

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rydapt 25 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 25 mg мидостаурин (midostaurin).

Помощни вещества с известно действие

Всяка мека капсула съдържа приблизително 83 mg безводен етанол и 415 mg макроглицеролов хидроксистеарат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула (капсула)

Бледооранжева, продълговата капсула, с отпечатано с червено „PKC NVR“. Размерите на капсулата са приблизително 25,4 x 9,2 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rydapt е показан:

- в комбинация със стандартна индукция с даунорубицин и цитарабин и консолидираща химиотерапия с висока доза цитарабин, и при пациентите с пълен отговор, последвани от поддържаща терапия само с Rydapt, при възрастни пациенти с новодиагностицирана остра миелоидна левкемия (ОМЛ), които са положителни за FLT3 мутация (вж. точка 4.2);
- като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с агресивна системна мастоцитоза (АСМ), системна мастоцитоза, асоциирана с хематологична неоплазма (СМ-АХН), или мастоцитна левкемия (MCL).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Rydapt трябва да бъде започнато от лекар с опит в прилагането на противораково лечение.

Преди да започнат приема на мидостаурин пациентите с ОМЛ трябва да имат потвърдена FLT3 мутация (вътрешна тандемна дупликация [internal tandem duplication - ITD] или в домейна на тирозинкиназата [tyrosine kinase domain - TKD]) с помощта на валидиран тест.

Дозировка

Rydapt трябва да се приема перорално два пъти дневно, приблизително на 12-часови интервали. Капсулите трябва да се приемат с храна (вж. точки 4.5 и 5.2).

Профилактичното прилагане на антиеметици трябва да е съгласно локалната медицинска практика и в зависимост от поносимостта на пациента.

Остра миелоидна левкемия (ОМЛ)

Препоръчителната доза на Rydapt е 50 mg перорално два пъти дневно.

Rydapt се прилага на 8-21 ден от циклите на индукционна и консолидираща терапия, след което при пациентите с пълен отговор, всеки ден като единствено средство за поддържаща терапия до възникване на рецидив в продължение на до 12 цикъла по 28 дни всеки (вж. точка 4.1). При пациентите, при които се осъществява трансплантация на хематопоеични стволови клетки (ТСК), приемът на Rydapt трябва да се преустанови 48 часа преди кондициониращия режим за ТСК.

Промяна на дозата при ОМЛ

Препоръките за промяна на дозата на Rydapt при пациенти с ОМЛ са предоставени в Таблица 1.

Таблица 1 Препоръки за прекъсване, намаляване на дозата и спиране на Rydapt при пациенти с ОМЛ

Фаза	Критерии	Доза на Rydapt
Индукция, консолидация и поддържаща фаза	Белодробен инфилтрат Степен 3/4	Прекъснете приема на Rydapt през останалата част от цикъла. Подновете приема на Rydapt със същата доза, когато инфилтратът претърпи обратно развитие до Степен ≤ 1 .
	Друга нехематологична токсичност Степен 3/4	Прекъснете приема на Rydapt докато токсичността, за която се смята, че е най-малкото възможно свързана с Rydapt, претърпи обратно развитие до Степен ≤ 2 , след това подновете приема на Rydapt.
	QTc интервал >470 msec и ≤ 500 msec	Намалете приема на Rydapt на 50 mg веднъж дневно за останалата част от цикъла. При следващия цикъл подновете приема на Rydapt с първоначалната доза, при условие че в началото на цикъла QTc интервалът е ≤ 470 msec. В противен случай продължете с Rydapt 50 mg веднъж дневно.
	QTc интервал >500 msec	Задръжете или прекъснете приема на Rydapt за останалата част от цикъла. Ако QTc се подобри до ≤ 470 msec непосредствено преди следващия цикъл, подновете приема на Rydapt с първоначалната доза. Ако QTc интервалът не се подобри до началото на следващия цикъл, не прилагайте Rydapt през този цикъл. Приемът на Rydapt може да се задържи, колкото цикли е необходимо, докато се подобри QTc.
Само поддържаща фаза	Неутропения Степен 4 (АБН $<0,5 \times 10^9/l$)	Прекъснете приема на Rydapt докато АБН стане $\geq 1,0 \times 10^9/l$, след което подновете приема с доза 50 mg два пъти дневно. Ако неутропенията (АБН $<1,0 \times 10^9/l$) продължава >2 седмици и се подозира, че е свързана с Rydapt, спрете приема на Rydapt.
	Персистираща токсичност Степен 1/2	Персистиращата токсичност Степен 1 или 2, която е неприемлива за пациентите, може да изисква прекъсване на приема в продължение на 28 дни.
АБН: абсолютен брой на неутрофилите		

АСМ, СМ-АХН и МСL

Препоръчителната начална доза на Rydapt е 100 mg перорално два пъти дневно.

Лечението трябва да продължи, докато се наблюдава клинична полза или до настъпването на неприемлива токсичност.

Промяна на дозата при АСМ, СМ-АХН и МСL

Препоръките за промяна на дозата на Rydapt при пациенти АСМ, СМ-АХН и МСL са предоставени в Таблица 2.

Таблица 2 Препоръки за прекъсване, намаляване на дозата и спиране на Rydapt при пациенти с АСМ, СМ-АХН или МСL

Критерии	Доза на Rydapt
АБН $<1,0 \times 10^9/l$, свързан с приема на Rydapt при пациенти без МСL или АБН под $0,5 \times 10^9/l$, свързан с приема на Rydapt при пациенти със стойности на АБН на изходно ниво $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Прекъснете приема на Rydapt до АБН $\geq 1,0 \times 10^9/l$, след това подновете приема на Rydapt с доза 50 mg два пъти дневно и ако се понася добре, повишете дозата на 100 mg два пъти дневно. Преустановете приема на Rydapt, ако ниският АБН се задържи >21 дни и ако се подозира, че е свързан с приема на Rydapt.
Брой на тромбоцитите под $50 \times 10^9/l$, свързан с приема на Rydapt при пациенти без МСL или брой на тромбоцитите под $25 \times 10^9/l$, свързан с приема на Rydapt при пациенти с брой на тромбоцитите на изходно ниво $25-75 \times 10^9/l$	Прекъснете приема на Rydapt докато броят на тромбоцитите стане повече или равен на $50 \times 10^9/l$, след това подновете приема на Rydapt с доза 50 mg два пъти дневно и ако се понася добре, повишете дозата на 100 mg два пъти дневно. Преустановете приема на Rydapt, ако ниският брой на тромбоцитите се задържи >21 дни и ако се подозира, че е свързан с приема на Rydapt.
Хемоглобин под 8 g/dl, свързан с приема на Rydapt при пациенти без МСL или животозастрашаваща анемия, свързана с приема на Rydapt при пациенти със стойности на хемоглобина на изходно ниво 8-10 g/dl	Прекъснете приема на Rydapt докато хемоглобинът стане повече или равен на 8 g/dl, след това подновете приема на Rydapt с доза 50 mg два пъти дневно и ако се понася добре, повишете дозата на 100 mg два пъти дневно. Преустановете приема на Rydapt, ако ниският хемоглобин се задържи >21 дни и ако се подозира, че е свързан с приема на Rydapt.
Степен 3/4 гадене и/или повръщане, въпреки прилаганата оптимална антиеметична терапия	Прекъснете приема на Rydapt за 3 дни (6 дози), след което го подновете с доза 50 mg два пъти дневно и ако се понася добре, постепенно увеличете дозата на 100 mg два пъти дневно.

Критерии	Доза на Rydapt
Друга нехематологична токсичност Степен 3/4	Прекъснете приема на Rydapt докато събитието претърпи обратно развитие до Степен ≤ 2 , след това подновете приема на Rydapt с доза 50 mg два пъти дневно и ако се понася добре, повишете дозата на 100 mg два пъти дневно. Преустановете приема на Rydapt, ако токсичността не претърпи обратно развитие до степен ≤ 2 в рамките на 21 дни или ако тежката токсичност се появи отново при понижената доза Rydapt.
АБН: абсолютен брой на неутрофилите Тежест според Общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE): Степен 1 = леки симптоми; 2 = умерени симптоми; 3 = тежки симптоми; 4 = животозастрашаващи симптоми	

Пропуснати дози

Ако се пропусне една доза, пациентът трябва да приеме следващата доза според установената терапевтична схема.

Ако възникне повръщане, пациентът не трябва да приема допълнителна доза Rydapt, а трябва да приеме следващата доза според установената терапевтична схема.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст над 65 години (вж. точка 5.2). При пациентите на възраст ≥ 60 години Rydapt трябва да се прилага само ако пациентите са подходящи да получават интензифицирана индукционна химиотерапия, имат задоволителен функционален статус и са без значими съпътстващи заболявания.

Бъбречно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Клиничният опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е ограничен и липсват данни при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh A или B) (вж. точка 5.2). Експозицията на мидостаурин и активния му метаболит CGP62221 е значително по-ниска при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 5.2). Няма обаче достатъчно данни за ефикасност при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, за да се предполага, че е необходима корекция на дозата.

Остра промиелоцитна левкемия

Rydapt не е проучван при пациенти с остра промиелоцитна левкемия и поради тази причина употребата му не се препоръчва в тази популация от пациенти.

Педиатрична популация

Rydapt не трябва да се използва в комбинация с интензифицирани режими при деца с ОМЛ на комбинирана химиотерапия, включително антрациклини, флударабин и цитарабин, поради риск от продължително хематологично възстановяване (като продължителна тежка неутропения и тромбоцитопения) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Начин на приложение

Rydapt е за перорално приложение.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода. Не трябва да се отварят, чупят или дъвчат, за да се осигури правилно дозиране и да се избегне неприятният вкус на съдържанието на капсулата.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Съпътстващо приложение с мощни индуктори на CYP3A4, напр. рифампицин, жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), карбамазепин, ензалутамид, фенитоин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Неутропения и инфекции

Наблюдава се възникване на неутропения при пациентите, приемащи Rydapt като монотерапия и в комбинация с химиотерапия (вж. точка 4.8). В проучванията при ACM, CM-AXH и MCL тежката неутропения (АБН $<0,5 \times 10^9/l$) като цяло е била обратима при временно спиране на Rydapt до възстановяване на броя на неутрофилите и при трайно преустановяване на лечението. Броят на белите кръвни клетки (WBCs) трябва да се следи редовно, особено при започване на лечението.

При пациентите, при които се развие необяснимо тежка неутропения, лечението с Rydapt трябва да се прекъсне, докато АБН стане $\geq 1,0 \times 10^9/l$, съгласно препоръките в Таблицы 1 и 2. Rydapt трябва да се спре при пациентите с повторна или продължителна тежка неутропения, за която се подозира, че е свързана с Rydapt (вж. точка 4.2).

Всяка активна сериозна инфекция трябва да бъде под контрол преди започването на лечение с Rydapt като монотерапия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекция, включително всякакви инфекции, свързани с медицинско изделие, и при диагностициране на инфекция, трябва да се започне бързо подходящо лечение, включително, ако е необходимо да се спре приема на Rydapt.

Сърдечна дисфункция

Пациентите със симптоматична застойна сърдечна недостатъчност са изключени от клиничните проучвания. В проучванията при ACM, CM-AXH и MCL се наблюдава възникване на сърдечна дисфункция, като застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) (включително с летален изход) и преходно намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ). В рандомизираното проучване при ОМЛ не се наблюдава разлика в честотата на случаите на ЗСН между рамената на Rydapt + химиотерапия и плацебо + химиотерапия. При рисковите пациенти Rydapt трябва да се прилага с повишено внимание и пациентите да бъдат внимателно наблюдавани, като се оценява ЛКФИ при клинични показания (на изходно ниво и по време на лечението).

Наблюдава се повишена честота на удължаване на QTc интервала при пациенти, лекувани с мидостаурин (вж. точка 4.8), механистично обяснение за това наблюдение обаче не е намерено. Изисква се повишено внимание при пациентите с риск от удължаване на QTc интервала (напр. поради съвместно приеманите лекарствени продукти и/или поради електролитни нарушения). Трябва да се обмисли оценка на QT интервала чрез ЕКГ, ако Rydapt се приема едновременно с лекарствени продукти, които могат да удължат QT интервала.

Белодробна токсичност

Наблюдават се случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ) и пневмонит, понякога с летален изход, при пациенти, лекувани с Rydapt като монотерапия или в комбинация с химиотерапия. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за поява на белодробни симптоми, показващи наличие на ИББ или пневмонит и Rydapt трябва да бъде спрял при пациентите с белодробни симптоми, показващи наличие на ИББ или пневмонит без инфекциозна етиология, които са $\geq$ Степен 3 (NCI CTCAE).

Ембриофетална токсичност и кърмене

Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за плода; жените с репродуктивен потенциал трябва да бъдат посъветвани да направят тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението с Rydapt и да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с Rydapt и в продължение на поне 4 месеца след спиране на лечението.

Поради възможността Rydapt да предизвика сериозни нежелани реакции при кърмачетата, жените трябва да спрат кърменето по време на лечението с Rydapt и в продължение на поне 4 месеца след спиране на лечението (вж. точка 4.6).

Педиатрични пациенти

Rydapt не трябва да се използва в комбинация с интензифицирани режими при деца с ОМЛ на комбинирана химиотерапия, включително антрациклини, флударабин и цитарабин, поради риск от продължително хематологично възстановяване (като продължителна тежка неутропения и тромбоцитопения) (вж. точки 4.4 и 5.1).

Тежко бъбречно увреждане

Изисква се повишено внимание, когато се обмисля приложението на мидостаурин при пациенти с тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност и пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на токсичност (вж. точка 5.2).

Взаимодействия

Изисква се повишено внимание при съвместно предписване на мидостаурин с лекарствени продукти, които са силни инхибитори на CYP3A4, като например, но не само, противогъбични средства (напр. кетоконазол), определени противовирусни средства (напр. ритонавир), макролидни антибиотици (напр. кларитромицин) и нефазодон, тъй като те могат да повишат плазмената концентрация на мидостаурин, особено при започване (подновяване) на лечението с мидостаурин (вж. точка 4.5). Трябва да се имат предвид алтернативни лекарствени продукти, които не инхибират силно активността на CYP3A4. В случаите, в които не съществуват задоволителни терапевтични алтернативи, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на токсичност, свързана с мидостаурин.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа макроглицерол хидроксистеарат, който може да предизвика стомашен дискомфорт и диария.

Този лекарствен продукт съдържа 666 mg алкохол (етанол) в доза 200 mg (максимална дневна доза), което е еквивалентно на 14 об. % безводен етанол. Количеството в доза 200 mg от този лекарствен продукт е еквивалентно на 17 ml бира или 7 ml вино. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти. Алкохолът може да бъде вреден за пациенти с проблеми, свързани с алкохола, епилепсия или чернодробни проблеми, или по време на бременност, или кърмене.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Мидостаурин претърпява екстензивен чернодробен метаболизъм предимно чрез CYP3A4 ензимите, които се индуцират или инхибират от едновременния прием на редица лекарствени продукти.

Ефект на други лекарствени продукти върху Rydapt

Лекарствени продукти или вещества с известен ефект върху активността на CYP3A4 могат да повлияят плазмената концентрация на мидостаурин, а оттам и безопасността и/или ефикасността на Rydapt.

Силни индуктори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на Rydapt със силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, рифампицин, ензалутамид, фенитоин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) е противопоказано (вж. точка 4.3). Силните индуктори на CYP3A4 понижават експозицията на мидостаурин и неговите активни метаболити (CGP52421 и CGP62221). В проучване при здрави доброволци едновременното приложение на силния индуктор на CYP3A4 рифампицин (600 mg дневно) в стационарно състояние с единична доза мидостаурин 50 mg понижава C_{max} на мидостаурин средно със 73%, а AUC_{inf} съответно с 96%. При CGP62221 се наблюдава подобна тенденция. Средната AUC_{last} на CGP52421 се понижава с 60%.

Силни инхибитори на CYP3A4

Силните инхибитори на CYP3A4 могат да повишат концентрацията на мидостаурин в кръвта. В проучване при 36 здрави доброволци съпътстващото приложение на силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол в стационарно състояние с единична доза мидостаурин 50 mg води до значимо повишаване на експозицията на мидостаурин (повишаване на C_{max} 1,8 пъти и повишаване на AUC_{inf} 10 пъти) и повишаване на AUC_{inf} на CGP62221 3,5 пъти, докато C_{max} на активните метаболити (CGP62221 и CGP52421) намалява наполовина (вж. точка 5.2). Приложението на мидостаурин в стационарно състояние (50 mg два пъти дневно в продължение на 21 дни) със силния инхибитор на CYP3A4 итраконазол в стационарно състояние при група пациенти (N=7), повишава експозицията на мидостаурин в стационарно състояние (C_{min}) с 2,09 пъти. C_{min} на CGP52421 се повишава 1,3 пъти като не се наблюдава значим ефект върху експозицията на CGP62221 (вж. точка 4.4).

Ефект на Rydapt върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP ензими

При здрави доброволци едновременното приложение на единична доза бупропион (субстрат на CYP2B6) с многократно приложение на мидостаурин (50 mg два пъти дневно) в стационарно състояние понижава AUC_{inf} и AUC_{last} на бупропион съответно с 48% и 49%, а C_{max} с 55% в сравнение със самостоятелно приложение на бупропион. Това показва, че мидостаурин е слаб индуктор на CYP2B6. Лекарствени продукти с тесни терапевтични граници, които са субстрати на CYP2B6 (напр. бупропион или ефавиренц), трябва да се използват с повишено внимание при съпътстващо приложение с мидостаурин, като може да се наложи коригиране на дозата, за да се запази оптималната експозиция.

Въз основа на *in vitro* данни мидостаурин и неговите активни метаболити, CGP52421 и CGP62221, са инхибитори на CYP1A2 и CYP2E1, и индуктори на CYP1A2. Следователно лекарствени продукти с тесни терапевтични граници, които са субстрати на CYP1A2 (напр. тизанидин) и CYP2E1 (напр. хлорзоксазон), трябва да се използват с повишено внимание при съпътстващо приложение с мидостаурин, като може да се наложи коригиране на дозата, за да се запази оптималната експозиция.

Субстрати на транспортери

При здрави доброволци едновременно приложение на единична доза розувастатин (субстрат на BCRP) с единична доза мидостаурин (100 mg) повишава AUC_{inf} и AUC_{last} на розувастатин съответно с 37% и 48%; C_{max} приблизително се удвоява (2,01 пъти) в сравнение със самостоятелно приложение на розувастатин. Това показва, че мидостаурин има слаб инхибиторен ефект върху субстрати на BCRP. Лекарствени продукти с тесни терапевтични граници, които са субстрати на транспортера BCRP (напр. розувастатин или аторвастатин), трябва да се използват с повишено внимание при съпътстващо приложение с мидостаурин, като може да се наложи коригиране на дозата, за да се запази оптималната експозиция.

Хормонални контрацептиви

Не се наблюдават клинично значими фармакокинетични взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ между многократно приложен мидостаурин (50 mg два пъти дневно) в стационарно състояние и перорални контрацептиви, съдържащи етинилестрадиол и левоноргестрел при здрави жени. Следователно не се очаква надеждността на контрацептивите в тази комбинация да бъде компрометирана от едновременно приложение на мидостаурин.

Взаимодействия с храни

При здрави доброволци абсорбцията на мидостаурин (AUC) се повишава средно с 22%, когато Rydapt се прилага едновременно със стандартна храна и средно с 59%, когато се прилага едновременно с храна, богата на мазнини. Пиковата концентрация на мидостаурин (C_{max}) се намалява с 20% при прием със стандартна храна и с 27% при прием с храна, богата на мазнини, спрямо приема на гладно (вж. точка 5.2).

Препоръчва се Rydapt да се прилага с храна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат информирани, че проучванията при животни показват, че мидостаурин може да увреди развиващия се плод. На сексуално активните жени с детероден потенциал се препоръчва да си направят тест за бременност в рамките на 7 дни преди започване на лечението с Rydapt, след което да използват ефективни методи за контрацепция (методи, при които възможността за настъпване на бременност е под 1%), докато приемат Rydapt и в продължение на поне 4 месеца след спиране на лечението с Rydapt.

Бременност

Мидостаурин може да предизвика увреждане на плода, когато се прилага при бременни жени. Не са провеждани адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Репродуктивните проучвания при плъхове и зайци показват, че мидостаурин предизвиква фетотоксичност (вж. точка 5.3). Rydapt не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат запознати с потенциалния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали мидостаурин или неговите активни метаболити се екскретират в кърмата. Наличните данни при животни показват, че мидостаурин и неговите активни метаболити преминават в млякото на плъхове в период на лактация. Кърменето трябва да се спре по време на лечението с Rydapt и в продължение на поне 4 месеца след спиране на лечението.

Фертилитет

Липсват данни за влиянието на Rydapt върху фертилитета при хора. Проучванията при животни с мидостаурин показват нарушаване на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rydapt повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Съобщава се за замаяност и световъртеж при пациенти, приемащи Rydapt и трябва да се имат предвид, когато се оценява способността на пациента да шофира и да работи с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

ОМЛ

Оценката на безопасността на Rydapt (50 mg два пъти дневно) при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, положителна за FLT3 мутация, се основава на рандомизирано, двойнослепо плацебо контролирано проучване фаза III със 717 пациенти. Общата медиана на продължителността на експозиция е 42 дни (интервал 2 до 576 дни) при пациентите в рамото на лечение с Rydapt плюс стандартна химиотерапия спрямо 34 дни (интервал 1 до 465 дни) при пациентите в рамото на лечение с плацебо плюс стандартна химиотерапия. При 205 пациенти (120 в рамото на Rydapt и 85 в рамото на плацебо), включени в поддържащата фаза, медианата на продължителността на експозиция в поддържащата фаза е 11 месеца и в двете рамена (16 до 520 дни при пациентите в рамото на Rydapt и 22 до 381 дни в рамото на плацебо).

Най-честите нежелани реакции (НР) в рамото на лечение с Rydapt са фебрилна неутропения (83,4%), гадене (83,4%), ексфолиативен дерматит (61,6%), повръщане (60,7%), главоболие (45,9%), петехии (35,8%) и пирексия (34,5%). Най-честите НР Степен 3/4 са фебрилна неутропения (83,5%), лимфопения (20,0%), инфекция, свързана с изделие (15,7%), ексфолиативен дерматит (13,6%), хипергликемия (7,0%) и гадене (5,8%). Най-честите лабораторни отклонения са понижаване на хемоглобина (97,3%), понижаване на АБН (86,7%), повишаване на АЛАТ (84,2%), повишаване на АСАТ (73,9%) и хипокалиемия (61,7%). Най-честите лабораторни отклонения от Степен 3/4 са понижаване на АБН (85,8%), понижаване на хемоглобина (78,5%), повишаване на АЛАТ (19,4%) и хипокалиемия (13,9%).

Сериозни НР са наблюдавани с подобна честота при пациентите в рамото на лечение с Rydapt спрямо рамото на лечение с плацебо. Най-честата сериозна НР в двете рамена е фебрилна неутропения (16%).

Преустановяване на лечението поради някаква нежелана реакция настъпва при 3,1% от пациентите в рамото на Rydapt спрямо 1,3% в рамото на плацебо. Най-честата нежелана реакция Степен 3/4, довела до преустановяване на лечението в рамото на Rydapt, е ексфолиативен дерматит (1,2%).

Профил на безопасност по време на поддържащата фаза

Докато Таблица 3 предоставя честотата на НР в рамките на цялата продължителност на проучването, при самостоятелна оценка на поддържащата фаза (прилагане само на Rydapt или плацебо) се наблюдава разлика във вида и тежестта на НР. Общата честота на НР по време на поддържащата фаза като цяло е по-ниска, отколкото през индукционната и консолидиращата фаза. Независимо от това, честотата на НР е по-висока при Rydapt, отколкото в плацебо рамото по време на поддържащата фаза. НР, възникващи по-често в рамото на мидостаурин, отколкото при плацебо по време на поддържащата фаза включват: гадене (46,4% спрямо 17,9%), хипергликемия (20,2% спрямо 12,5%), повръщане (19% спрямо 5,4%) и удължаване на QT интервала (11,9% спрямо 5,4%).

Най-често съобщаваните хематологични отклонения възникват по време на индукционната и консолидиращата фаза, когато пациентите получават Rydapt или плацебо в комбинация с химиотерапия. Най-честите хематологични отклонения Степен 3/4, съобщени по време на поддържащата фаза с Rydapt, са понижаване на АБН (20,8% спрямо 18,8%) и левкопения (7,5% спрямо 5,9%).

НР, наблюдавани по време на поддържащата фаза, водят до преустановяване на лечението при 1,2% от пациентите в рамото на Rydapt и при нито един в рамото на плацебо.

АСМ, СМ-АХН и МСL

Безопасността на Rydapt (100 mg два пъти дневно), като самостоятелно средство за лечение при пациенти с АСМ, СМ-АХН и МСL, е оценена при 142 пациенти в две отворени, многоцентрови проучвания с едно рамо. Медианата на продължителността на експозицията на Rydapt е 11,4 месеца (интервал: 0 до 81 месеца).

Най-честите НР са гадене (82%), повръщане (68%), диария (51%), периферни отоци (35%) и умора (31%). Най-честите НР Степен 3/4 са умора (8,5%), сепсис (7,7%), пневмония (7%), фебрилна неутропения (7%) и диария (6,3%). Най-честите нехематологични лабораторни отклонения са хипергликемия (93,7%), повишаване на общия билирубин (40,1%), повишаване на липазата (39,4%), повишаване на аспартат аминотрансферазата (АСАТ) (33,8%) и повишаване на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) (33,1%), докато най-честите хематологични лабораторни отклонения са понижаване на абсолютния брой на лимфоцитите (73,2%) и понижаване на АБН (58,5%). Най-честите лабораторни отклонения Степен 3/4 са понижаване на абсолютния брой на лимфоцитите (45,8%), понижаване на АБН (26,8%), хипергликемия (19%) и повишаване на липазата (17,6%).

Промяна на дозата (прекъсване или коригиране) поради НР се наблюдава при 31% от пациентите. Най-честите НР, които са довели до промяна на дозата (честота $\geq 5\%$), са гадене и повръщане.

НР, които водят до спиране на лечението, се наблюдават при 9,2% от пациентите. Най-честите (честота $\geq 1\%$) са фебрилна неутропения, гадене, повръщане и плеврален излив.

Таблични списъци на нежеланите реакции

НР са изброени по системно-органи класове, съгласно MedDRA. В рамките на всеки системно-органи клас НР са подредени по честота, като най-честите реакции са първи и е използвана следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

ОМЛ

Таблица 3 представя категориите по честота на НР, съобщени в проучването фаза III при пациенти с новодиагностицирана ОМЛ, положителна за FLT3 мутация и по време на постмаркетинговия опит.

Таблица 3 Нежелани реакции, наблюдавани при ОМЛ

Нежелана реакция	Всички степени	Степен 3/4	Категория по честота
	Rydapt + химио-терапия n=229 ¹ %	Rydapt + химио-терапия n=345 ¹ %	
Инфекции и инфестации			
Инфекция, свързана с изделие	24	15,7	Много чести
Инфекция на горните дихателни пътища	5,2	0,6	Чести
Неутропеничен сепсис	0,9	3,5	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Фебрилна неутропения	83,4	83,5	Много чести
Петехии	35,8	1,2	Много чести
Лимфопения	16,6	20	Много чести
Нарушения на имунната система			
Свръхчувствителност	15,7	0,6	Много чести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Хиперурикемия	8,3	0,6	Чести
Психични нарушения			
Безсъние	12,2	0	Много чести
Нарушения на нервната система			
Главоболие	45,9	2,6	Много чести
Синкоп	5,2	4,6	Чести
Тремор	3,9	0	Чести
Нарушения на очите			
Оток на клепача	3,1	0	Чести
Сърдечни нарушения			
Хипотония	14,4	5,5	Много чести
Синусова тахикардия	9,6	1,2	Чести
Хипертония	7,9	2,3	Чести
Перикарден излив	3,5	0,6	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Епистаксис	27,5	2,6	Много чести
Ларингеална болка	11,8	0,6	Много чести
Интерстициална белодробна болест/пневмонит ²	11,4	4,9	Много чести
Задух	10,9	5,5	Много чести
Плеврален излив	5,7	0,9	Чести
Назофарингит	8,7	0	Чести
Остър респираторен дистрес синдром	2,2	2,3	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	83,4	5,8	Много чести
Повръщане	60,7	2,9	Много чести
Стоматит	21,8	3,5	Много чести
Болка в горната част на корема	16,6	0	Много чести
Хемороиди	15,3	1,4	Много чести
Аноректален дискомфорт	7	0,9	Чести
Стомашен дискомфорт	3,5	0	Чести

Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Ексфолиативен дерматит	61,6	13,6	Много чести
Хиперхидроза	14,4	0	Много чести
Суха кожа	7	0	Чести
Кератит	6,6	0,3	Чести
Остра фебрилна неутрофилна дерматоза ³	-	-	С неизвестна честота
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Болка в гърба	21,8	1,4	Много чести
Артралгия	14	0,3	Много чести
Костна болка	9,6	1,4	Чести
Болка в крайниците	9,6	1,4	Чести
Болка във врата	7,9	0,6	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Пирексия	34,5	3,2	Много чести
Катетър-свързана тромбоза	3,5	2	Чести
Изследвания			
Понижаване на хемоглобина*	97,3	78,5	Много чести
Понижаване на АБН*	86,7	85,8	Много чести
Повишаване на АЛАТ*	84,2	19,4	Много чести
Повишаване на АСАТ*	73,9	6,4	Много чести
Хипокалиемия*	61,7	13,9	Много чести
Хипергликемия	20,1	7	Много чести
Хипернатриемия*	20	1,2	Много чести
Удължаване на QT интервала при електрокардиограма ³	19,7	5,8	Много чести
Удължено активирано парциално тромбопластиново време	12,7	2,6	Много чести
Хиперкалциемия*	6,7	0,6	Чести
Повишаване на теллото	6,6	0,6	Чести
¹ Участващите в проучването центрове от Северна Америка са събирали всички степени нежелани реакции за 13-те предварително определени нежелани събития. За всички останали нежелани събития са събирали само тези от Степен 3 и 4. Поради тази причина е направено обобщение на нежеланите събития от всички степени само за пациентите извън центрите в Северна Америка, докато събитията от Степен 3 и 4 са обобщени за пациентите от всички центрове, участващи в проучването. ² Тази НР е включена след идентифициране в постмаркетинговите условия. Данните за интерстициална белодробна болест са получени от постмаркетинговия опит с Rydapt чрез спонтанни съобщения и случаи в литературата. Не са докладвани случаи на интерстициална белодробна болест в проучването фаза III. ³ Тези НР са включени след идентифициране в постмаркетинговите условия. * Честотата е базирана на лабораторни стойности.			

АСМ, СМ-АХН и МСL

Таблица 4 представя категориите по честота на НР въз основа на сборни данни от две проучвания при пациенти с АСМ, СМ-АХН и МСL.

Таблица 4 Нежелани реакции, наблюдавани при АСМ, СМ-АХН и МСL

Нежелана реакция	Rydapt (100 mg два пъти дневно) N=142		Категория по честота
	Всички степени %	Степен 3/4 %	
Инфекции и инфестации			
Инфекция на пикочните пътища	13	2,8	Много чести
Инфекция на горните дихателни пътища	11	1,4	Много чести
Пневмония	8,5	7,0	Чести
Сепсис	7,7	7,7	Чести
Бронхит	5,6	0	Чести
Орален херпес	4,9	0	Чести
Цистит	4,2	0	Чести
Синузит	4,2	0,7	Чести
Еризипел	3,5	1,4	Чести
Херпес зостер	3,5	0,7	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Фебрилна неутропения	7,7	7,0	Чести
Нарушения на имунната система			
Свърхчувствителност	2,1	0	Чести
Анафилактичен шок	0,7	0,7	Нечести
Нарушения на нервната система			
Главоболие	26	1,4	Много чести
Замаяност	13	0	Много чести
Нарушение на вниманието	7	0	Чести
Тремор	6,3	0	Чести
Нарушения на ухото и лабиринта			
Вертиго	4,9	0	Чести
Съдови нарушения			
Хипотония	9,2	2,1	Чести
Хематом	6,3	0,7	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			
Диспнея	18	5,6	Много чести
Кашлица	16	0,7	Много чести
Плеврален излив	13	4,2	Много чести
Епистаксис	12	2,8	Много чести
Орофарингеална болка	4,2	0	Чести
Интерстициална белодробна болест/пневмонит ¹	2,1	0	Чести
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене	82	5,6	Много чести
Повръщане	68	5,6	Много чести
Диария	51	6,3	Много чести
Запек	29	0,7	Много чести
Диспепсия	5,6	0	Чести
Гастроинтестинално кървене	4,2	3,5	Чести

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Периферни отоци	35	3,5	Много чести
Умора	31	8,5	Много чести
Пирексия	27	4,2	Много чести
Астения	4,9	0,7	Чести
Студени тръпки	4,9	0	Чести
Оток	4,2	0,7	Чести
Изследвания			
Хипергликемия (не на гладно)*	93,7	19,0	Много чести
Понижаване на абсолютния брой на лимфоцитите*	73,2	45,8	Много чести
Понижаване на АБН*	58,5	26,8	Много чести
Повишаване на общия билирубин*	40,1	4,9	Много чести
Повишаване на липазата*	39,4	17,6	Много чести
Повишаване на АСАТ*	33,8	2,8	Много чести
Повишаване на АЛАТ*	33,1	3,5	Много чести
Повишаване на амилазата*	20,4	7,0	Много чести
Удължаване на QT интервала при електрокардиограма ¹	10,6	0,7	Много чести
Повишаване на теглото	5,6	2,8	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			
Контузия	6,3	0	Чести
Падане	4,2	0,7	Чести
* Честотата е базирана на лабораторни стойности.			
¹ Тези НР са включени след идентифициране в постмаркетинговите условия.			

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни нарушения

Наблюдавани са гадене, повръщане и диария при пациенти с ОМЛ, АСМ, СМ-АХН и МСЛ. При пациентите с АСМ, СМ-АХН и МСЛ тези събития са довели до коригиране на дозата или прекъсване на лечението при 26% от пациентите и до преустановяване на лечението при 4,2% от пациентите. Повечето от събитията са настъпили в рамките на първите 6 месеца от лечението и са лекувани с поддържащи профилактични лекарствени продукти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Съобщеният опит с предозиране при хора е силно ограничен. Единични дози до 600 mg са били прилагани с приемлива остра поносимост. Наблюдаваните нежелани реакции са диария, коремна болка и повръщане.

Не е известен специфичен антидот на мидостаурина. В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на признаци или симптоми на нежелани реакции и да се започне подходящо симптоматично и поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX10

Механизъм на действие

Мидостаурин инхибира множество рецепторни тирозинкинази, включително FLT3 и KIT киназата. Мидостаурин инхибира FLT3 рецепторния сигнален път и предизвиква арест на клетъчния цикъл и апоптоза в левкемичните клетки, експресиращи FLT3 ITD или TKD мутантни рецептори или свръхекспресиращи FLT3 рецептори див тип. Данните *in vitro* показват, че мидостаурин инхибира D816V мутантните KIT рецептори при нивата на експозиция, които се постигат при пациентите (средната постигната експозиция е по-висока от IC₅₀). Данните *in vitro* показват, че дивия тип KIT рецептори се инхибират в по-малка степен при тези концентрации (средната постигната експозиция е по-ниска от IC₅₀). Мидостаурин интерферира с аберантен KIT D816V-медиран сигнален път и инхибира пролиферацията на мастоцитите, тяхната преживяемост и освобождаването на хистамин.

В допълнение, мидостаурин инхибира няколко други рецепторни тирозинкинази като рецептора за произхождащия от тромбоцитите растежен фактор (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) или рецептор 2 за съдовия ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2), както и членове на серин/треонин киназното семейство протеинкиназа C (protein kinase C, PKC). Мидостаурин се свързва с каталитичния домен на тези кинази и инхибира митогенните сигнали на съответните растежни фактори в клетките, което води до арест в растежа.

Мидостаурин в комбинация с други химиотерапевтици (цитарабин, доксорубицин, идарубицин и даунорубицин) води до синергично инхибиране на растежа на FLT3-ITD експресиращите клетъчни линии при ОМЛ.

Фармакодинамични ефекти

Установени са два основни метаболита в миши модели и при хора, т.е. CGP62221 и CGP52421. При оценка на пролиферацията с FLT3-ITD експресиращи клетки, CGP62221 показва ефикасност, подобна на изходното вещество, докато CGP52421 е приблизително 10 пъти по-малко ефикасен.

Сърдечна електрофизиология

В проучване на QT интервала при 192 здрави доброволци приложението на 75 mg два пъти дневно не води до клинично значимо удължаване на QT от мидостаурин и CGP62221, но проучването не е било достатъчно дълго, за да се оценят ефектите върху удължаването на QTc интервала на дългодействащия метаболит CGP52421. Поради тази причина промяната в QTcF интервала спрямо изходното ниво с увеличаване на концентрацията на мидостаурин и двата метаболита е проучена допълнително в проучване фаза II при 116 пациенти с АСМ, СМ-АХН или МСЛ. При медианата на пиковите C_{min} концентрации, постигнати при доза 100 mg два пъти дневно, нито мидостаурин, нито CGP62221 или CGP52421, показват потенциал да предизвикат клинично значимо удължаване на QTcF интервала, тъй като горните граници на прогнозираната промяна при тези концентрационни нива са били по-малки от 10 msec (съответно 5,8, 2,4 и 4,0 msec). В популацията с АСМ, СМ-АХН и МСЛ 25,4% от пациентите са имали поне едно направено ЕКГ с QTcF интервал, по-голям от 450 ms, а 4,7% с по-голям от 480 ms.

ОМЛ

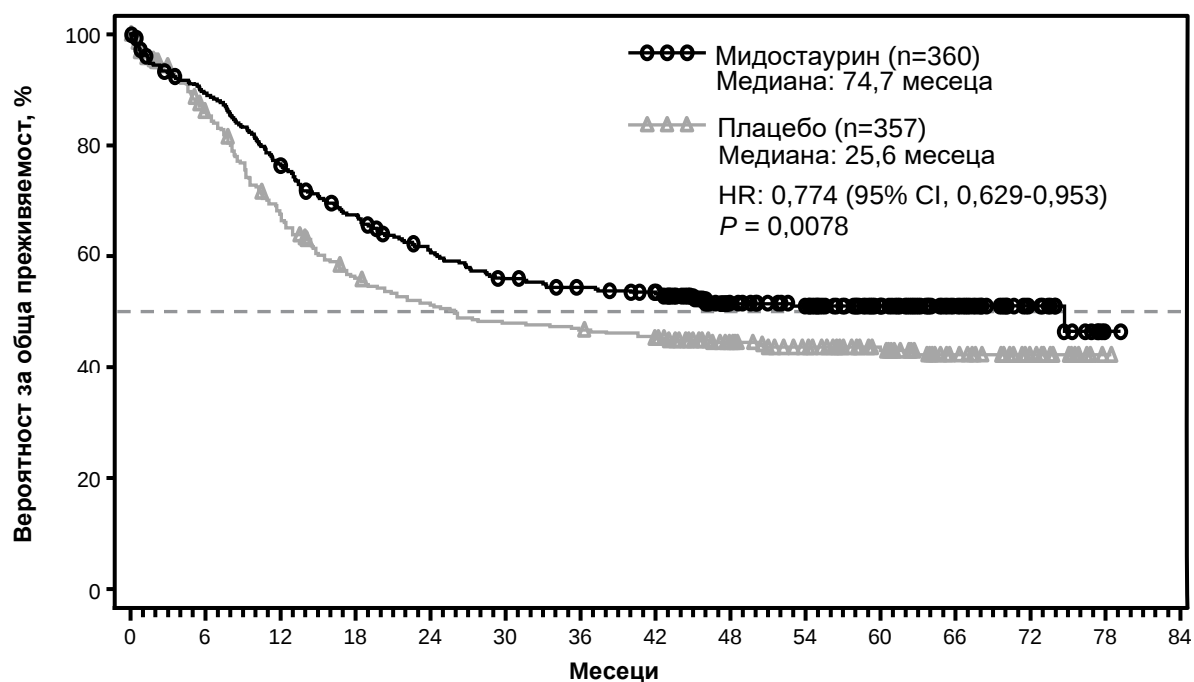
Ефикасността и безопасността на мидостаурин в комбинация със стандартна химиотерапия спрямо плацебо плюс стандартна химиотерапия и приложен самостоятелно като поддържаща терапия са проучени при 717 пациенти (18 до 60 годишна възраст) в рандомизирано, двойнослепо, проучване фаза III. Пациентите с новодиагностицирана ОМЛ, положителна за FLT3 мутация, според протокола на клиничното проучване са рандомизирани (1:1) да получават мидостаурин 50 mg два пъти дневно (n=360) или плацебо (n=357) последователно в комбинация със стандартна индукция с даунорубин (60 mg/m² дневно на ден 1-3)/цитарабин (200 mg/m² дневно на ден 1-7) и консолидация с висока доза цитарабин (3 g/m² на всеки 12 часа на ден 1, 3, 5), последвано от постоянно лечение с мидостаурин или плацебо в зависимост от първоначалното разпределение в продължение на до 12 допълнителни цикъла (28 дни/цикъл). Проучването включва пациенти с различни цитогенетични отклонения, свързани с ОМЛ, а пациенти с остра промиелоцитна левкемия (М3) или ОМЛ, свързана с лечение, са изключени. Пациентите са стратифицирани в зависимост от FLT3 мутационния статус: TKD, ITD с алелно съотношение <0,7 и ITD с алелно съотношение ≥0,7.

Двете терапевтични групи като цяло са балансирани по отношение на изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването. Медианата на възрастта на пациентите е 47 години (интервал: 18 до 60 години), мнозинството от пациентите имат ECOG функционален статус 0 или 1 (88,3%) и повечето пациенти имат *de novo* ОМЛ (95%). От пациентите, съобщили расова принадлежност, 88,1% са от европейската раса. Мнозинството от пациентите (77,4%) имат FLT3-ITD мутации, повечето от които (47,6%) са с ниска алелна честота (<0,7), а 22,6% от пациентите имат FLT3-TKD мутации. Четиридесет и осем процента в рамото на мидостаурин са от мъжки пол и 41% в плацебо рамото.

Пациентите, които са преминали към трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТСК) са спрели приема на проучваното лекарство преди началото на кондициониращия режим на ТСК. Като цяло честотата на ТСК е 59,4% (214/360) при пациентите в рамото на мидостаурин плюс стандартна химиотерапия спрямо 55,2% (197/357) в рамото на плацебо плюс стандартна химиотерапия. Всички пациенти са проследени по отношение на преживяемостта.

Първичната крайна точка на проучването е общата преживяемост (ОП), изчислена от датата на рандомизацията до настъпването на смърт поради някаква причина. Първичният анализ е проведен след минимално проследяване от приблизително 3,5 години след рандомизацията на последния пациент. Проучването демонстрира статистически значимо подобрене на ОП, с 23% понижаване на риска от настъпване на смърт, в рамото на мидостаурин плюс стандартна химиотерапия спрямо плацебо плюс стандартна химиотерапия (вж. Таблица 6 и Фигура 1).

Фигура 1 Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост, нецензурирана по отношение на ТСК



Пациенти в риск

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

Основните вторични крайни точки са преживяемост без събитие (ПБС; ПБС събитие се дефинира като неуспех да се постигне пълна ремисия (ПР) в рамките на 60 дни след започване на терапията по протокол или настъпване на рецидив или смърт поради някаква причина). ПБС показва статистически значимо подобрение при мидостаурин плюс стандартна химиотерапия спрямо плацебо плюс стандартна химиотерапия (HR: 0,78 [95% CI, 0,66 до 0,93] p = 0,0024), а медианата на ПБС е съответно 8,2 месеца и 3,0 месеца; вж. Таблица 5.

Таблица 5 Ефикасност на мидостаурин при ОМЛ

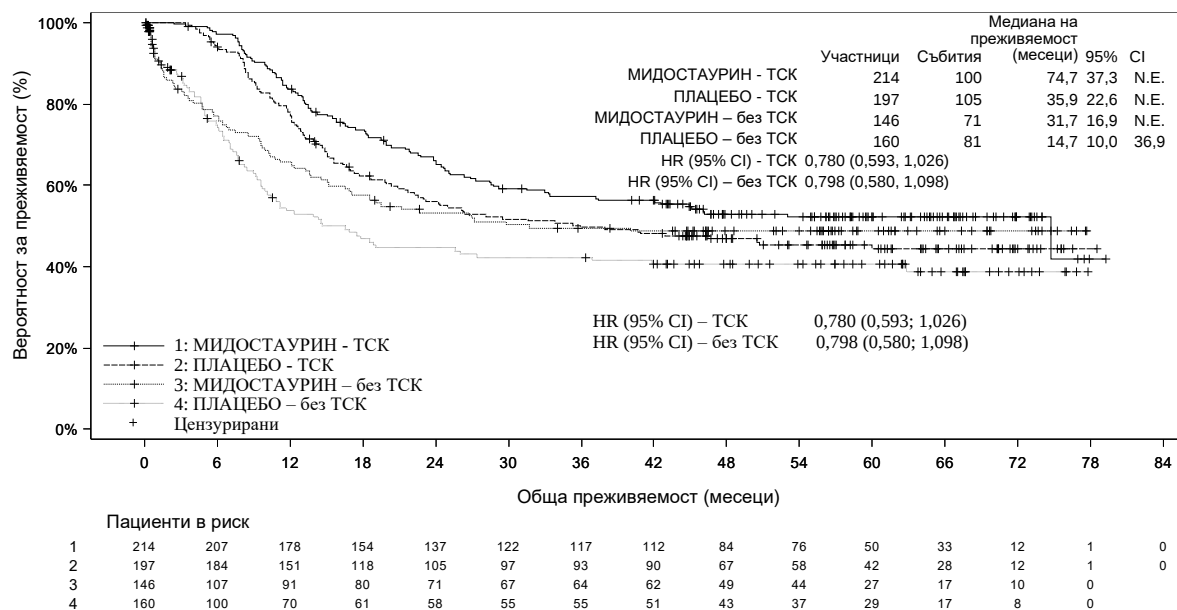
Показатели за ефикасност	Мидостаурин n=360	Плацебо n=357	HR* (95% CI)	P- стойност [‡]
Обща преживяемост (ОП)¹				
Медиана на ОП в месеци (95% CI)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Изчисления по Kaplan-Meier на 5-тата година (95% CI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Преживяемост без събитие (ПБС)²				
Медиана на ПБС в месеци, като се има предвид ПР в рамките на 60 дни от започване на лечението (95% CI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Медиана на ПБС в месеци, като се има предвид ПР във всеки един момент по време на индукцията (95% CI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Преживяемост без заболяване (ПБЗ)				
Медиана на ПБЗ в месеци (95% CI)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Пълна ремисия (ПР)				
В рамките на 60 дни от започване на лечението (%)	212 (58,9)	191(53,5)	NE	0,073 [§]
Във всеки един момент по време на индукцията (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Кумулативна честота на рецидивите (КЧР)				
Медиана (95% CI)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023
¹ първична крайна точка; ² основна вторична крайна точка; NE: Не е определен *Коефициент на риск (HR), определен с помощта на регресионен модел на Сох, стратифициран според рандомизационния FLT3 мутационен фактор. [‡] 1-странна р-стойност, изчислена с помощта на log-ранк тест, стратифициран според рандомизационния FLT3 мутационен фактор. [§] Незначима				

Съществува тенденция в полза на мидостаурин по отношение на честотата на ПР на ден 60 в рамото на мидостаурин (58,9% спрямо 53,5%; p=0,073), която се запазва, имайки предвид общия процент на постигнатата ПР по време на индукцията (65,0% спрямо 58,0%; p=0,027). В допълнение, при пациентите, постигнали пълна ремисия по време на индукцията, кумулативната честота на рецидивите на 12-ия месец е 26% в рамото на мидостаурин спрямо 41% в плацебо рамото.

Сензитивни анализи както на ОП, така и на ПБС, когато има цензуриране при ТСК, също подкрепят клиничната полза от приложението на Rydapt плюс стандартна химиотерапия спрямо плацебо.

Резултатите за ОП според ТСК статуса са показани на Фигура 2. За ПБС, като се има предвид постигнатата пълна ремисия в рамките на 60 дни след началото на лечението, HR е 0,602 (95% CI: 0,372; 0,974) при пациентите с ТСК и 0,827 (95% CI: 0,689; 0,993) при пациентите без ТСК в полза на мидостаурин.

Фигура 2 Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост според ТСК статуса при ОМЛ



В подгрупов анализ не се наблюдава видима полза по отношение на ОП при пациентите от женски пол, обаче се наблюдава терапевтична полза по отношение на всички вторични крайни точки за ефикасност (вж. Таблица 6).

Таблица 6 Преглед на ОП, ПБС, ПР, ПБЗ и КЧР в зависимост от пола при ОМЛ

Крайна точка	Общо 95% CI	Мъже 95% CI	Жени 95% CI
ОП (HR)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
ПБС (индукция на ПР) (HR)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
Индукция на ПР (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
ПБЗ (индукция на ПР) (HR)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
КЧР (индукция на ПР) (HR)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)
*Съотношение на шансовете, изчислено като (Липса на пълна ремисия при лечение/Пълна ремисия при лечение) / (Липса на пълна ремисия при плацебо/Пълна ремисия при плацебо) HR= Коефициент на риск; OR=съотношение на шансовете			

Ефикасността и безопасността при пациенти на възраст >60-70 години са оценени като част от иницирано от изследователя проучване фаза II с едно рамо на мидостаурин в комбинация с интензифицирана индукция, консолидация, включваща алогенна ТСК и поддържаща фаза с едно средство при пациенти с ОМЛ с FLT3 ITD мутация. Въз основа на окончателния анализ, процентът на ПБС на 2-та година (първична крайна точка) е 34% (95% CI: 27, 44), а медианата на ОП е 22,7 месеца при пациентите на възраст над 60 години (128 от 440 пациенти).

АСМ, СМ-АХН и МСЛ

Ефикасността на мидостаурин при пациенти с АСМ, СМ-АХН и МСЛ, които групово се приемат за авансирала системна мастоцитоза (СМ), е оценена в две отворени, многоцентрови проучвания с едно рамо (142 пациенти общо).

Основното проучване е многоцентрово проучване фаза II с едно рамо при 116 пациенти с авансирала СМ (Проучване СРКС412D2201). Мидостаурин се прилага перорално в доза 100 mg два пъти дневно до прогресия на заболяването или настъпване на неприемлива токсичност. От включените 116 пациенти за 89 се счита, че са подходящи за оценка на терапевтичния отговор и съставляват популацията за първична оценка за ефикасност. От тях 73 пациенти са с АСМ (57 с АХН) и 16 пациенти са с МСL (6 с АХН). Медианата на възрастта в популацията за първична оценка за ефикасност е 64 години, като приблизително половината от пациентите са ≥ 65 години. Приблизително една трета (36%) са получавали предшестваща антинеопластична терапия за АСМ, СМ-АХН или МСL. На изходно ниво в популацията за първична оценка за ефикасност 65% от пациентите имат >1 измерима С-находка (тромбоцитопения, хипоалбуминемия, анемия, висок общ билирубин, трансфузионно зависима анемия, загуба на тегло, неутропения, висок АЛАТ или висок АСАТ). KIT D816V мутация се установява при 82% от пациентите.

Първичната крайна точка е степента на цялостния терапевтичен отговор (ЦТО). Степента на терапевтичния отговор е оценена въз основа на модифицираните критерии на Valent и Cheson, а вида на терапевтичния отговор е определен от комисия, ръководеща проучването. Вторичните крайни точки включват продължителност на отговора, време до постигането на терапевтичен отговор и обща преживяемост. Терапевтичните отговори към мидостаурин са показани в Таблица 7. Активност е наблюдавана независимо от броя на предшестващите терапии и наличието или липсата на АХН. Потвърден отговор се наблюдава както при пациентите с KIT D816V мутация (ЦТО=63%), така и при тези с див тип KIT D816V или с неизвестен статус (ЦТО=43,8%). Медианата на преживяемостта при пациентите с KIT D816V мутация обаче е по-дълга, а именно 33,9 месеца (95% CI: 20,7; 42), отколкото при пациентите с див тип KIT D816V или с неизвестен статус, при които е 10 месеца (95% CI: 6,9; 17,4). Четиридесет и шест процента от пациентите имат намаление на инфилтрацията в костния мозък, което надвишава 50%, а 58% имат намаление и на нивата на серумните триптази, което надвишава 50%. Големината на слезката намалява с $\geq 10\%$ при 68,9% от пациентите с поне 1 преглед след този на изходно ниво (26,7% от пациентите имат намаление с $\geq 35\%$, което корелира с 50% намаление при палпация).

Медианата на времето за постигане на терапевтичен отговор е 0,3 месеца (интервал: 0,1 до 3,7 месеца). Медианата на продължителността на проследяване е 43 месеца.

Таблица 7 Ефикасност на мидостаурин при ACM, CM-AXH и MCL: популация за първична оценка за ефикасност

	Всички N=89	ACM N=16	CM-AXH N=57	Пациенти с MCL N=16
Първична крайна точка				
Цялостен терапевтичен отговор, 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)
Голям отговор, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Частичен отговор, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Стабилно заболяване, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Прогресиращо заболяване, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Вторични крайни точки				
Медиана на продължителността на отговора, месеци (95% CI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4; 22,8)	NR (3,6; NE)
Медиана на общата преживяемост, месеци (95% CI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NE)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NE)
Изчисления по Kaplan-Meier на 5-тата година (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)
NE: Не е определен, NR: Не е постигнат				
За пациентите, които получават антинеопластична терапия, която не е включена в проучването, се приема, че имат прогресия към момента на започване на новата терапия.				

Въпреки че проучването е планирано да бъде оценено според модифицираните критерии на Valent и Cheson, като *post-hoc* експлоративен анализ, ефикасността е оценена също така и според консенсусните критерии на Международната работна група – Проучване и лечение на миелопролиферативни неоплазми - Европейска мрежа за мастоцитоза (International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis - IWG-MRT-ECNM) от 2013 г. Отговорът към Rydapt е определен като е използван изчисляващ алгоритъм, приложен без крайно решение. От 116-те пациента 113 имат С-находка, така както е дефинирана според критериите за отговор на IWG (асцитът се изключва като С-находка). Взети са предвид всички отговори и е изискано 12-седмично потвърждение (вж. Таблица 8).

Таблица 8 Ефикасност на мидостаурин при ACM, CM-AXH и MCL според консенсусните критерии на IWG-MRT-ECNM при използване на алгоритъмен подход

	Всички оценени пациенти	ACM	CM-AXH	MCL	Неизвестен подтип
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Цялостен терапевтичен отговор, 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)
Най-добър цялостен отговор, n (%)					
Пълна ремисия	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Частична ремисия	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Клинично подобрене	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Продължителност на отговора*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
медиана (95% CI)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Обща преживяемост					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
медиана (95% CI)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (34,7; NE)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NE)	NE

*Период за потвърждаване на отговора: 12 седмици

Анализът изключва асцита като С-находка.

За пациентите, които получават антинеопластична терапия, която не е включена в проучването, се приема, че имат прогресия към момента на започване на новата терапия.

Подкрепящото проучване е многоцентрово, отворено проучване фаза II с едно рамо при 26 пациенти с ACM, CM-AXH и MCL (CPKC412A2213). Мидостаурин се прилага перорално в доза 100 mg два пъти дневно на цикли по 28 дни. Липсата на голям отговор (ГО) или частичен отговор (ЧО) в края на втория цикъл изисква спиране на лечението. Двадесет (76,9%) пациенти са с ACM (17 [85%] с AXH), а 6 пациенти (23,1%) са с MCL (2 [33,3%] с AXH). Медианата на възрастта е 64,5 години, като половината от пациентите са ≥ 65 години). На изходно ниво 88,5% имат >1 С-находка, а при 69,2% е провеждана поне една предшестваща антинеопластична терапия.

Първичната крайна точка е степента на ЦТО, оценена въз основа на критериите на Valent по време на първите два цикъла на лечение. Деветнадесет пациенти (73,1%; 95% CI = [52,2, 88,4]) постигат терапевтичен отговор през първите два цикъла на лечение (13 ГО; 6 ЧО). Медианата на продължителността на проследяване е 73 месеца, а медианата на продължителността на отговора не е постигната. Медианата на общата преживяемост е 40,0 месеца (пациентите са проследени само в продължение на една година след спиране на лечението по отношение на преживяемостта).

Педиатрична популация

В проучване фаза II, мидостаурин е изследван в комбинация с химиотерапия при педиатрични пациенти с новодиагностицирана ОМЛ с FLT3 мутация. От тримата пациенти с ОМЛ с FLT3 мутация, включени в проучването, при двама пациенти (на 10 и 14 години) е установена дозопонишаваща токсичност (dose limiting toxicities, DLT) след втория индукционен цикъл с мидостаурин (при 30 mg/m² два пъти дневно) в комбинация с химиотерапия (съдържаща цитарабин 2 g/m²/ден, ден 1-5; флударабин 30 mg/m²/ден, ден 1-5 и идарубицин 12 mg/m²/ден, ден 2, 4 и 6). И двамата пациенти са показали значително забавено хематологично

възстановяване (т.е. продължителна тромбоцитопения Степен 4 с продължителност 44 дни при първия пациент и 51 дни при втория пациент и неутропения Степен 4 с продължителност 46 дни при втория пациент). В първия индукционен цикъл и двамата пациенти са получавали мидостаурин в комбинация с цитарабин, етопозид и идарубицин.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rydapt във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на злокачествена мастоцитоза и мастоцитна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Rydapt в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на остра миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Мидостауринът е вещество с добра абсорбция и лоша разтворимост. Два от неговите метаболити демонстрират фармакологична активност (CGP52421 и CGP62221). След многократно приложение фармакокинетиката на мидостаурин и CGP62221 е зависима от времето, с първоначално повишение, което се наблюдава през първата седмица, последвано от спадане на концентрацията след достигане на стационарно състояние на ден 28. Изглежда, че концентрацията на CGP52421 не спада така значимо както на мидостаурин и CGP62221.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на мидостаурин след перорално приложение е неизвестна.

При хора абсорбцията на мидостаурин е бърза след перорално приложение, като T_{max} от общата радиоактивност се наблюдава 1-3 часа след приема на дозата. Популационен фармакокинетичен анализ показва, че абсорбцията при пациентите е по-ниска от пропорционална на дозата при дози >50 mg два пъти дневно.

При здрави доброволци, след приложение на единична доза мидостаурин 50 mg с храна, AUC на мидостаурин се повишава до 20 800 ng*h/ml, а C_{max} се понижава до 963 ng/ml (вж. точка 4.5). Подобно на това при CGP52421 и CGP62221 AUC се повишава съответно до 19 000 и 29 200 ng*h/ml, а C_{max} се понижава до 172 и 455 ng/ml. Времето за достигане на пиковата концентрация се удължава при наличие на храна, богата на мазнини. T_{max} се удължава при всичките, медианата на T_{max} на мидостаурин е 3 h, а за CGP52421 и CGP62221 T_{max} се удължава съответно до 6 и 7 часа.

В клиничните проучвания ефикасността и безопасността на Rydapt са проучени при приложение с лека храна. След перорално приложение на единична доза мидостаурин 100 mg след хранене при пациенти с ACM, CM-AXH и MCL, AUC_{inf}, C_{max} и T_{max} на мидостаурин са съответно 49 600 ng*h/ml, 2 940 ng/ml и 3 h. AUC_{0-12h} и C_{max} на CGP52421 са съответно 2 770 ng*h/ml и 299 ng/ml. AUC_{0-12h} и C_{max} на CGP62221 са съответно 8 700 ng*h/ml и 931 ng/ml. След многократно перорално приложение на 100 mg мидостаурин два пъти дневно плазмената $C_{min,ss}$ на мидостаурин при пациенти с ОМЛ и ACM, CM-AXH и MCL е съответно 919 и 1 060 ng/ml. $C_{min,ss}$ на CGP62221 в популацията с ОМЛ и ACM, CM-AXH и MCL е съответно 1 610 ng/ml и 2 020 ng/ml. $C_{min,ss}$ на CGP52421 в популацията с ОМЛ и ACM, CM-AXH и MCL е съответно 8 630 ng/ml и 2 860 ng/ml.

Разпределение

Мидостаурин има тъканно разпределение с геометрична средна 95,2 l (V_z/F). Мидостаурин и неговите метаболити се разпределят предимно в плазмата, а не в червените кръвни клетки. *In vitro* данни показват, че мидостауринът повече от 98% се свързва с плазмените протеини, като албумин, α_1 -кисел гликопротеин (КГП) и липопротеин.

Биотрансформация

Мидостаурин се метаболизира с помощта на CYP3A4 предимно чрез окисление. Основните плазмени компоненти включват мидостаурин и двата главни активни метаболита, CGP62221 (чрез О-деметиране) и CGP52421 (чрез хидроксиране), съставляващи съответно $27,7 \pm 2,7\%$ и $38,0 \pm 6,6\%$ от общата плазмена експозиция 96 часа след приложението на единична доза 50 mg мидостаурин.

Елиминиране

Медианите на терминалния полуживот на мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 в плазмата са приблизително 20,9, 32,3 и 471 часа. Средният привиден плазмен клирънс (CL/F) е 2,4-3,1 l/h при здрави участници. При пациенти с ОМЛ и АСМ, СМ-АХН и МСЛ популационните фармакокинетични изчисления на клирънса на мидостаурин в стационарно състояние са съответно 5,9 l/h и 4,4 l/h. Резултатите от проучване за баланс на масите при хора показват, че фекалната екскреция е основният път за екскреция (78% от дозата), предимно под формата на метаболити (73% от дозата), докато непромененият мидостаурин съставлява 3% от дозата. Само 4% от дозата се открива в урината.

Линейност/нелинейност

Като цяло мидостаурин и неговите метаболити не показват голямо отклонение от пропорционалността на дозата след прилагане на единична доза в интервала от 25 mg до 100 mg. Независимо от това, съществува по-малко от пропорционално на дозата повишаване в експозицията след многократно прилагане на дози в интервала 50 mg до 225 mg дневно.

След многократно прилагане на перорални дози мидостаурин показва зависима от времето фармакокинетика с първоначално повишаване на плазмената концентрация през първата седмица (пикова C_{min}) последвано от спадане с течение на времето до достигане на стационарно състояние след приблизително 28 дни (понижение 2,5 пъти). Точният механизъм на спадане на концентрацията на мидостаурин е неясен, вероятно се дължи на автоиндуциращите свойства на мидостаурин и неговите два активни метаболита CGP52421 и CGP62221 върху CYP3A4. Фармакокинетиката на CGP62221 метаболита показва подобна тенденция. Концентрацията на CGP52421 се повишава до 2,5 пъти при АСМ, СМ-АХН и МСЛ и до 9 пъти при ОМЛ спрямо мидостаурин след едномесечно лечение.

In vitro оценка на възможността за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“

Въз основа на *in vitro* данни мидостаурин и неговите активни метаболити CGP52421 и CGP62221 се считат за инхибитори на CYP1A2 и CYP2E1, и индуктори на CYP2B6 (индукция, медирана от CAR) и CYP1A2 (индукция, медирана от AhR).

Експерименти *in vitro* показват, че мидостаурин, CGP52421 и CGP62221 е възможно да инхибират BCRP и BSEP. Симулации, използващи физиологично-базирани фармакокинетични модели (physiologically-based pharmacokinetic, PBPK) прогнозироват, че мидостаурин, прилаган в доза 50 mg или 100 mg два пъти дневно в стационарно състояние, е малко вероятно да причини клинично значимо инхибиране на OATP1B.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Въз основа на данните от популационен фармакокинетичен анализ не се установява значимо влияние на възрастта върху фармакокинетиката на мидостаурин и двата му активни метаболита при пациенти на възраст между 65 и 85 години. При възрастни пациенти с АСМ, СМ-АХН и МСЛ или ОМЛ не се налага коригиране на дозата в зависимост от възрастта.

Педиатрични пациенти

Не се препоръчва употребата на Rydapt при деца и юноши (вж. точка 4.2). Фармакокинетиката на мидостаурин при педиатрични пациенти е изследвана в проучване фаза I с повишаване на дозата, където е прилаган като монотерапия при 22 пациенти (12 на възраст 0-2 години и 10 на възраст 10-17 години) с ОМЛ или ОЛЛ с MLL пренареждане, като е използван популационен фармакокинетичен подход. Фармакокинетичните показатели на мидостаурин имат по-ниски от пропорционалните на дозата стойности при дози 30 mg/m^2 и 60 mg/m^2 след прилагане на единични дози и многократно прилагане. Поради прекалено ограничените фармакокинетични данни при педиатрични пациенти, не може да се направи сравнение с фармакокинетиката на мидостаурин при възрастни.

Пол

Въз основа на данните от популационен фармакокинетичен модел, анализиращ ефекта на пола върху клирънса на мидостаурин и неговите активни метаболити, не се наблюдава статистически значима находка и очакваните промени в експозицията (<20%) не изглеждат да са клинично значими. Не се налага коригиране на дозата на мидостаурин в зависимост от пола.

Раса/етнос

Няма разлика във фармакокинетичния профил между представителите на европейската раса и афроамериканците. Въз основа на данните от проучване фаза I, проведено при здрави доброволци японци, фармакокинетичният профил на мидостаурин и неговите метаболити (CGP62221 и CGP52421) е подобен на този, наблюдаван при останалите фармакокинетични проучвания при бели и афроамериканци. Не се налага коригиране на дозата на мидостаурин в зависимост от расата.

Чернодробно увреждане

Специално проучване при чернодробно увреждане оценява системната експозиция на мидостаурин след перорално приложение на 50 mg два пъти дневно в продължение на 6 дни и единична доза 50 mg на ден 7, при участници с лека или умерена степен на чернодробно увреждане на изходно ниво (съответно Child-Pugh клас A или B) и последващо приложение на единична доза 50 mg при участници с тежка степен на чернодробно увреждане (Child-Pugh клас C) в сравнение с контролни участници с нормална чернодробна функция. Максимална концентрация на мидостаурин се постига между 2 и 3 часа след приложението на единична доза или многократно прилагане във всички групи. На ден 1 AUC_{0-12} и C_{max} са съответно $8130 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ и 1206 ng/ml при здравите участници. AUC_{0-12} се понижава с 39% и 36% съответно при участниците с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. На ден 7 $\text{AUC}_{\text{trough}}$ (площ под кривата на C_{trough} от ден 1 до ден 7) е $5410 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$ при здрави участници и се понижава с 35% и 20% съответно при участниците с лека и умерена степен на чернодробно увреждане. AUC_{tau} се понижава съответно с 28% и 20% на ден 7.

Участниците с тежка степен на чернодробно увреждане имат по-ниска средна геометрична стойност на C_{max} и AUC_{inf} на мидостаурин спрямо контролната група (C_{max} : 1360 ng/ml , AUC_{inf} : $30100 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$). C_{max} и AUC_{inf} на мидостаурин намаляват средно със съответно 78% и 59% при участници с тежка степен на чернодробно увреждане.

Накрая са анализирани дългосрочните данни от пациентите, като е използван популационен фармакокинетичен подход. Не може да се установи влияние на чернодробното увреждане при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане в популацията с ACM, CM-AXH, MCL и ОМЛ.

Като цяло няма повишаване на плазмената експозиция (AUC) на мидостаурин и неговите метаболити (CGP62221 и CGP52421) при участниците с лека, умерена или тежка степен на чернодробно увреждане спрямо участниците с нормална чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека или умерена степен на чернодробно увреждане на изходно ниво. Експозицията на мидостаурин и активния му метаболит CGP62221 е значително по-ниска при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, отколкото при пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2). Няма обаче достатъчно данни за

ефикасност при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане, за да се предполага, че е необходима корекция на дозата.

Бъбречно увреждане

Елиминирането през бъбреците е второстепенен път на елиминиране за мидостаурин. Не е провеждано специално проучване на мидостаурин при бъбречно увреждане. Проведен е популационен фармакокинетичен анализ като са използвани данните от клиничните проучвания при пациенти с ОМЛ (n=180) и АСМ, СМ-АХН и МСЛ (n=141). От включените 321 пациенти 177 пациенти показват наличие на предшестваща лека степен (n=113), умерена степен (n=60) или тежка степен (n=4) на бъбречно увреждане ($15 \text{ ml/min} \leq \text{креатининов клирънс [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). 144 пациенти са с нормална бъбречна функция на изходно ниво ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$). Въз основа на данните от популационен фармакокинетичен анализ, клирънсът на мидостаурин не се повлиява значимо от наличието на бъбречно увреждане и поради тази причина не е необходимо коригиране на дозата при пациентите с лека или умерена степен на бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Поради дозолимитираща токсичност клиничните терапевтични нива не могат да бъдат достигнати при животни. Всички находки при животни описани по-долу са наблюдавани при експозиция на мидостаурин, значително по-ниска от терапевтичните нива.

Фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при еднократно/многократно прилагане

Фармакологичните проучвания за безопасност показват, че мидостаурин е малко вероятно да повлияе виталните функции на централната нервна система. *In vitro* мидостаурин не инхибира активността на hERG каналите до граница на разтворимост от $12 \mu\text{M}$. Двата главни метаболита при хора GGP52421 и CGP62221 (изследвани също до границата им на разтворимост) инхибират потока през hERG съответно при умерени граници на безопасност. В проучванията за токсичност при многократно прилагане при кучета се наблюдават спадане на сърдечната честота, удължаване на P-Q интервала и спорадично настъпване на атриовентрикуларен блок при отделни животни.

В проучванията за токсичност при многократно прилагане при целните органи за токсичност са гастроинтестиналният тракт (повръщане при кучета и маймуни, диария и лигавични промени), тестисите (намалена сперматогенеза), костния мозък (хипоцелуларитет) и лимфните органи (намаляване/атрофия). Ефектът върху костния мозък и лимфоидните органи е съпроводен от хематологични промени – понижаване на показателите на белите кръвни клетки, лимфоцитите и еритроцитите. Наблюдава се съответстващо повишаване на чернодробните ензими (АЛАТ и АСАТ) при плъхове и кучета в дългосрочни проучвания, с продължителност ≥ 3 месеца, без хистопатологична корелация.

Репродуктивна токсичност

В проучване за фертилитета при плъхове мидостаурин е свързан с намаляване на фертилитета, тестикуларна дегенерация и атрофия, намалена подвижност на сперматозоидите, олиго- и аспермия, повишена честота на случаите на резорбция на плода, намаляване на настъпилите бременности, броя на имплантатите и живите ембриони.

В проучванията за ембриофетално развитие при плъхове и зайци се наблюдават повишена честота на случаите на късна резорбция на плода, понижено фетално тегло и намалена скелетна осификация.

В проучване за пре- и постнатално развитие се наблюдава дистокия при майката и намаляване на поколението, по-ниско телесно тегло на малките, ускорено пълно отваряне на очите и забавена онтогенеза на аурикуларния септум.

Проучвания при ювенилни животни

В проучване за токсичност при ювенилни плъхове мидостаурин се прилага от ден 7 до 70 след раждането. Наблюдават се понижаване на телесното тегло, хеморагия и смесена клетъчна инфилтрация в белите дробове и еритроцитоза/еритрофагоцитоза в мезентериалните лимфни възли. Не се наблюдават ефекти върху физическото развитие, сензорната функция или поведението. Индексът на чифтосване, индексът на фертилитет и честотата на концепция се понижават при 0, 5 и 15 mg/kg/ден, но не и при 2 mg/kg/ден.

Генотоксичност

In vitro и *in vivo* проучванията за генотоксичност, покриващи съответните крайни точки за генотоксичност, не показват данни за мутагенна или кластогенна активност. Не са провеждани проучвания за канцерогенност.

Оценка на риска за околната среда (ERA)

Проучвания за ERA показват, че мидостаурин притежава потенциал да бъде устойчив, биокумулативен и токсичен за околната среда.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Макроголглицеролов хидроксистеарат
Макрогол
Етанол, безводен
Царевично олио моно-ди-триглицериди
All-гас-α-токоферол

Състав на капсулата

Желатин
Глицерол
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Пречистена вода

Печатно мастило

Кармин (E120)
Хипромелоза
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PA/Al/PVC/Al блистери. Един блистер съдържа 4 меки капсули.

Опаковки, съдържащи 56 (2 опаковки по 28) или 112 (4 опаковки по 28) меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1218/001-002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18 септември 2017 г.

Дата на последно подновяване: 30 май 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rydapt 25 mg меки капсули
мидостаурин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 25 mg мидостаурин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроглицеролов хидроксистеарат и безводен етанол. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Мека капсула

56 (2 опаковки по 28) капсули
112 (4 опаковки по 28) капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1218/001	112 (4 опаковки по 28) капсули
EU/1/17/1218/002	56 (2 опаковки по 28) капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rydapt 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rydapt 25 mg меки капсули
мидостаурин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 25 mg мидостаурин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроглицеролов хидроксистеарат и безводен етанол. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Мека капсула

28 капсули. Да не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/17/1218/001	112 (4 опаковки по 28) капсули
EU/1/17/1218/002	56 (2 опаковки по 28) капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Rydapt 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rydapt 25 mg капсули
мидостаурин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Rydapt 25 mg меки капсули мидостаурин (midostaurin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rydapt и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rydapt
3. Как да приемате Rydapt
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rydapt
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rydapt и за какво се използва

Какво представлява Rydapt

Rydapt съдържа активното вещество мидостаурин. То принадлежи към клас лекарства, наречени протеинкиназни инхибитори.

За какво се използва Rydapt

Rydapt се използва за лечение на остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при възрастни, които имат дефект в гена, наречен FLT3. Острата миелоидна левкемия е вид рак на определени бели кръвни клетки (наречени „миелоидни“ клетки), при който тялото произвежда прекалено много от тези болестни клетки.

Rydapt се използва също при възрастни за лечение на агресивна системна мастоцитоза (АСМ), системна мастоцитоза, асоциирана с хематологична неоплазма (СМ-АХН) или мастоцитна левкемия (МСЛ). Това са заболявания, при които организмът произвежда прекалено много мастни клетки, вид бели кръвни клетки. Симптомите се дължат на навлизане на твърде много мастни клетки в определени органи, като черен дроб, костен мозък или слезка, и освобождаването на вещества, като например хистамин, в кръвта.

Как действа Rydapt

Мидостаурин блокира действието на някои ензими (кинази) в болестните клетки и спира тяхното делене и растеж.

В началото на лечението на ОМЛ Rydapt винаги се използва заедно с химиотерапия (лекарства за лечение на злокачествено заболяване).

Ако имате някакви въпроси относно начина на действие на Rydapt или защо това лекарство Ви е било предписано, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Rydapt

Следвайте внимателно указанията на Вашия лекар. Те могат да се различават от общата информация, съдържаща се в тази листовка.

Не приемайте Rydapt

- ако сте алергични към мидостаурин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че може да сте алергични, консултирайте се с Вашия лекар.
- ако приемате някое от следните лекарства:
 - лекарства, използвани за лечение на туберкулоза, като рифампицин;
 - лекарства, използвани за лечение на епилепсия, като карбамазепин или фенитоин;
 - ензалутамид, лекарство, използвано за лечение на рак на простатата;
 - жълт кантарион (познат също като *Hypericum perforatum*), билка, използвана за лечение на депресия.

Тези лекарства трябва да се избягват по време на лечението с Rydapt. Говорете с Вашия лекар, ако Ви е казано, че трябва да започнете да приемате някое от тях по време на лечението с Rydapt.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Rydapt:

- ако имате някакви инфекции;
- ако имате сърдечно заболяване;
- ако имате проблеми с белите дробове или дишането;
- ако имате проблеми с бъбреците.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако получите някой от тези симптоми по време на лечението с Rydapt:

- ако имате висока температура, възпалено гърло или язви в устата, тъй като това може да са признаци, че броят на Вашите бели кръвни клетки е нисък;
- ако имате новопоявили се или влошаващи се симптоми, като висока температура, кашлица със или без хракки, гръдна болка, затруднено дишане или задух, тъй като това може да са признаци на белодробни проблеми;
- ако имате или сте имали гръдна болка или дискомфорт, световъртеж, прималяване, замаяност, синьо оцветяване на устните, дланите или ходилата, задух или подуване на долните крайници (оток) или кожата, тъй като това може да са признаци на сърдечни проблеми.

Може да е необходимо Вашият лекар да коригира, временно или изцяло да спре лечението с Rydapt.

Проследяване по време на лечението с Rydapt

Вашият лекар ще Ви прави редовно кръвни изследвания по време на лечението с Rydapt, за да проследява броя на кръвните клетки (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити) и нивата на електролитите (напр. калций, калий, магнезий) в организма Ви. Също така редовно ще проследява Вашата сърдечна и белодробна функция.

Деца и юноши

Rydapt не трябва да се прилага при деца и юноши на възраст под 18 години, които получават също и друга химиотерапия, тъй като може да причини сериозно намаляване броя на някои видове кръвни клетки.

Други лекарства и Rydapt

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Причината за това е, че Rydapt може да окаже влияние върху начина на действие на някои лекарства. Някои други лекарства могат също да окажат влияние върху начина на действие на Rydapt.

Следните лекарства трябва да се избягват по време на лечението с Rydapt:

- лекарства, използвани за лечение на туберкулоза, като рифампицин;
- лекарства, използвани за лечение на епилепсия, като карбамазепин или фенитоин;
- ензалутамид, лекарство, използвано за лечение на рак на простатата;
- жълт кантарион (познат също като *Hypericum perforatum*), билка, използвана за лечение на депресия.

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните лекарства:

- някои лекарства, които се използват за лечение на инфекции, като кетоконазол или кларитромицин;
- някои лекарства, които се използват за лечение на ХИВ, като ритонавир или ефавиренц;
- някои лекарства, които се използват за лечение на депресия, като нефазодон или бупропион;
- някои лекарства, които се използват за контролиране на нивата на мазнините в кръвта, като аторвастатин или розувастатин;
- тизанидин, лекарство, което се използва за отпускане на мускулите;
- хлорзоксазон, лекарство, което се използва за лечение на дискомфорт, причинен от мускулни спазми.

Ако приемате някое от тези лекарства, може да се наложи Вашият лекар да Ви предпише друго лекарство по време на лечението с Rydapt.

Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако вече приемате Rydapt и Ви предпишат ново лекарство, което не сте приемали преди това по време на лечението с Rydapt.

Попитайте Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни, дали Вашето лекарство е някое от лекарствата, изброени по-горе.

Бременност и кърмене

Rydapt може да увреди плода и не се препоръчва по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Rydapt може да увреди Вашето дете. Не трябва да кърмите по време на лечението с Rydapt и в продължение на поне 4 месеца след спиране на лечението.

Контрацепция при жени

Ако забременеете, докато приемате Rydapt, той може да увреди Вашето дете. Вашият лекар ще Ви помоли да си направите тест за бременност преди започване на лечението с Rydapt, за да се увери, че не сте бременна. Трябва да използвате ефективни методи за контрацепция, докато приемате Rydapt и в продължение на поне 4 месеца след като сте спрели да го приемате. Вашият лекар ще обсъди с Вас най-подходящите методи за контрацепция, които да използвате.

Ако забременеете или мислите, че сте бременна, кажете на Вашия лекар незабавно.

Фертилитет

Rydapt може да намали мъжкия и женския фертилитет. Трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да започнете лечение.

Шофиране и работа с машини

Обърнете специално внимание, когато шофирате и работите с машини, тъй като може да получите замаяност и световъртеж, докато приемате Rydapt.

Rydapt съдържа безводен етанол (алкохол)

Това лекарство съдържа 666 mg алкохол (етанол) в доза 200 mg (максимална дневна доза), което е еквивалентно на 14 об. % безводен етанол. Количеството в доза 200 mg от това лекарство е еквивалентно на 17 ml бира или 7 ml вино. Малкото количество алкохол в това

лекарство няма да има никакви забележими ефекти. Алкохолът може да бъде вреден, ако имате проблеми, свързани с алкохола, епилепсия или чернодробни проблеми, или ако сте бременна или кърмите.

Rydapt съдържа макроглицеролов хидроксистеарат (рициново масло)

Това лекарство съдържа макроглицеролов хидроксистеарат, който може да предизвика стомашен дискомфорт и диария.

3. Как да приемате Rydapt

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не превишавайте дозата, предписана от Вашия лекар.

Колко Rydapt да приемете

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули да приемете.

- *Пациенти с ОМЛ*
Обичайната дневна доза е 50 mg (2 капсули) два пъти дневно.
- *Пациенти с АСМ, СМ-АХН или МСL*
Обичайната дневна доза е 100 mg (4 капсули) два пъти дневно.

В зависимост от това, как отговаряте на лечението с Rydapt, Вашият лекар може да намали дозата Ви или временно да спре лечението.

Прием на лекарството

- Приемът на Rydapt по едно и също време всеки ден ще Ви помогне да не забравяте да приемате Вашето лекарство;
- Приемайте Rydapt два пъти дневно на около 12-часови интервали (например със закуската и с вечерята).
- Приемайте Rydapt с храна.
- Гълтайте капсулите цели с чаша вода. Не ги отваряйте, не ги чупете и не ги дъвчете, за да осигурите правилно дозиране и да избегнете неприятния вкус на съдържанието на капсулата.
- При пациентите с ОМЛ Rydapt се прилага заедно с химиотерапия. Много е важно да следвате препоръките на Вашия лекар.
- Ако повърнете след като сте глътнали капсулата, не вземайте повече капсули до следващата Ви доза според установената схема.

Колко дълго да приемате Rydapt

- Продължете приема на Rydapt толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да се увери, че лечението има желания ефект.
- Ако се лекувате за ОМЛ, след като спрете да приемате Rydapt заедно с химиотерапия, ще продължите да приемате Rydapt самостоятелно в продължение на до 12 месеца.
- Ако се лекувате за АСМ, СМ-АХН или МСL, ще приемате Rydapt като дългосрочно лечение, което може да продължи месеци или години.

Ако имате никакви въпроси, относно това, колко дълго да приемате Rydapt, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте приели повече от необходимата доза Rydapt

Ако сте приели повече капсули, отколкото трябва, или ако някой друг е приел Вашето лекарство, говорете с Вашия лекар или отидете в болница незабавно, вземайки опаковката със себе си, тъй като може да се наложи провеждането на лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Rydapt

Ако сте забравили да приемете Rydapt, прескочете пропуснатата доза и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Вместо това изчакайте, докато стане време за приема на следващата доза.

Ако сте спрели приема на Rydapt

Спирането на лечението с Rydapt може да влоши Вашето състояние. Не спирайте приема на лекарството, освен ако Вашият лекар не Ви каже да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Спрете приема на Rydapt и кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите нещо от изброеното по-долу, тъй като това може да са признаци на алергична реакция:

- затруднено дишане или преглъщане;
- замаяност;
- оток на лицето, устните, езика или гърлото;
- силен сърбеж на кожата с червен обрив или подутини.

Някои нежелани реакции при пациенти с ОМЛ могат да бъдат сериозни.

Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- слабост, спонтанно кървене или получаване на синини, чести инфекции със симптоми като висока температура, студени тръпки, възпалено гърло или язви в устата (признаци на понижен брой на белите кръвни клетки);
- повишена температура, кашлица със или без секрет, болка в гръдния кош, затруднено дишане или задух (признаци на неинфекциозна интерстициална белодробна болест или пневмонит);
- силен задух, затруднено и необичайно ускорено дишане, замаяност, световъртеж, обърканост и силна умора (признаци на остър респираторен дистрес синдром);
- инфекции, висока температура, ниско кръвно налягане, понижено отделяне на урина, ускорен пулс, учестено дишане (признаци на сепсис или неутропеничен сепсис).

Други възможни нежелани реакции при пациенти с ОМЛ

Другите нежелани реакции включват изброените по-долу. Ако някоя от тези нежелани реакции стане тежка, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Повечето от нежеланите реакции са леки до умерени по тежест и като цяло ще изчезнат след няколко седмици лечение.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на мястото на катетъра;
- червени или лилави, плоски, точковидни петна под кожата (петехии);
- проблеми със съня (безсъние);
- главоболие;
- задух, затруднено дишане (диспнея);
- необичайни резултати от електрокардиограма, което може да насочи Вашия лекар, че имате аномалия на електрическата активност на сърцето, известна като удължаване на QT интервала;
- замаяност, световъртеж (ниско кръвно налягане);
- кървене от носа;

- болка в гърлото (ларингеална болка);
- афти в устата (стоматит);
- гадене, повръщане;
- болка в горната част на корема;
- хемороиди;
- прекомерно потене;
- кожен обрив с отслабяване на кожата или лющене (ексфолиативен дерматит);
- болка в гърба;
- ставна болка (артралгия);
- висока температура;
- жажда, повишено отделяне на урина, тъмна урина, суха зачервена кожа (признаци на високи нива на кръвната захар, познато като хипергликемия);
- мускулна слабост, сънливост, обърканост, гърчове, нарушено съзнание (признаци на високи нива на натрий в кръвта, познато като хипернатриемия);
- мускулна слабост, мускулни спазми, неправилен сърдечен ритъм (признаци на ниски нива на калий в кръвта, познато като хипокалиемия);
- получаване на синини и кървене (нарушено кръвосъсирване);
- отклонения в резултатите на кръвните тестове, които могат да покажат на Вашия лекар колко добре функционират определени органи в организма Ви: повишени нива на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) и/или аспартат аминотрансферазата (АСАТ) (показателни за чернодробната функция).

Чести (могат да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- инфекция на горните дихателни пътища;
- гадене, повръщане, запек, коремна болка, често уриниране, жажда, мускулна слабост и потрепване (признаци на високи нива на калций в кръвта, познато като хиперкалциемия);
- прималвяване;
- неволево треперене на тялото;
- главоболие, замаяност (високо кръвно налягане);
- ускорен сърдечен ритъм (синусова тахикардия);
- събиране на течност около сърцето, което, ако е в тежка степен, може да намали способността на сърцето да изпомпва кръв (перикарден излив);
- събиране на течност в белия дроб/гърдната кухина, което, ако е в тежка степен, може да Ви остави без дъх (плеврален излив);
- възпалено гърло и хрема;
- оток на клепача;
- дискомфорт в областта на ануса и ректума;
- коремна болка, гадене, повръщане, запек (стомашен дискомфорт);
- суха кожа;
- болка в окото, замъглено зрение, непоносимост към светлина (кератит);
- болка във врата;
- болка в костите;
- болка в крайниците;
- повишено тегло;
- образуване на съсирек в катетъра;
- отклонения в резултатите на кръвните тестове, които могат да покажат на Вашия лекар колко добре функционират определени части от Вашето тяло: високи нива на пикочната киселина.

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни)

- надигнати, болезнени, червени до тъмночервеникаво-лилави петна по кожата или рани, които се появяват основно по ръцете, краката, лицето и шията, с повишена температура (признаци на остра фебрилна неутрофилна дерматоза).

Някои нежелани реакции при пациенти с ACM, CM-AXH и MCL могат да бъдат сериозни. Кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра незабавно, ако забележите нещо от изброеното по-долу:

- слабост, спонтанно кървене или получаване на синини, чести инфекции с признаци като висока температура, студени тръпки, възпалено гърло или язви в устата (признаци на понижен брой на белите кръвни клетки);
- висока температура, кашлица, затруднено или болезнено дишане, хриптене, гръдна болка при дишане (признаци на пневмония);
- повишена температура, кашлица със или без секрет, болка в гръдния кош, затруднено дишане или задух (признаци на неинфекциозна интерстициална белодробна болест или пневмонит);
- инфекции, висока температура, замаяност, световъртеж, понижено отделяне на урина, ускорен пулс, ускорено дишане (признаци на сепсис или неутропеничен сепсис);
- повръщане на кръв, черни или кървави изпражнения (признаци на гастроинтестинално кървене).

Други възможни нежелани реакции при пациенти с ACM, CM-AXH и MCL

Другите нежелани реакции включват тези, изброени по-долу. Ако някоя от тези нежелани реакции стане сериозна, кажете на Вашия лекар или фармацевт.

Повечето от нежеланите реакции са леки до умерени по тежест и като цяло ще изчезнат след няколко седмици лечение.

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- инфекция на пикочните пътища;
- инфекция на горните дихателни пътища;
- главоболие;
- замаяност;
- задух, затруднено дишане (диспнея);
- кашлица;
- събиране на течност в белите дробове/гръдната кухина, което, ако е изразено, може да Ви остави без дъх (плеврален излив);
- необичайни резултати от електрокардиограма, което може да насочи Вашия лекар, че имате аномалия на електрическата активност на сърцето, известна като удължаване на QT интервала;
- кървене от носа;
- гадене, повръщане;
- диария;
- запек;
- оток на крайниците (прасците, глезените);
- чувство за силна умора (умора);
- висока температура;
- жажда, повишено отделяне на урина, тъмна урина, суха зачервена кожа (признаци на високи нива на кръвната захар, известно като хипергликемия);
- пожълтяване на кожата и очите (признак на висок билирубин в кръвта);
- отклонения в резултатите на кръвните тестове, които могат да покажат възможни проблеми с панкреаса (високи нива на липаза или амилаза) и черния дроб (високи нива на аланин аминотрансферазата (АЛАТ) или аспартат аминотрансферазата (АСАТ)).

Чести (могат да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- неволно треперене на тялото;
- кашлица с хрипки, гръдна болка, висока температура (bronхит);
- херпес на устните поради вирусна инфекция (орален херпес);
- болезнено и често уриниране (цистит);
- усещане за напрежение или болка в бузите и челото (синусит);
- зачервен, подут болезнен обрив на някоя част на тялото (еризипел);
- херпес зостер;

- нарушено внимание;
- чувство на замаяност с усещане за виене на свят (вертиго);
- получаване на синини (хематом);
- разстроен стомах, нарушено храносмилане;
- усещане за слабост (астения);
- студени тръпки;
- генерализиран оток (едем);
- повишено тегло;
- контузия (синини);
- падания;
- замаяност, световъртеж (ниско кръвно налягане);
- възпалено гърло;
- бързо наддаване на тегло.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rydapt

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
- Не използвайте това лекарство, ако забележите, че целостта на опаковката е нарушена или има някакви признаци на отваряне.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rydapt

- Активно вещество: мидостаурин. Всяка мека капсула съдържа 25 mg мидостаурин.
- Други съставки: макроголглицеролов хидроксистеарат (вижте „Rydapt съдържа макроголглицеролов хидроксистеарат (рициново масло)“ в точка 2), желатин, макрогол, глицерол, безводен етанол (вижте „Rydapt съдържа безводен етанол (алкохол)“ в точка 2), царевично олио моно-ди-триглицериди, титанов диоксид (E171), all-гас-алфа-токоферол, жълт железен оксид (E172), червен железен оксид (E172), кармин (E120), хипромелоза, пропиленгликол, пречистена вода.

Как изглежда Rydapt и какво съдържа опаковката

Rydapt 25 mg меки капсули (капсули) са бледооранжеви, продълговати капсули, с отпечатано с червено „PKC NVR“.

Капсулите се предоставят в блистери и се предлагат в опаковки, съдържащи 56 капсули (2 опаковки по 28 капсули) или 112 капсули (4 опаковки по 28 капсули). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Германия

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>