostaurin se veže za katalitičku domenu tih kinaza te inhibira mitogenu signalizaciju odgovarajućih čimbenika rasta u stanicama, što rezultira zastojem rasta.

Midostaurin je u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima (citarabin, doksorubicin, idarubicin i daunorubicin) imao za posljedicu sinergističku inhibiciju rasta u AML staničnim linijama koje eksprimiraju FLT3-ITD.

Farmakodinamički učinci

Utvrđena su dva glavna metabolita u mišjim modelima i u ljudi, tj. CGP62221 i CGP52421. U testovima proliferacije sa stanicama koje eksprimiraju FLT3-ITD, CGP62221 je pokazao sličnu potentnost u usporedbi s ishodišnim spojem, međutim CGP52421 je bio otprilike 10 puta manje potentan.

Srčana elektrofiziologija
Posebno ispitivanje QT intervala u 192 zdrava ispitanika s dozom od 75 mg dvaput na dan nije otkrilo klinički značajno produljenje QT intervala midostaurinom i CGP62221, ali ispitivanje nije trajalo dovoljno dugo da bi se procijenili učinci dugodjelujućeg metabolita CGP52421 na produljenje QTc intervala. Stoga se promjena QTcF-a od početne vrijednosti s koncentracijama midostaurina i oba metabolita dalje istraživala u ispitivanju faze II u 116 bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om ili MCL-om. Pri medijanu vršnih C_{min} koncentracija pri dozi od 100 mg dvaput na dan, ni midostaurin, CGP62221 ni CGP52421 nisu pokazali potencijal uzrokovanja klinički značajnog produljenja QTcF-a, budući da su gornje granice predviđene promjene pri tim razinama koncentracije bile manje od 10 ms (5,8; 2,4, odnosno 4,0 ms). Kod populacije s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om 25,4% bolesnika imalo je barem jedno mjerenje EKG-om na kojem je QTcF bio veći od 450 ms, a u 4,7% bio je veći od 480 ms.

Klinička djelotvornost i sigurnost

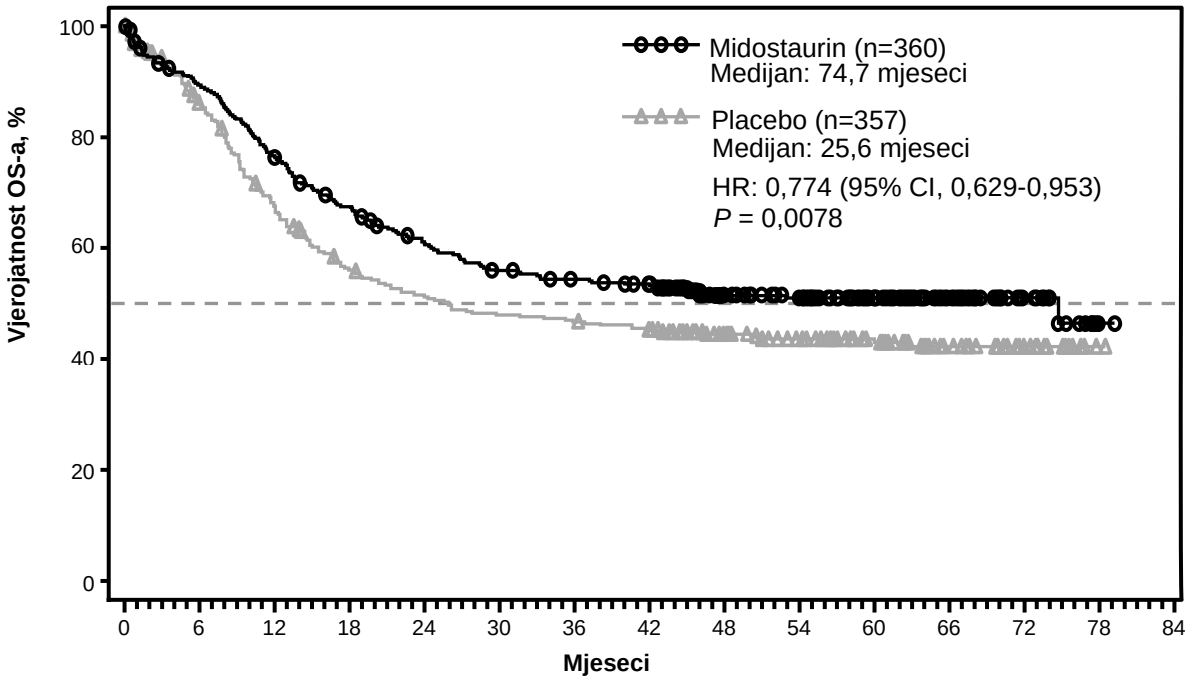
AML
Djelotvornost i sigurnost midostaurina u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom u usporedbi s kombinacijom placeba i standardne kemoterapije te kao monoterapija održavanja istraživane su na 717 bolesnika (u dobi od 18 do 60 godina) u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju faze III. Bolesnici s novodijagnosticiranim AML-om s FLT3 mutacijom utvrđenom kliničkim testom bili su randomizirani (1:1) na primanje midostaurina 50 mg dvaput na dan (n=360) ili placeba (n=357) sekvencijski u kombinaciji sa standardnom indukcijom daunorubicinom (60 mg/m^2 na dan od 1.-3. dana) / citarabinom (200 mg/m^2 na dan od 1.-7. dana) i konsolidacijom visokom dozom citarabina (3 g/m^2 svakih 12 sati i to 1., 3. i 5. dana), nakon čega slijedi kontinuirano liječenje midostaurinom ili placebom prema prvobitno dodijeljenoj terapiji u trajanju do 12 dodatnih ciklusa (28 dana/ciklus). Iako je ispitivanje uključivalo bolesnike s različitim citogenetskim abnormalnostima povezanima s AML-om, bolesnici s akutnom promijelocitnom leukemijom (M3) ili AML-om povezanim s terapijom bili su isključeni. Bolesnici su bili stratificirani prema statusu FLT3 mutacije: TKD, ITD s omjerom alela < 0,7, i ITD s omjerom alela ≥ 0,7.

Dvije terapijske skupine bile su općenito uravnotežene s obzirom na početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti. Medijan dobi bolesnika bio je 47 godina (raspon: 18 do 60 godina), većina bolesnika imala je funkcionalni status po ECOG-u od 0 ili 1 (88,3%) i većina je bolesnika imala *de novo* AML (95%). Od bolesnika za koje su prijavljeni podaci o rasi, 88,1% bili su bijele rase. Većina bolesnika (77,4%) imala je FLT3-ITD mutacije, većina njih (47,6%) s niskim omjerom alela (< 0,7), a 22,6% bolesnika imalo je FLT3-TKD mutacije. Četrdeset i osam posto su bili muškarci u skupini koja je primala midostaurin, a 41% u placebo skupini.

Bolesnici koji su se podvrgnuli transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (TMS) prestali su primati ispitivanu terapiju prije početka režima kondicioniranja za TMS. Ukupna stopa TMS-a bila je 59,4% (214/360) bolesnika u skupini koja je primala midostaurin i standardnu kemoterapiju u usporedbi s 55,2% (197/357) bolesnika u skupini koja je primala placebo i standardnu kemoterapiju. Svi su bolesnici bili praćeni radi utvrđivanja preživljenja.

Mjera primarnog ishoda u ispitivanju bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), mjereno od datuma randomizacije do smrti od bilo kojeg uzroka. Primarna analiza provedena je nakon najmanjeg praćenja od otprilike 3,5 godine nakon randomizacije zadnjeg bolesnika. Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje OS-a sa smanjenjem rizika od smrti za 23% za kombinaciju midostaurina i standardne kemoterapije u odnosu na placebo i standardnu kemoterapiju (vidjeti Tablicu 6 i Sliku 1).

Slika 1 Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje, necenzurirana za TMS



Bolesnici izloženi riziku

Mjeseci	**0**	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**	**60**	**66**	**72**	**78**	**84**
Midostaurin	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Ključna mjera sekundarnog ishoda bila je preživljenje bez događaja (engl. *event-free survival*, EFS) (Događaj EFS-a definira se kao neuspjeh postizanja potpune remisije (engl. *complete remission*, CR) u roku od 60 dana od početka terapije prema planu ispitivanja, ili relaps, ili smrt bilo kojeg uzroka). EFS je pokazao statistički značajno poboljšanje za midostaurin i standardnu kemoterapiju u odnosu na placebo i standardnu kemoterapiju (HR: 0,78 [95% CI, 0,66 do 0,93] p = 0,0024) te medijan EFS-a od 8,2 mjeseca, odnosno 3,0 mjeseca; vidjeti Tablicu 5.

Tablica 5 Djelotvornost midostaurina kod AML-a

Parametar djelotvornosti	**Midostaurin n=360**	**Placebo n=357**	**HR[*] (95% CI)**	**P-vrijednost[¥]**
Ukupno preživljenje (OS)[1]				
Medijan OS-a u mjesecima (95% CI)	74,7 (31,5; NP)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Kaplan-Meierova procjena nakon 5 godina (95% CI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Preživljenje bez događaja (EFS)[2]				
Medijan EFS-a u mjesecima, s obzirom na CR-e unutar 60 dana od početka liječenja (95% CI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Medijan EFS-a u mjesecima, s obzirom na CR-e bilo kad tijekom indukcije (95% CI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Preživljenje bez bolesti (engl. *Disease Free Survival*, DFS)				
Medijan DFS-a u mjesecima (95% CI)	26,7 (19,4; NP)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Potpuna remisija (CR)				
unutar 60 dana od početka liječenja (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NP	0,073[§]
bilo kad tijekom indukcije (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NP	0,027[§]
Kumulativna incidencija relapsa (engl. *Cumulative Incidence of Relapse*, CIR)				
Medijan (95% CI)	NP (25,7; NP)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023

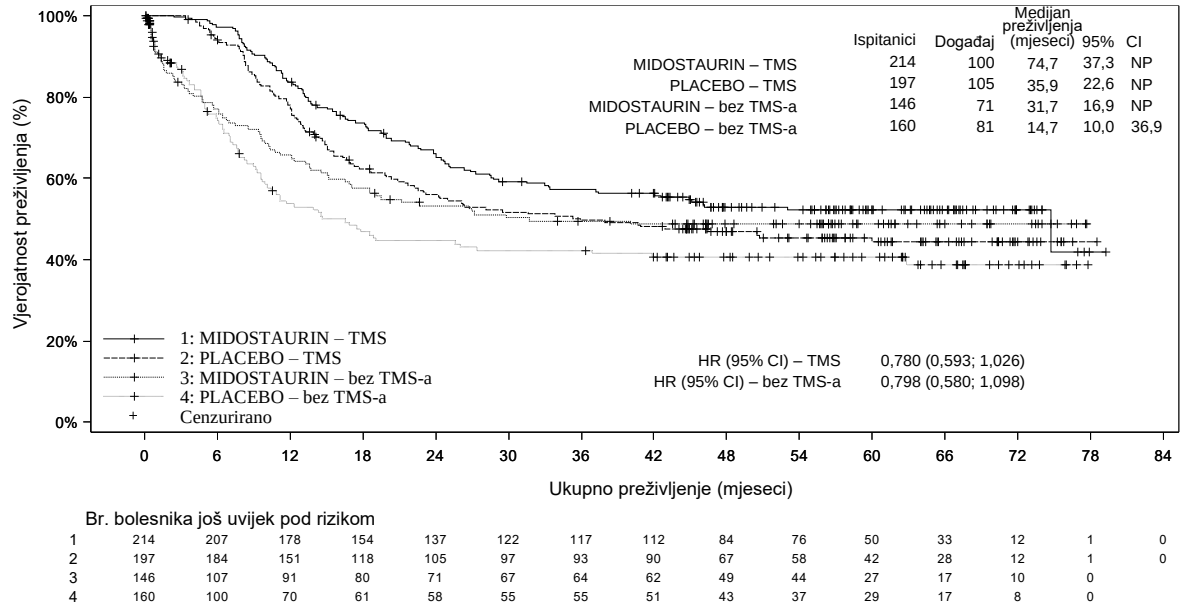
[1]Mjera primarnog ishoda; [2]ključna mjera sekundarnog ishoda; NP: nije procijenjeno
[*]Omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) procijenjen pomoću Coxovog regresijskog modela stratificiranog prema randomizacijskom čimbeniku FLT3 mutacije.
[¥]1-strana p-vrijednost izračunata koristeći log-rang test stratificiran prema randomizacijskom čimbeniku FLT3 mutacije.
[§]Nije značajno

Postojao je trend u korist midostaurina za stopu CR-a do 60. dana za skupinu koja je primala midostaurin (58,9% u usporedbi s 53,5%; p = 0,073) koji se nastavio kada se uzmu u obzir svi CR-i tijekom indukcije (65,0% u odnosu na 58,0%; p = 0,027). Uz to, u bolesnika koji su postigli potpunu remisiju tijekom indukcije, kumulativna incidencija relapsa u 12. mjesecu bila je 26% u skupini koja je primala midostaurin u usporedbi s 41% u placebo skupini.

Analize osjetljivosti za OS i EFS, kada su bile cenzurirane u vrijeme TMS-a, također su podupirale kliničku korist kombinacije midostaurina i standardne kemoterapije u odnosu na placebo.

Rezultati za OS prema statusu TMS-a prikazani su na Slici 2. Za EFS, kada se u obzir uzmu potpune remisije unutar 60 dana od početka ispitivane terapije, HR je bio 0,602 (95% CI: 0,372; 0,974) za bolesnike s TMS-om i 0,827 (95% CI: 0,689; 0,993) za bolesnike bez TMS-a, što ide u prilog midostaurinu.

Slika 2 Kaplan-Meierova krivulja za ukupno preživljenje prema statusu TMS-a kod AML-a



U analizi podskupina nije bila opažena vidljiva korist za OS kod žena, međutim, terapijska korist opažena je kod žena u pogledu svih mjera sekundarnog ishoda djelotvornosti (vidjeti Tablicu 6).

Tablica 6 Pregled OS-a, EFS-a, CR-a, DFS-a i CIR-a prema spolu kod AML-a

Mjera ishoda	**Ukupno 95% CI**	**Muškarci 95% CI**	**Žene 95% CI**
OS (HR)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
EFS (indukcija CR-a) (HR)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
Indukcija CR-a (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
DFS (indukcija CR-a) (HR)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
CIR (Indukcija CR-a) (HR)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)
*Omjer izgleda izračunat kao (bez potpune remisije uz liječenje/potpuna remisija uz liječenje) / (bez potpune remisije uz placebo/potpuna remisija uz placebo) HR= omjer hazarda; OR=omjer izgleda			

Djelotvornost i sigurnost u bolesnika u dobi od >60-70 godina ocjenjivane su kao dio ispitivanja faze II s jednom skupinom koje su pokrenuli ispitivači u svrhu ispitivanja midostaurina u kombinaciji s intenzivnom indukcijom i konsolidacijom, uključujući alogeni TMS, kao i u monoterapiji održavanja u bolesnika s FLT3-ITD-mutiranim AML-om. Na temelju završne analize, stopa EFS-a nakon 2. godine (mjera primarnog ishoda) bila je 34% (95% CI: 27,44), a medijan OS-a bio je 22,7 mjeseci u bolesnika starijih od 60 godina (128 od 440 bolesnika).

ASM, SM-AHN i MCL

Djelotvornost midostaurina u bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om, koji se skupno nazivaju uznapredovala sistemska mastocitoza (SM), ocijenjena je u dva otvorena multicentrična ispitivanja s po jednom skupinom (ukupno 142 bolesnika).

Ključno ispitivanje bilo je multicentrično ispitivanje faze II s jednom skupinom u 116 bolesnika s uznapredovalim SM-om (ispitivanje CPKC412D2201). Midostaurin se primjenjivao peroralno u dozi

od 100 mg dvaput na dan do progresije bolesti ili nepodnošljive toksičnosti. Od 116 uključenih bolesnika, 89 se smatralo prikladnima za procjenu odgovora i sačinjavalo je populaciju za utvrđivanje primarne djelotvornosti. Od toga, 73 bolesnika imalo je ASM (57 s AHN-om), a 16 bolesnika imalo je MCL (6 s AHN-om). Medijan dobi u populaciji za utvrđivanje primarne djelotvornosti bio je 64 godine, pri čemu je otprilike polovica bolesnika imala ≥ 65 godina. Otprilike jedna trećina (36%) primila je prethodnu antineoplastičnu terapiju za ASM, SM-AHN ili MCL. U populaciji za utvrđivanje primarne djelotvornosti je 65% bolesnika imalo > 1 mjerljivi C nalaz na početku (trombocitopenija, hipoalbuminemija, anemija, povišen ukupni bilirubin, anemija ovisna o transfuziji, gubitak tjelesne težine, neutropenija, povišen ALT ili povišen AST). KIT D816V mutacija detektirana je u 82% bolesnika.

Mjera primarnog ishoda bila je ukupna stupa odgovora (engl. *overall response rate,* ORR). Stope odgovora bile su procijenjene na temelju modificiranih kriterija Valenta i Chesona, a odgovore je prosudio upravni odbor za ispitivanje. Mjere sekundarnog ishoda uključivale su trajanje odgovora, vrijeme do odgovora te ukupno preživljenje. Odgovori na midostaurin prikazani su u Tablici 7. Aktivnost je opažena bez obzira na broj prethodnih terapija i prisutnost ili odsutnost AHN-a. Potvrđeni odgovori bili su opaženi i u bolesnika pozitivnih na KIT D816V mutaciju (ORR=63%) i u onih s KIT D816V mutacijom divljeg ili nepoznatog tipa (ORR=43,8%). Međutim, medijan preživljenja za KIT D816V pozitivne bolesnike bio je duži, tj. 33,9 mjeseci (95% CI: 20,7; 42), nego za bolesnike s KIT D816V mutacijom divljeg ili nepoznatog tipa, tj. 10 mjeseci (95% CI: 6,9; 17,4). Četrdeset i šest posto bolesnika imalo je smanjenje u infiltraciji koštane srži za više od 50%, a 58% imalo je sniženje razina serumske triptaze za više od 50%. Volumen slezene smanjio se za ≥ 10% u 68,9% bolesnika s najmanje 1 procjenom nakon početka (26,7% bolesnika imalo je smanjenje ≥ 35%, koje korelira sa smanjenjem od 50% utvrđenim palpacijom).

Medijan vremena do odgovora bio je 0,3 mjeseca (raspon: 0,1 do 3,7 mjeseci). Medijan trajanja praćenja bio je 43 mjeseca.

Tablica 7 Djelotvornost midostaurina kod ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a: populacija za utvrđivanje primarne djelotvornosti

	Svi N=89	**ASM N=16**	**SM-AHN N=57**	**MCL N=16**
Mjera primarnog ishoda				
Ukupni odgovor, n (%) (95% CI)	53 (59,6) (48,6; 69,8)	12 (75,0) (47,6; 92,7)	33 (57,9) (44,1; 70,9)	8 (50,0) (24,7; 75,3)
Veliki odgovor, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Djelomični odgovor, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabilna bolest, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresivna bolest, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Mjere sekundarnog ishoda				
Medijan trajanja odgovora, mjeseci (95% CI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NP)	10,7 (7,4; 22,8)	NO (3,6; NP)
Medijan ukupnog preživljenja, mjeseci (95% CI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NP)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NP)
Kaplan-Meierove procjene u 5. godini (95% CI)	26,1 (14,6; 39,2)	34,8 (1,7; 76,2)	19,9 (8,6; 34,5)	33,7 (12,3; 56,8)

NP: nije procijenjen, NO: nije ostvaren
Za bolesnike koji su primali antineoplastičnu terapiju van ispitivanja smatra se da su progredirali u vrijeme uvođenja nove terapije.

Iako je ispitivanje bilo oblikovano tako da se procijeni modificiranim Valent i Cheson kriterijima, kao *post-hoc* eksploratorna analiza, djelotvornost se procjenjivala i prema konsenzus kriterijima Međunarodne radne skupine za istraživanje i liječenje mijeloproliferativnih neoplazmi – Europske mreže kompetencija za mastocitozu (engl. *International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis*, IWG-MRT-ECNM) iz 2013. Odgovor na Rydapt utvrđen je pomoću komputacijskog algoritma primijenjenog bez ikakvog prosuđivanja. Od 116 bolesnika, 113 je imalo C-nalaz definiran kriterijima IWG-a za odgovor (isključujući ascites kao C-nalaz). Svi odgovori su razmatrani i zahtijevali su potvrdu tijekom 12 tjedana (vidjeti Tablicu 8).

Tablica 8 Djelotvornost midostaurina kod ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a prema konsenzus kriterijima IWG-MRT-ECNM-a koristeći algoritamski pristup

	Svi ocijenjeni bolesnici	**ASM**	**SM-AHN**	**MCL**	**Podtip nepoznat**
	N=113	**N=15**	**N=72**	**N=21**	**N=5**
Ukupna stopa odgovora, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% CI)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Najbolji ukupni odgovor, n (%)					
Potpuna remisija	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Djelomična remisija	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Kliničko poboljšanje	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Trajanje odgovora*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
medijan (95% CI)	NP (27,0; NP)	36,8 (10,3; 36,8)	NP (17,3; NP)	NP (4,1; NP)	NP
Ukupno preživljenje					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
medijan (95% CI)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (34,7; NP)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NP)	NP

*Razdoblje za potvrdu odgovora: 12 tjedana
Analiza isključuje ascites kao C-nalaz.
Za bolesnike koji su primali antineoplastičnu terapiju van ispitivanja smatra se da su progredirali u vrijeme uvođenja nove terapije.

Potporno ispitivanje bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze II s jednom skupinom na 26 bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om (CPKC412A2213). Midostaurin se primjenjivao peroralno u dozi od 100 mg dvaput na dan u ciklusima od 28 dana. U slučaju izostanka velikog odgovora (engl. *major response*, MR) ili djelomičnog odgovora (engl. *partial response*, PR) do kraja drugog ciklusa bila je nužna obustava ispitivane terapije. Dvadeset (76,9%) bolesnika imalo je ASM (17 [85%] uz AHN), a 6 bolesnika (23,1%) imalo je MCL (2 [33,3%] uz AHN). Medijan dobi bio je 64,5 godine, pri čemu je polovica bolesnika imala ≥ 65 godina). Na početku je 88,5% imalo > 1 C nalaz, a 69,2% primilo je barem jedan prethodni antineoplastični režim.

Mjera primarnog ishoda bio je ORR ocijenjen prema Valent kriterijima tijekom prva dva ciklusa liječenja. Devetnaest bolesnika (73,1%; 95% CI = [52,2; 88,4]) postiglo je odgovor tijekom prva dva ciklusa liječenja (13 MR; 6 PR). Medijan trajanja praćenja bio je 73 mjeseca, a medijan trajanja odgovora nije bio postignut. Medijan ukupnog preživljenja bio je 40,0 mjeseci (u bolesnika se preživljenje pratilo samo godinu dana nakon obustave liječenja).

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju faze II, midostaurin je ispitivan u kombinaciji s kemoterapijom u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika s FLT3-mutiranim AML-om. Od tri bolesnika s FLT3-mutiranim AML-om uključenih u ispitivanje, dva bolesnika (10 i 14 godina) doživjela su toksičnosti koje ograničavaju dozu nakon drugog indukcijskog ciklusa s midostaurinom (uz 30 mg/m^2 dvaput dnevno) u kombinaciji s kemoterapijom (koja je sadržavala citarabin 2 g/m^2/dan, od 1.-5. dana; fludarabin 30 mg/m^2/dan, od 1.-5. dana i idarubicin 12 mg/m^2/dan, 2., 4. i 6. dana). Oba bolesnika imala su izraženo produljene hematološke oporavke (tj. produljena trombocitopenija 4. stupnja koja je trajala 44 dana u prvog bolesnika i 51 dan u drugog bolesnika te neutropenija 4. stupnja koja je trajala

46 dana u drugog bolesnika). U prvom indukcijskom ciklusu, oba bolesnika su primila midostaurin u kombinaciji s citarabinom, etopozidom i idarubicinom.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rydapt u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju maligne mastocitoze i mastocitne leukemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Rydapt u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju akutne mijeloične leukemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Midostaurin je spoj s dobrom apsorpcijom i slabom topljivošću. Dva njegova metabolita pokazala su farmakološke aktivnosti (CGP52421 i CGP62221). Nakon višestrukih doza, farmakokinetika midostaurina i CGP62221 bila je ovisna o vremenu, s početnim povišenjem opaženim u prvom tjednu, nakon čega je uslijedilo smanjenje koncentracija do postizanja stanja dinamičke ravnoteže 28. dana. Čini se da koncentracije CGP52421 ne opadaju onoliko značajno kao kod midostaurina i CGP62221.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost midostaurina nakon peroralne primjene nije poznata.

U ljudi je apsorpcija midostaurina nakon peroralne primjene bila brza, pri čemu je T_{max} ukupne radioaktivnosti bio opažen 1-3 sata nakon doze. Populacijska farmakokinetička analiza ukazala je da je apsorpcija u bolesnika bila manja od proporcionalne s dozom pri dozama > 50 mg dvaput na dan.

U zdravih ispitanika, nakon primjene jednokratne doze midostaurina od 50 mg s hranom, AUC midostaurina povećao se na 20 800 ng*h/ml, a C_{max} se smanjio na 963 ng/ml (vidjeti dio 4.5). Slično tome, za CGP52421, odnosno CGP62221, AUC se povećao na 19 000, odnosno 29 200 ng*h/ml, a C_{max} se smanjio na 172, odnosno 455 ng/ml. Vrijeme do vršne koncentracije također je bilo odgođeno uz prisutnost obroka s visokim udjelom masti. T_{max} je bio odgođen za sve entitete, medijan T_{max} za midostaurin bio je 3 h, a za CGP52421, odnosno CGP62221, T_{max} je bio odgođen na 6, odnosno 7 sati.

U kliničkim ispitivanjima, djelotvornost i sigurnost primjene Rydapta istražene su nakon primjene uz lagani obrok. Nakon peroralne primjene jednokratne doze midostaurina od 100 mg nakon obroka u bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om, AUC_{inf}, C_{max}, odnosno T_{max}, za midostaurin iznosili su 49 600 ng*h/ml, 2940 ng/ml, odnosno 3 h. Za CGP52421, AUC_{0-12h}, odnosno C_{max}, iznosili su 2770 ng*h/ml, odnosno 299 ng/ml. AUC_{0-12h}, odnosno C_{max}, za CGP62221 iznosili su 8700 ng*h/ml, odnosno 931 ng/ml. Nakon višestrukih peroralnih doza midostaurina od 100 mg dvaput na dan, $C_{min,ss}$ midostaurina u plazmi u bolesnika s AML-om, odnosno s ASM-om, SM-AHN-om, MCL-om bio je 919, odnosno 1060 ng/ml. $C_{min, ss}$ za CGP62221 u populaciji s AML-om, odnosno s ASM-om, SM-AHN-om, MCL-om iznosio je 1610 ng/ml, odnosno 2020 ng/ml. $C_{min,ss}$ za CGP52421 u populaciji s AML-om, odnosno s ASM-om, SM-AHN-om, MCL-om iznosio je 8630 ng/ml, odnosno 2860 ng/ml.

Distribucija

Midostaurin ima distribuciju u tkivu geometrijske srednje vrijednosti od 95,2 l (Vz/F). Midostaurin i njegovi metaboliti distribuiraju se najvećim dijelom u plazmu, a ne u crvene krvne stanice. *In vitro* podaci pokazali su da je midostaurin više od 98% vezan za proteine u plazmi, kao što je albumin, α1-kiseli glikoprotein (AGP) i lipoprotein.

Biotransformacija

Midostaurin se metabolizira putem CYP3A4 i to uglavnom oksidativnim putevima. Glavne komponente u plazmi uključivale su midostaurin i dva glavna aktivna metabolita, CGP62221 (putem O-demetilacije) odnosno CGP52421 (putem hidroksilacije), koji su odgovorni za 27,7±2,7% odnosno 38,0±6,6% ukupne izloženosti u plazmi 96 sati nakon jednokratne doze midostaurina od 50 mg.

Eliminacija

Medijani terminalnih poluvijekova midostaurina, CGP62221 i CGP52421 u plazmi redom su otprilike 20,9, 32,3 i 471 sat. Srednja vrijednost prividnog klirensa iz plazme (CL/F) bila je 2,4-3,1 l/h u zdravih ispitanika. U bolesnika s AML-om, odnosno ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om, populacijske farmakokinetičke procjene za klirens midostaurina u stanju dinamičke ravnoteže bile su 5,9 l/h, odnosno 4,4 l/h. Rezultati ispitivanja masene ravnoteže u ljudi ukazali su na to da je glavni način izlučivanja putem fecesa (78% doze), te većinom u obliku metabolita (73% doze), dok nepromijenjeni midostaurin predstavlja 3% doze. Samo 4% doze izlučuje se urinom.

Linearnost/nelinearnost

Općenito, midostaurin i njegovi metaboliti nisu pokazali veća odstupanja od proporcionalnosti s dozom nakon jednokratne doze u rasponu od 25 mg do 100 mg. Međutim, nakon višestrukih doza unutar raspona doze od 50 mg do 225 mg na dan došlo je do povećanja izloženosti koje je manje od proporcionalnog s dozom.

Nakon višestrukih peroralnih doza midostaurin je pokazao o vremenu ovisnu farmakokinetiku s početnim povišenjem koncentracija u plazmi tijekom prvog tjedna (vršni C_{min}), nakon čega je uslijedio pad s vremenom do stanja dinamičke ravnoteže nakon otprilike 28 dana (smanjenje od 2,5 puta). Iako točan mehanizam opadanja koncentracije midostaurina nije jasan, vjerojatno je da je povezan s auto-indukcijskim svojstvima midostaurina i njegova dva aktivna metabolita CGP52421 i CGP62221 na CYP3A4. Farmakokinetika metabolita CGP62221 pokazala je sličan trend. Međutim, koncentracije CGP52421 povećale su se do 2,5 puta za ASM, SM-AHN i MCL i do 9 puta za AML, u usporedbi s midostaurinom nakon mjesec dana liječenja.

In vitro procjena potencijala interakcije između lijekova
Na temelju *in vitro* podataka, midostaurin i njegovi aktivni metaboliti, CGP52421 i CGP62221, smatraju se inhibitorima CYP1A2 i CYP2E1 te induktorima CYP2B6 (indukcija posredovana CAR-om) i CYP1A2 (indukcija posredovana AhR-om).

In vitro eksperimenti pokazali su da midostaurin, CGP52421 i CPG62221 potencijalno mogu inhibirati BCRP i BSEP. Simulacije korištenjem fiziološki utemeljenih farmakokinetičkih (PBPK) modela predvidjele su da midostaurin primijenjen u dozi od 50 mg ili 100 mg dvaput na dan u stanju dinamičke ravnoteže vjerojatno neće uzrokovati klinički relevantnu inhibiciju OATP1B.

Posebne populacije

Stariji bolesnici
Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza nije bio uočen nikakav značajan utjecaj dobi na farmakokinetiku midostaurina i njegova dva aktivna metabolita u bolesnika u dobi od 65 do 85 godina. U odraslih bolesnika s ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om ili AML-om nije potrebna prilagodba doze na temelju dobi.

Pedijatrijski bolesnici
Rydapt se ne preporučuje za upotrebu u djece i adolescenata (vidjeti dio 4.2). Farmakokinetika midostaurina u pedijatrijskih bolesnika istraživala se u ispitivanju faze I u kojem se ispitivalo povišenje doze u monoterapiji kod 22 bolesnika (12 u dobi od 0 do 2 godine i 10 u dobi od 10 do 17 godina) s AML-om ili ALL-om s preustrojem MLL-a koristeći pristup populacijske farmakokinetike. Farmakokinetika midostaurina bila je manje nego proporcionalna dozi uz doze od

30 mg/m^2 i 60 mg/m^2 nakon jednokratne i nakon višestrukih doza. Zbog ograničenih farmakokinetičkih podataka u pedijatrijskih bolesnika, nije moguće napraviti usporedbu s farmakokinetikom midostaurina u odraslih.

Spol
Na temelju analiza populacijskog farmakokinetičkog modela za učinak spola na klirens midostaurina i njegovih aktivnih metabolita, nije bilo statistički značajnog nalaza, a predviđene promjene u izloženosti (< 20%) nisu se smatrale klinički značajnima. Nije potrebna prilagodba doze midostaurina na temelju spola.

Rasa/etnička pripadnost
Nema razlika o farmakokinetičkom profilu između ispitanika bijele i crne rase. Na temelju ispitivanja faze I u zdravih japanskih dobrovoljaca, farmakokinetički profili midostaurina i njegovih metabolita (CGP62221 i CGP52421) slični su u usporedbi s onima opaženima u drugim farmakokinetičkim ispitivanjima provedenim na ispitanicima bijele i crne rase. Nije potrebna prilagodba doze midostaurina na temelju etničke pripadnosti.

Oštećenje funkcije jetre
Posebnim ispitivanjem za procjenu utjecaja oštećenja funkcije jetre procjenjivala se sistemska izloženost midostaurinu nakon peroralne primjene 50 mg dvaput na dan tijekom 6 dana i jednostruke doze od 50 mg 7. dan u ispitanika s početnim blagim odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, odnosno B) i nakon primjene jednostruke doze od 50 mg u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Maksimalna koncentracija midostaurina ostvarena je između 2 i 3 sata nakon primjene jednokratne doze ili ponovljenih doza za sve skupine. Prvog dana AUC_{0-12} je bio 8130 ng*h/ml, a C_{max} 1206 ng/ml za zdrave ispitanike. AUC_{0-12} se smanjio za 39%, odnosno 36%, u ispitanika s blagim, odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Sedmog dana je $AUC_{Cnajniži}$ (izloženost ispod krivulje $C_{najniži}$ od 1. do 7. dana) bio 5410 ng*h/ml u zdravih ispitanika te se smanjio za 35%, odnosno 20% u ispitanika s blagim, odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre. AUC_{tau} se smanjio za 28% odnosno za 20% 7. dana.

Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije jetre imali su nižu geometrijsku srednju vrijednost C_{max} i AUC_{inf} midostaurina u usporedbi s kontrolnom skupinom (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng.h/ml). Vrijednosti C_{max} i AUC_{inf} midostaurina snizile su se u prosjeku za 78% odnosno 59% u ispitanika s teškim oštećenjem funkcije jetre.

Naposljetku, dugoročni podaci o bolesnicima analizirani su pristupom populacijske farmakokinetike. U bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije utvrđen nikakav utjecaj oštećenja funkcije jetre u populaciji s ASM-om, SM-AHN-om, MCL-om i AML-om.

Ukupno gledajući nije bilo povećanja izloženosti (AUC) midostaurinu u plazmi i njegovim metabolitima (CGP62221 i CGP52421) u ispitanika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre. Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre na početku. Izloženost midostaurinu i njegovom aktivnom metabolitu CGP62221 značajno je niža u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nego u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2). Međutim, nema dovoljno podataka o djelotvornosti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre koji bi ukazali na to da je potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije bubrega
Eliminacija putem bubrega manje je važan put eliminacije midostaurina. Nije provedeno nijedno posebno ispitivanje midostaurina kod oštećenja funkcije bubrega. Populacijske farmakokinetičke analize provedene su koristeći podatke iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s AML-om (n=180) i ASM-om, SM-AHN-om i MCL-om (n=141). Od 321 uključenog bolesnika, 177 bolesnika pokazalo je već postojeće blago (n=113), umjereno (n=60) ili teško (n=4) oštećenje funkcije bubrega (15 ml/min ≤ klirens kreatinina [CrCL] < 90 ml/min). 144 bolesnika imalo je normalnu bubrežnu funkciju (CrCL > 90 ml/min) na početku. Na temelju populacijskih farmakokinetičkih analiza, oštećenje funkcije

bubrega nije značajno utjecalo na klirens midostaurina, pa stoga nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Zbog toksičnosti koja ograničava doziranje, kod životinja nisu mogle biti dosegnute kliničke terapijske razine izloženosti. Svi rezultati ispitivanja na životinjama opisani u nastavku opaženi su kod značajno manje izloženosti midostaurinu od terapijskih razina.

Sigurnosna farmakologija i toksičnost jednokratne/ponovljenih doza

Ispitivanja sigurnosne farmakologije ukazuju na to kako je malo vjerojatno da midostaurin ometa vitalne funkcije središnjeg živčanog sustava. *In vitro* midostaurin nije inhibirao aktivnost hERG kanala do granice topivosti od 12 µM. Dva glavna metabolita u ljudi GGP52421 i CGP62221 (također ispitivana na granici topljivosti) inhibirala su hERG struju s umjerenim sigurnosnim marginama. U ispitivanjima na psima s ponovljenim dozama, opaženo je smanjenje srčane frekvencije, produljenje P-Q intervala i sporadična pojava atrioventrikularnih blokova u pojedinih životinja.

U ispitivanjima ponovljenih doza, ciljani organi za toksičnost bili su probavni sustav (emeza kod pasa i majmuna, proljev i promjena sluznica), testisi (smanjena spermatogeneza), koštana srž (hipocelularnost) i limfoidni organi (deplecija/atrofija). Učinak na koštanu srž i limfoidne organe bio je popraćen hematološkim promjenama, tj. sniženim bijelim krvnim stanicama, limfocitima i eritrocitnim parametrima. Povišenje jetrenih enzima (ALT i AST) dosljedno se uočavalo u štakora te u pasa i majmuna u dugoročnim ispitivanjima koja su trajala ≥ 3 mjeseca, bez histopatoloških korelata.

Reproduktivna toksičnost

U jednom ispitivanju plodnosti na štakorima, midostaurin je bio povezan sa smanjenom plodnošću, degeneracijom i atrofijom testisa, smanjenjem motiliteta spermija, oligospermijom i aspermijom, povećanom resorpcijom, smanjenom stopom trudnoća, broja implantacija i živih embrija.

U ispitivanjima embriofetalnog razvoja provedenima na štakorima i kunićima, opaženi su povećan broj kasnih resorpcija, smanjenje fetalne težine i smanjenje osifikacije skeleta.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja, primijećene su maternalna distocija i smanjena veličina okota, niže tjelesne težine mladunčadi, ubrzano potpuno otvaranje očiju i odgođeni razvoj odgovora na iznenadni zvuk.

Ispitivanja na mladim životinjama

U ispitivanju toksičnosti na mladim štakorima, midostaurin se primjenjivao od 7. do 70. dana nakon poroda. Bili su opaženi smanjenje tjelesne težine, krvarenje i infiltracija miješanih stanica u pluća te eritrocitoza/eritrofagocitoza u mezenterijskim limfnim čvorovima. Nije bilo učinaka na fizički razvoj, senzornu funkciju ili bihevioralnu funkciju. Indeks parenja, indeks plodnosti i stope začeća bile su smanjene pri 0, 5 i 15 mg/kg/dan, ali ne pri 2 mg/kg/dan.

Genotoksičnost

In vitro i *in vivo* ispitivanja genotoksičnosti koja su obuhvaćala značajne mjere ishoda genotoksičnosti nisu pokazala nikakve dokaze mutagene ili klastogene aktivnosti. Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

ERA ispitivanja pokazala su da midostaurin ima potencijal da bude perzistentan, bioakumulativan i toksičan za okoliš.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

makrogolglicerolhidroksistearat
makrogol
etanol, bezvodni
monogliceridi, digliceridi i trigliceridi kukuruznog ulja
sav-*rac*-alfa-tokoferol

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)
pročišćena voda

Tinta za označavanje

boja karmin (E120)
hipromeloza
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PA/Al/PVC/Al blisteri. Jedan blister sadrži 4 meke kapsule.

Pakiranja koja sadrže 56 (2 pakiranja po 28) ili 112 (4 pakiranja po 28) mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1218/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. rujna 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 30. svibnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove http://www.ema.europa.eu

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJE SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rydapt 25 mg meke kapsule
midostaurin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 25 mg midostaurina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat i bezvodni etanol. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula

56 (2 pakiranja po 28) kapsula
112 (4 pakiranja po 28) kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1218/001 112 (4 pakiranja po 28) kapsula
EU/1/17/1218/002 56 (2 pakiranja po 28) kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rydapt 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Rydapt 25 mg meke kapsule
midostaurin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 25 mg midostaurina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglicerolhidroksistearat i bezvodni etanol. Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula

28 kapsula. Ne prodaje se odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/17/1218/001 112 (4 pakiranja po 28) kapsula
EU/1/17/1218/002 56 (2 pakiranja po 28) kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Rydapt 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Rydapt 25 mg kapsule
midostaurin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Rydapt 25 mg meke kapsule
midostaurin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rydapt i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rydapt
3. Kako uzimati Rydapt
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rydapt
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rydapt i za što se koristi

Što je Rydapt
Rydapt sadrži djelatnu tvar midostaurin. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitorima protein kinaze.

Za što se koristi Rydapt
Rydapt se koristi za liječenje akutne mijeloične leukemije (AML) u odraslih koji imaju defekt na genu koji se zove *FLT3*. Akutna mijeloična leukemija oblik je raka određenih bijelih krvnih stanica (zvanih „mijeloične“ stanice) kod kojeg tijelo prekomjerno proizvodi poremećenu vrstu tih stanica.

Rydapt se također koristi u odraslih za liječenje agresivne sistemske mastocitoze (ASM), sistemske mastocitoze s povezanom hematološkom neoplazmom (engl. *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*, SM-AHN) ili mastocitne leukemije (MCL). To su poremećaji kod kojih tijelo proizvodi previše mastocita, vrste bijelih krvnih stanica. Simptomi nastaju kada previše mastocita uđe u organe kao što su jetra, koštana srž ili slezena, te otpuštaju u krv tvari poput histamina.

Kako Rydapt djeluje
Midostaurin blokira djelovanje nekih enzima (kinaza) u poremećenim stanicama i zaustavlja njihovu diobu i rast.

Na početku liječenja kod AML-a, Rydapt se uvijek koristi zajedno s kemoterapijom (lijekovima za liječenje raka).

Ako imate pitanja o tome kako Rydapt djeluje ili zašto Vam je taj lijek propisan, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Rydapt

Slijedite pažljivo upute liječnika. One se mogu razlikovati od općih informacija u ovoj uputi.

Nemojte uzimati Rydapt
- ako ste alergični na midostaurin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični, upitajte svog liječnika za savjet.
- ako već uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
  - lijekove koji se koriste za liječenje tuberkuloze, kao što je rifampicin;
  - lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije, kao što je karbamazepin ili fenitoin;
  - enzalutamid, lijek koji se koristi za liječenje raka prostate;
  - gospinu travu (poznata i pod imenom *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.

  Ovi se lijekovi moraju izbjegavati tijekom liječenja Rydaptom. Obratite se svom liječniku ako Vam je rečeno da morate početi uzimati neki od njih tijekom liječenja Rydaptom.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Rydapt:
- ako imate bilo kakve infekcije.
- ako imate srčani poremećaj.
- ako imate probleme s plućima ili probleme s disanjem.
- ako imate problema s bubrezima.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koji od ovih simptoma tijekom liječenja Rydaptom:
- ako imate vrućicu, grlobolju ili čireve (ulceracije) u ustima, zato što oni mogu ukazivati na to da Vam je broj bijelih krvnih stanica nizak.
- ako imate nove ili pogoršane simptome kao što su vrućica, kašalj sa sluzi ili bez nje, bol u grudima, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka, zato što bi to mogli biti znakovi problema s plućima.
- ako imate ili osjetite bol ili nelagodu u grudima, ošamućenost, nesvjesticu, omaglicu, plavičastu boju usana, šaka ili stopala, nedostatak zraka ili oticanje donjih udova (edem) ili kože, zato što bi to mogli biti znakovi srčanih problema.

Liječnik će možda morati prilagoditi, privremeno ili trajno prekinuti Vaše liječenje Rydaptom.

<u>Praćenje tijekom liječenja Rydaptom</u>
Liječnik će provoditi redovite krvne pretrage tijekom liječenja Rydaptom kako bi pratio količinu krvnih stanica (bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita) i elektrolita (npr. kalcija, kalija, magnezija) u Vašem tijelu. Redovito će Vam se kontrolirati i funkcija pluća i srca.

Djeca i adolescenti
Rydapt se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji također primaju drugu kemoterapiju, jer može izazvati znatno smanjenje broja određenih vrsta krvnih stanica.

Drugi lijekovi i Rydapt
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Razlog tome je što Rydapt može utjecati na način na koji neki lijekovi djeluju. Neki drugi lijekovi također mogu utjecati na to kako Rydapt djeluje.

Sljedeće lijekove morate izbjegavati tijekom liječenja Rydaptom:
- lijekove koji se koriste za liječenje tuberkuloze, kao što je rifampicin;
- lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije, kao što je karbamazepin ili fenitoin;
- enzalutamid, lijek koji se koristi za liječenje raka prostate;
- gospinu travu (poznata i pod imenom *Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje depresije.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:
- neke lijekove koji se koriste za liječenje infekcija, kao što je ketokonazol ili klaritromicin;
- neke lijekove koji se koriste za liječenje HIV-a, kao što je ritonavir ili efavirenz;
- neke lijekove koji se koriste za liječenje depresije, kao što je nefazodon ili bupropion;
- neke lijekove koji se koriste za kontroliranje razina masnoća u Vašoj krvi, kao što je atorvastatin ili rosuvastatin;
- tizanidin, lijek koji se koristi za opuštanje mišića;
- klorzoksazon, lijek koji se koristi za liječenje nelagode koju uzrokuju grčevi mišića.

Ako uzimate bilo koji od ovih lijekova, liječnik će Vam možda propisati drugi lijek tijekom liječenja Rydaptom.

Također trebate obavijestiti svog liječnika ako već uzimate Rydapt, a bude Vam propisan novi lijek kojeg niste ranije uzimali za vrijeme liječenja Rydaptom.

Upitajte svog liječnika ili ljekarnika ako niste sigurni je li Vaš lijek jedan od prethodno navedenih lijekova.

Trudnoća i dojenje
Rydapt može naškoditi nerođenom djetetu i ne preporučuje se tijekom trudnoće. Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Rydapt može naškoditi Vašem djetetu. Ne smijete dojiti tijekom liječenja Rydaptom te najmanje 4 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Kontracepcija kod žena
Ako zatrudnite dok uzimate Rydapt, to bi moglo naškoditi Vašem djetetu. Liječnik će Vas zamoliti da napravite test na trudnoću prije nego počnete liječenje Rydaptom kako biste bili sigurni da niste trudni. Morate koristiti učinkovitu metodu kontracepcije dok uzimate Rydapt te još najmanje 4 mjeseca nakon što ga prestanete uzimati. Liječnik će razgovarati s Vama o najprikladnijoj metodi kontracepcije za Vas.

Ako zatrudnite ili mislite da ste trudni, odmah obavijestite svog liječnika.

Plodnost
Rydapt može smanjiti plodnost u muškaraca i žena. Trebate razgovarati o tome sa svojim liječnikom prije nego započnete liječenje.

Upravljanje vozilima i strojevima
Budite posebno oprezni kad upravljate vozilima i strojevima budući da možete osjetiti omaglicu i vrtoglavicu dok uzimate Rydapt.

Rydapt sadrži bezvodni etanol (alkohol)
Ovaj lijek sadrži 666 mg alkohola (etanola) u jednoj dozi od 200 mg (najveća dnevna doza), što odgovara 14 vol. % bezvodnog etanola. Količina alkohola u dozi od 200 mg ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u 17 ml piva ili 7 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak. Alkohol može biti štetan ako imate probleme povezane s alkoholom, epilepsiju ili probleme s jetrom te ako ste trudni ili dojite.

Rydapt sadrži makrogolglicerolhidroksistearat (ricinusovo ulje)
Ovaj lijek sadrži makrogolglicerolhidroksistearat, koji može uzrokovati nelagodu u želucu i proljev.

3. Kako uzimati Rydapt

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte premašiti dozu koju Vam je propisao liječnik.

Koliko Rydapta uzimati
Liječnik će Vam reći koliko točno kapsula trebate uzeti.
- *Bolesnici s AML-om*
  Uobičajena dnevna doza je 50 mg (2 kapsule) dvaput na dan.
- *Bolesnici s AMS-om, SM-AHN-om ili MCL-om*
  Uobičajena dnevna doza je 100 mg (4 kapsule) dvaput na dan.

Ovisno o Vašem odgovoru na Rydapt, liječnik Vam može sniziti dozu ili privremeno prekinuti liječenje.

Uzimanje ovog lijeka
- Uzimanje Rydapta u isto vrijeme svakoga dana pomoći će Vam da se sjetite uzeti lijek.
- Uzimajte Rydapt dvaput na dan u razmacima od otprilike 12 sati (na primjer, uz doručak i uz večernji obrok).
- Uzimajte Rydapt uz obrok.
- Progutajte cijele kapsule s čašom vode. Nemojte ih otvarati, drobiti ili žvakati kako biste osigurali pravilno doziranje i izbjegli neugodan okus sadržaja kapsule.
- Za bolesnike s AML-om, Rydapt se uzima s lijekovima za kemoterapiju. Vrlo je važno da slijedite preporuke svoga liječnika.
- Ako povratite nakon što ste progutali kapsule, nemojte uzimati još kapsula do svoje sljedeće doze prema rasporedu.

Koliko dugo uzimati Rydapt
- Nastavite uzimati Rydapt dokle god Vam tako kaže liječnik. Liječnik će redovito pratiti Vaše stanje kako bi provjerio ima li liječenje željeni učinak.
- Ako se liječite zbog AML-a, nakon što završite uzimanje Rydapta s lijekovima za kemoterapiju, primat ćete samo Rydapt u trajanju do 12 mjeseci.
- Ako se liječite zbog ASM-a, SM-AHN-a ili MCL-a, primat ćete Rydapt kao dugoročnu terapiju koja bi mogla trajati mjesecima ili godinama.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome koliko dugo uzimati Rydapt, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Ako uzmete više Rydapta nego što ste trebali
Ako uzmete više kapsula nego što ste trebali ili netko drugi uzme Vaš lijek, obratite se liječniku ili odmah otiđite u bolnicu, uzevši pakiranje sa sobom, jer će možda biti potrebno medicinsko liječenje.

Ako ste zaboravili uzeti Rydapt
Ako zaboravite uzeti Rydapt, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Umjesto toga, pričekajte dok ne bude vrijeme za sljedeću dozu.

Ako prestanete uzimati Rydapt
Prekidanje liječenja Rydaptom može uzrokovati pogoršanje Vašeg stanja. Nemojte prestati uzimati svoj lijek, osim ako Vam liječnik ne kaže da to učinite.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati Rydapt i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo što od sljedećeg, budući da bi to mogli biti znakovi alergijske reakcije:
- poteškoće s disanjem ili gutanjem
- omaglica
- oticanje lica, usnica, jezika ili grla
- jaki svrbež kože, s crvenim osipom ili izdignutim kvržicama.

Neke nuspojave u oboljelih od AML-a mogu biti ozbiljne.
Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- slabost, spontano krvarenje ili stvaranje modrica, učestale infekcije sa znakovima kao što su vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi (ulceracije) u ustima (znakovi niske razine krvnih stanica).
- vrućica, produktivan ili suhi kašalj, bol u prsnom košu, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka (znakovi neinfektivne intersticijske bolesti pluća ili pneumonitisa).
- izraziti nedostatak zraka, otežano ili neuobičajeno brzo disanje, omaglica, ošamućenost, smetenost i vrlo izraženi umor (znakovi sindroma akutnog respiratornog distresa).
- infekcije, vrućica, niski krvni tlak, smanjeno mokrenje, ubrzani puls, ubrzano disanje (znakovi sepse ili neutropenijske sepse).

Druge moguće nuspojave u oboljelih od AML-a
Ostale nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako bilo koja od tih nuspojava postane teška, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Većina nuspojava blaga je do umjerena i općenito će nestati nakon nekoliko tjedana liječenja.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcija na mjestu uvođenja katetera
- crvene ili ljubičaste, sitne plosnate točkice ispod kože (petehije)
- problemi s usnivanjem (nesanica)
- glavobolja
- nedostatak zraka, otežano disanje (dispneja)
- odstupanja u rezultatima elektrokardiograma koja Vašem liječniku mogu ukazivati da imate poremećaj električne aktivnosti srca, što se naziva produljenje QT intervala
- omaglica, ošamućenost (niski krvni tlak)
- krvarenja iz nosa
- bol u grlu (laringealna bol)
- ranice u ustima (stomatitis)
- mučnina, povraćanje
- bol u gornjem dijelu trbuha
- hemoroidi (šuljevi)
- prekomjerno znojenje
- kožni osip uz perutanje ili ljuštenje (eksfolijativni dermatitis)
- bol u leđima
- bol u zglobovima (artralgija)
- vrućica
- žeđ, povećana proizvodnja mokraće, tamna mokraća, suha zacrvenjena koža (znakovi visokih razina šećera u krvi, što se naziva hiperglikemijom)
- slabost mišića, omamljenost, smetenost, konvulzije, smanjena svijest (znakovi visokih razina natrija u krvi, što se naziva hipernatrijemijom)
- slabost mišića, grčevi mišića, poremećeni srčani ritam (znakovi niskih razina kalija u krvi, što se naziva hipokalijemija)

- stvaranje modrica i krvarenje (poremećeno zgrušavanje krvi)
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga koje Vašem liječniku mogu ukazivati na to koliko dobro funkcioniraju određeni dijelovi Vašeg tijela: visoke razine alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST) (ukazuju na funkciju jetre)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- mučnina, povraćanje, zatvor, bol u želucu, učestalo mokrenje, žeđ, slabost i trzanje mišića (znakovi visokih razina kalcija u krvi, što se naziva hiperkalcijemija)
- nesvjestica
- nevoljno drhtanje tijela
- glavobolja, omaglica (visoki krvni tlak)
- ubrzani otkucaji srca (sinusna tahikardija)
- nakupljanje tekućine oko srca, koje, ako je izraženo, može smanjiti sposobnost srca da pumpa krv (perikardijalni izljev)
- nakupljanje tekućine u plućima/prsnoj šupljini koje, ako je vrlo izraženo, može dovesti do nedostatka zraka (pleuralni izljev)
- grlobolja i curenje nosa
- oticanje kapaka
- nelagoda u anusu i rektumu
- bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, zatvor (nelagoda u trbuhu)
- suha koža
- bol u oku, zamagljeni vid, nepodnošenje svjetlosti (keratitis)
- bol u vratu
- bol u kostima
- bol u udovima
- povećana tjelesna težina
- zgrušana krv u kateteru
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga koje Vašem liječniku mogu ukazivati na to koliko dobro funkcioniraju određeni dijelovi Vašeg tijela: visoke razine urične kiseline

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)
- izdignute, bolne, crvene do tamno crvenoljubičaste mrlje na koži ili rane koje se uglavnom pojavljuju na rukama, nogama, licu i vratu, praćene vrućicom (znakovi akutne febrilne neutrofilne dermatoze)

Neke nuspojave u oboljelih od ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a mogu biti ozbiljne.
Odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo što od sljedećeg:
- slabost, spontano krvarenje ili stvaranje modrica, učestale infekcije sa znakovima kao što su vrućica, zimica, grlobolja ili čirevi (ulceracije) u ustima (znakovi niske razine krvnih stanica).
- vrućica, kašalj, otežano ili bolno disanje, piskanje pri disanju, bol u prsima pri disanju (znakovi upale pluća).
- vrućica, produktivan ili suhi kašalj, bol u prsnom košu, poteškoće s disanjem ili nedostatak zraka (znakovi neinfektivne intersticijske bolesti pluća ili pneumonitisa).
- infekcije, vrućica, omaglica, ošamućenost, smanjeno mokrenje, ubrzan puls, ubrzano disanje (znakovi sepse ili neutropenijske sepse).
- povraćanje krvi, crna ili krvava stolica (znakovi krvarenja u probavnom sustavu).

Druge moguće nuspojave u oboljelih od ASM-a, SM-AHN-a i MCL-a
Ostale nuspojave uključuju one navedene u nastavku. Ako bilo koja od tih nuspojava postane teška, obratite se liječniku ili ljekarniku.

Većina nuspojava blaga je do umjerena i općenito će nestati nakon nekoliko tjedana liječenja.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- infekcija mokraćnog sustava
- infekcija gornjeg dijela dišnog sustava
- glavobolja
- omaglica
- nedostatak zraka, otežano disanje (dispneja)
- kašalj
- nakupljanje tekućine u plućima/prsnoj šupljini koje, ako je vrlo izraženo, može dovesti do nedostatka zraka (pleuralni izljev)
- odstupanja u rezultatima elektrokardiograma koja Vašem liječniku mogu ukazivati da imate poremećaj električne aktivnosti srca, što se naziva produljenje QT intervala
- krvarenja iz nosa
- mučnina, povraćanje
- proljev
- zatvor
- oticanje udova (listova, gležnjeva)
- osjećaj izrazitog umora
- vrućica
- žeđ, povećana proizvodnja mokraće, tamna mokraća, suha zacrvenjena koža (znakovi visokih razina šećera u krvi, što se naziva hiperglikemijom)
- žutilo kože i očiju (znakovi povišene razine bilirubina u krvi)
- odstupanja u rezultatima krvnih pretraga koje ukazuju na moguće probleme s gušteračom (visoke razine lipaze ili amilaze) i jetrom (visoke razine alanin aminotransferaze (ALT) ili aspartat aminotransferaze (AST))

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- nevoljno drhtanje tijela
- kašalj sa sluzi, bol u prsnom košu, vrućica (bronhitis)
- mjehurići i ranice u ustima zbog virusne infekcije (oralni herpes)
- bolno i često mokrenje (cistitis)
- osjećaj pritiska ili boli u obrazima i čelu (sinusitis)
- crven, natekao bolni osip na bilo kojem dijelu kože (erizipel)
- herpes zoster
- poremećaj pažnje
- omaglica s osjećajem vrtnje (vrtoglavica)
- stvaranje modrica (hematom)
- nelagoda u želucu, probavne tegobe
- osjećaj slabosti (astenija)
- zimica
- generalizirano oticanje (edem)
- povećana tjelesna težina
- kontuzije (modrice)
- padovi
- omaglica, ošamućenost (nizak krvni tlak)
- grlobolja
- brzi porast tjelesne težine

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rydapt

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i foliji blistera iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakvo oštećenje pakiranja ili ako ima znakova neovlaštenog otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rydapt sadrži
- Djelatna tvar je midostaurin. Jedna meka kapsula sadrži 25 mg midostaurina.
- Drugi sastojci su: makrogolglicerolhidroksistearat (pogledajte „Rydapt sadrži makrogolglicerolhidroksistearat (ricinusovo ulje)" u dijelu 2), želatina, makrogol, glicerol, bezvodni etanol (pogledajte „Rydapt sadrži bezvodni etanol (alkohol)" u dijelu 2), monogliceridi, digliceridi i trigliceridi kukuruznog ulja, titanijev dioksid (E171), sav-*rac*-alfa-tokoferol, željezov oksid žuti (E172), željezov oksid crveni (E172), boja karmin (E120), hipromeloza, propilenglikol, pročišćena voda.

Kako Rydapt izgleda i sadržaj pakiranja
Rydapt 25 mg meke kapsule (kapsule) su blijedo narančaste, duguljaste kapsule s crvenom utisnutom oznakom „PKC NVR".

Kapsule se nalaze u blisterima i dostupne su u pakiranjima koja sadrže 56 kapsula (2 pakiranja po 28 kapsula) ili 112 kapsula (4 pakiranja po 28 kapsula). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irska

Proizvođač
Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Španjolska

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: http://www.ema.europa.eu