

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rydapt 25 mg kapsler, bløde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver blød kapsel indeholder 25 mg midostaurin.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver blød kapsel indeholder ca. 83 mg ethanol, vandfri og 415 mg ricinusolie, polyoxylet, hydrogeneret.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, blød (kapsel).

Lysorange, aflang kapsel påtrykt "PKC NVR" i rødt. Kapslen måler ca. 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rydapt er indiceret:

- til voksne patienter med nydiagnosticeret akut myeloid leukæmi (AML), som er FLT3-mutation-positive (se pkt. 4.2), i kombination med standard daunorubicin- og cytarabin-induktion og højdosis konsolideringskemoterapi med cytarabin. Hos patienter med komplet respons gives efterfølgende Rydapt monoterapi som vedligeholdelsesbehandling;
- som monoterapi til behandling af voksne patienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose associeret med hæmatologisk neoplasi (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Rydapt bør initieres af en læge med erfaring inden for cancerbehandlinger.

Det skal være bekræftet ved brug af en valideret test, at AML-patienter har en FLT3-mutation (intern tandemduplikation [ITD] eller tyrosinkinasedomæne [TKD]), inden patienten begynder at tage midostaurin.

Dosering

Rydapt skal tages oralt to gange daglig med ca. 12 timers mellemrum. Kapslerne bør tages sammen med mad (se pkt. 4.5 og 5.2).

Profylaktiske antiemetika bør administreres i overensstemmelse med lokal medicinsk praksis i henhold til patientens tolerance.

AML

Den anbefalede dosis af Rydapt er 50 mg oralt to gange daglig.

Rydapt doseres på dag 8-21 i induktions- og konsolideringskemoterapi serierne og for patienter med komplet respons herefter hver dag som monoterapi vedligeholdelsesbehandling indtil tilbagefald i op til 12 serier af 28 dages varighed (se pkt. 4.1). Hos patienter, der skal have en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (SCT), bør Rydapt seponeres 48 timer forud for konditioneringsregimet for SCT.

Dosisændringer ved AML

Anbefalinger til dosismodifikation for Rydapt hos patienter med AML er angivet i tabel 1.

Tabel 1 Anbefalinger til doseringssafbrydelse, reduktion og seponering af Rydapt hos patienter med AML

Fase	Kriterier	Dosering af Rydapt
Induktion, konsolidering og vedligeholdelse	Grad 3/4 lungeinfiltrationer	Afbryd doseringen af Rydapt i den resterende del af cyklus. Genoptag doseringen af Rydapt med samme dosis, når infiltrationerne er opløst til grad ≤ 1 .
	Anden ikke-hæmatologisk grad 3/4-toksicitet	Afbryd doseringen af Rydapt indtil toksicitet, der betragtes som i hvert fald muligvis relateret til Rydapt, er opløst til grad ≤ 2 , og genoptag herefter doseringen med Rydapt.
	QTc interval >470 ms og ≤ 500 ms	Nedsæt doseringen af Rydapt til 50 mg en gang daglig i resten af cyklussen. Genoptag den initiale dosering af Rydapt i den næste cyklus, forudsat at QTc-intervallet forbedres til ≤ 470 ms i starten af denne cyklus. Alternativt fortsæt med 50 mg Rydapt en gang daglig.
	QTc interval >500 ms	Tilbagehold eller afbryd behandlingen med Rydapt i resten af cyklussen. Genoptag behandlingen med den initiale dosis af Rydapt, hvis QTc forbedres til ≤ 470 ms lige før den næste cyklus. Giv ikke Rydapt i løbet af den næste cyklus, hvis QTc-intervallet ikke er forbedret i tide til at starte behandling i denne cyklus. Behandling med Rydapt kan undlades i så mange cyklusser som nødvendigt, indtil QTc forbedres.
Vedligeholdelsesbehandling alene	Grad 4 neutropeni (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Afbryd doseringen af Rydapt indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, og genoptag herefter med 50 mg to gange daglig. Hvis neutropeni (ANC $<1,0 \times 10^9/l$) varer ved i >2 uger og formodes at være relateret til Rydapt, skal behandlingen seponeres.
	Vedvarende grad 1/2 toksicitet	Vedvarende grad 1 eller 2 toksicitet, som patienter anser som uacceptable, kan medføre en afbrydelse af behandlingen i op til 28 dage.

ANC: absolut neutrofiltal.

ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Den anbefalede startdosis af Rydapt er 100 mg oralt to gange daglig.

Behandlingen bør fortsættes, så længe der observeres en klinisk fordel, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet.

Dosisændringer ved ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Anbefalinger til dosismodifikation for Rydapt hos patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi er angivet i tabel 2.

Tabel 2 Anbefalinger til doseringsafbrydelse, reduktion og seponering af Rydapt hos patienter med ASM, SM-AHN eller mastcelleleukæmi

Kriterier	Dosering af Rydapt
ANC <1,0 x 10 ⁹ /l som tilskrives Rydapt hos patienter uden mastcelleleukæmi, eller ANC på under 0,5 x 10 ⁹ /l som tilskrives Rydapt hos patienter med en <i>baseline</i> ANC-værdi på 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Afbryd doseringen af Rydapt, indtil ANC ≥1,0 x 10 ⁹ /l. Genoptag herefter doseringen med 50 mg to gange daglig, og øg til 100 mg to gange daglig, hvis dette tolereres. Afbryd doseringen af Rydapt, hvis der i >21 dage ses vedvarende lav ANC, som formodes at være relateret til Rydapt.
Trombocytal på mindre end 50 x 10 ⁹ /l som tilskrives Rydapt hos patienter uden mastcelleleukæmi, eller trombocytal på mindre end 25 x 10 ⁹ /l som tilskrives Rydapt hos patienter med trombocytal ved <i>baseline</i> på 25-75 x 10 ⁹ /l	Afbryd doseringen af Rydapt, indtil trombocytallet er på 50 x 10 ⁹ /l eller højere. Genoptag herefter doseringen af Rydapt med 50 mg to gange daglig, og øg til 100 mg to gange daglig, hvis dette tolereres. Afbryd doseringen af Rydapt, hvis der i >21 dage ses vedvarende lavt trombocytal, som formodes at være relateret til Rydapt.
Hæmoglobinverdier på mindre end 8 g/dl som tilskrives Rydapt hos patienter uden mastcelleleukæmi, eller livstruende anæmi som tilskrives Rydapt hos patienter med hæmoglobinverdier ved <i>baseline</i> på 8-10 g/dl	Afbryd doseringen af Rydapt, indtil der ses hæmoglobinverdier på 8 g/dl eller højere. Genoptag herefter doseringen af Rydapt med 50 mg to gange daglig, og øg til 100 mg to gange daglig, hvis dette tolereres. Afbryd doseringen af Rydapt, hvis der i >21 dage ses vedvarende lave hæmoglobinverdier, som formodes at være relateret til Rydapt.
Grad 3/4 kvalme og/eller opkastning på trods af optimal anti-emetisk behandling	Afbryd doseringen af Rydapt i 3 dage (6 doser). Genoptag herefter doseringen med 50 mg to gange daglig, og øg gradvist til 100 mg to gange daglig, hvis dette tolereres.
Anden ikke-hæmatologisk grad 3/4-toksicitet	Afbryd doseringen af Rydapt indtil hændelsen er svundet ind til grad ≤2. Genoptag herefter doseringen af Rydapt med 50 mg to gange daglig, og øg til 100 mg to gange daglig, hvis dette tolereres. Afbryd doseringen af Rydapt, hvis toksiciteten ikke er svundet ind til grad ≤2 inden for 21 dage, eller når svær toksicitet ses igen ved en lavere dosis af Rydapt.
ANC: absolut neutrofilal. CTCAE-sværhedsgrad: grad 1 = lette symptomer, grad 2 = moderate symptomer; grad 3 = svære symptomer, grad 4 = livstruende symptomer.	

Glemte doser

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den efterfølgende dosis på det planlagte tidspunkt.

I tilfælde af opkastning skal patienten ikke tage en ny dosis af Rydapt, men bør tage den næste dosis som planlagt.

Særlige populationer

Ældre (≥65 år)

Dosisjustering er ikke påkrævet hos patienter over 65 år (se pkt. 5.2). Hos patienter i alderen ≥60 år bør Rydapt kun anvendes til patienter, der er egnede til at modtage intensiv induktionskemoterapi med tilstrækkelig performance status og uden signifikante comorbiditeter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er begrænset klinisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion, og der foreligger ingen data om patienter med nyresygdom i slutstadiet (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat (Child-Pugh A eller B) leverfunktion (se pkt. 5.2). Eksponering for midostaurin og dets aktive metabolit CGP62221 er væsentligt lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos patienter med normal leverfunktion (se pkt. 5.2). Der er imidlertid utilstrækkelige effektdata hos patienter med svært nedsat leverfunktion til at antyde, at en dosisjustering er nødvendig.

Akut promyelocyt leukæmi

Rydapt er ikke blevet undersøgt hos patienter med akut promyelocyt leukæmi, og derfor anbefales det ikke at anvende Rydapt hos denne patientpopulation.

Pædiatrisk population

På grund af risikoen for forlænget hæmatologisk restitution (såsom længerevarende svær neutropeni, og trombocytopeni) bør Rydapt ikke anvendes i kombination med intensive pædiatrisk AML kombinations-kemoterapiregimer, herunder antracykliner, fludarabin og cytarabin (se pkt. 4.4 og 5.1).

Administration

Rydapt er til oral anvendelse.

Kapslerne bør synkes hele med et glas vand. For at sikre korrekt dosering og undgå ubehagelig smag af kapselindholdet, bør kapslerne ikke åbnes, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration af potente CYP3A4-induktorer, fx rifampicin, prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*), carbamazepin, enzalutamid, phenytoin (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neutropeni og infektioner

Der er forekommet neutropeni hos patienter, som fik Rydapt som monoterapi og i kombination med kemoterapi (se pkt. 4.8). Svær neutropeni (ANC <0,5 x 10⁹/l) var generelt reversibel, hvis behandling med Rydapt blev afbrudt indtil bedring eller seponeret i studierne af ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi. Leukocytallet (WBC) bør monitoreres regelmæssigt, særligt ved behandlingsstart.

Hos patienter, der udvikler uventet svær neutropeni, bør behandling med Rydapt afbrydes, indtil ANC er $\geq 1,0 \times 10^9/l$, som anbefalet i tabel 1 og 2. Rydapt bør seponeres hos patienter, der udvikler tilbagevendende eller længerevarende svær neutropeni, som formodes at være relateret til Rydapt (se pkt. 4.2).

Aktive alvorlige infektioner bør være under kontrol, før der startes behandling med Rydapt som monoterapi. Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på infektion, inklusive infektioner relateret til administrationssystem, og hvis infektionen konstateres, skal der omgående iværksættes passende behandling, herunder seponering af Rydapt ved behov.

Kardial dysfunktion

Patienter med symptomatisk kronisk hjerteinsufficiens blev ekskluderet fra de kliniske studier. I studierne af ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi forekom der kardial dysfunktion, fx kronisk hjerteinsufficiens (CHF) (herunder nogle dødsfald) og forbigående fald i venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF). Der blev ikke observeret nogen forskel i CHF mellem armene med Rydapt + kemoterapi og placebo + kemoterapi i det randomiserede AML-studie. Hos risikopatienter bør Rydapt anvendes med forsigtighed og patienten monitoreres tæt ved at vurdere LVEF, når det er klinisk indiceret (ved *baseline* og under behandling).

En øget hyppighed af QTc-forlængelse blev set hos patienter, som blev behandlet med midostaurin (se pkt. 4.8). Der blev dog ikke fundet nogen forklaring på mekanismen bag denne observation. Der skal udvises forsigtighed hos patienter med risiko for QTc-forlængelse (fx på grund af samtidig behandling med anden medicin og/eller elektrolytforstyrrelser). Regelmæssige evalueringer af QT ved brug af EKG bør overvejes, hvis Rydapt tages samtidig med lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet.

Pulmonal toksicitet

Interstitiel lungesygdom (ILD) og pneumonitis, i nogle tilfælde med dødelig udgang, er forekommet hos patienter, der blev behandlet med Rydapt som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Patienterne bør monitoreres for lungesyntomer, som er tegn på ILD eller pneumonitis, og Rydapt bør seponeres hos patienter, der oplever lungesyntomer, som er tegn på ILD eller pneumonitis uden infektiøs ætiologi \geq grad 3 (NCI CTCAE).

Embryoføtal toksicitet og amning

Gravide kvinder bør informeres om den mulige risiko for fosteret, og kvinder i den fertile alder bør rådes til at tage en graviditetstest inden for 7 dage før behandling med Rydapt initieres samt til at anvende sikker kontraktion under behandling med Rydapt og i mindst 4 måneder efter behandlingsophør.

På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger af Rydapt hos ammede spædbørn bør kvinder stoppe med at amme under behandling med Rydapt og i mindst 4 måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

På grund af risikoen for forlænget hæmatologisk restitution (såsom længerevarende svær neutropeni, og trombocytopeni) bør Rydapt ikke anvendes i kombination med intensive pædiatrisk AML kombinations-kemoterapiregimer, herunder antracykliner, fludarabin og cytarabin (se pkt. 4.4 og 5.1).

Alvorlig nedsat nyrefunktion

Der skal udvises forsigtighed, når det overvejes, om midostaurin skal administreres til patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion eller nyresvigt, og patienterne bør overvåges nøje for tegn på toksicitet (se pkt. 5.2).

Interaktioner

Forsigtighed er påkrævet ved behandling med midostaurin og samtidig behandling med lægemidler, der er stærke hæmmere af CYP3A4. Det gælder for eksempel antifungale lægemidler (fx ketoconazol), visse antivirale lægemidler (fx ritonavir), makrolidantibiotika (fx clarithromycin) og nefazodon. Det skyldes, at disse lægemidler kan øge plasmakoncentrationerne af midostaurin, især ved (gen-)start af en behandling med midostaurin (se pkt. 4.5). Anvendelse af andre lægemidler, der ikke er stærke hæmmere af CYP3A4-aktivitet, bør overvejes. I situationer, hvor der ikke findes tilfredsstillende terapeutiske alternativer, bør patienterne overvåges nøje for toksicitet relateret til midostaurin.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogenet, hvilket kan give mavebesvær og diarré.

Dette lægemiddel indeholder 666 mg alkohol (ethanol) pr. 200 mg dosis (maksimal daglig dosis), svarende til 14 % v/v ethanol, vandfri. Mængden i 200 mg af dette lægemiddel svarer til 17 ml øl eller 7 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt. Alkohol kan være skadeligt for patienter med alkoholrelaterede problemer, epilepsi eller leverproblemer, eller under graviditet eller amning.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Midostaurin gennemgår omfattende metabolisme i leveren hovedsageligt via CYP3A4-enzymet, som enten kan induceres eller hæmmes af en række lægemidler, hvis disse gives samtidig.

Andre lægemidlers indvirkning på Rydapt

Lægemidler eller stoffer, der påvirker aktiviteten af CYP3A4, kan påvirke plasmakoncentrationerne af midostaurin og dermed sikkerheden og/eller virkningen af Rydapt.

Potente CYP3A4-induktorer

Samtidig anvendelse af Rydapt og potente CYP3A4-induktorer (fx carbamazepin, rifampicin, enzalutamid, phenytoin, prikbladet perikon [*Hypericum perforatum*]) er kontraindiceret (se pkt. 4.3). Potente CYP3A4-induktorer nedsætter eksponeringen for midostaurin og dets aktive metabolitter (CGP52421 og CGP62221). I et studie med raske forsøgspersoner førte samtidig administration af den potente CYP3A4-induktor rifampicin (600 mg daglig) indtil *steady state* samt en enkelt dosis af midostaurin på 50 mg til nedættelse af C_{max} og AUC_{inf} for midostaurin med henholdsvis 73 % og 96 % i gennemsnit. CGP62221 udviste et tilsvarende mønster. Den gennemsnitlige AUC_{last} for CGP52421 blev reduceret med 60 %.

Potente CYP3A4-hæmmere

Potente CYP3A4-hæmmere kan øge blodkoncentrationerne af midostaurin. I et studie med 36 raske forsøgspersoner førte samtidig administration af den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol indtil *steady state* samt en enkelt dosis midostaurin på 50 mg til en signifikant øgning i eksponeringen for midostaurin (stigning til 1,8 gange C_{max} og 10 gange AUC_{inf}) og 3,5 gange stigning i AUC_{inf} for CGP62221, mens C_{max} af de aktive metabolitter (CGP62221 og CGP52421) blev halveret (se pkt. 5.2). Ved *steady state* af midostaurin (50 mg to gange daglig i 21 dage) og med den potente CYP3A4-hæmmer itraconazol ved *steady state* hos en undergruppe af patienter (N=7), var *steady state*-eksponeringen for midostaurin (C_{min}) øget 2,09 gange. C_{min} for CGP52421 var øget med 1,3 gange, men der blev ikke observeret en signifikant effekt på eksponeringen for CGP62221 (se pkt. 4.4).

Rydapts indvirkning på andre lægemidler

Substrater af CYP-enzymet

Samtidig administration af en enkelt dosis bupropion (CYP2B6-substrat) med flere doser midostaurin (50 mg to gange dagligt) ved *steady state* hos raske forsøgspersoner reducerede bupropion AUC_{inf} og AUC_{last} med henholdsvis 48 % og 49 % og C_{max} med 55 % i forhold til administration af bupropion alene. Dette indikerer, at midostaurin er en let induktor af CYP2B6. Lægemidler med et snævert terapeutisk område, som er substrater for CYP2B6 (fx bupropion eller efavirenz), bør anvendes med forsigtighed, når de administreres samtidig med midostaurin, og det kan være nødvendigt at justere dosis for at opretholde optimal eksponering.

Baseret på *in vitro*-data er midostaurin og dets aktive metabolitter, CGP52421 og CGP62221, hæmmere af CYP1A2 og CYP2E1 og induktorer af CYP1A2. Derfor bør lægemidler med et snævert terapeutisk område, som er substrater for CYP1A2 (fx tizanidin) og CYP2E1 (fx chlorzoxazon), anvendes med forsigtighed, når de administreres samtidig med midostaurin, og det kan være nødvendigt at justere dosis for at opretholde optimal eksponering.

Transportør-substrater

Samtidig administration af en enkelt dosis rosuvastatin (BCRP-substrat) og en enkelt dosis midostaurin (100 mg) hos raske forsøgspersoner øgede rosuvastatins AUC_{inf} og AUC_{last} med henholdsvis 37 % og 48 %; C_{max} blev ca. fordoblet (2,01 gange) sammenlignet med administration af rosuvastatin alene. Dette indikerer, at midostaurin har en let hæmmende effekt på BCRP-substrater. Lægemidler med et snævert terapeutisk interval, som er substrater for transportøren BCRP (fx rosuvastatin eller atorvastatin), bør anvendes med forsigtighed, når de administreres samtidig med midostaurin, og det kan være nødvendigt at justere dosis for at opretholde optimal eksponering.

Hormonelle kontraktiva

Der var ingen klinisk signifikant farmakokinetisk lægemiddelinteraktion mellem flere doser af midostaurin (50 mg to gange dagligt) ved *steady state* og orale kontraktiva indeholdende ethinylestradiol og levonorgestrel hos raske kvinder. Det forventes derfor ikke, at den kontraktive effekt af denne kombination vil blive kompromitteret ved samtidig administration af midostaurin.

Interaktion med fødevarer

Hos raske forsøgspersoner blev absorptionen af midostaurin (AUC) øget med gennemsnitligt 22 %, når Rydapt blev administreret samtidig med et standardmåltid, og med gennemsnitligt 59 % ved samtidig administration med et fedtholdigt måltid. Maksimumskoncentrationen (C_{max}) af midostaurin blev reduceret med 20 % med et standardmåltid og med 27 % med et fedtholdigt måltid i forhold til administration på tom mave (se pkt. 5.2).

Det anbefales at administrere Rydapt sammen med mad.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør informeres om, at midostaurin i dyrestudier har vist sig at have en skadelig virkning på det udviklende foster. Seksuelt aktive kvinder i den fertile alder rådes til at få foretaget en graviditetstest, inden for 7 dage før behandling med Rydapt påbegyndes, og at de bør anvende sikker kontraktiva (metoder, der resulterer i graviditetsrater på mindre end 1 %), mens de bruger Rydapt og i mindst 4 måneder efter ophør af behandling med Rydapt.

Graviditet

Midostaurin kan forårsage fosterskade, når det administreres til en gravid kvinde. Der er ikke udført tilstrækkelige og velkontrollerede studier hos gravide kvinder. Reproduktionsstudier hos rotter og kaniner viste, at midostaurin inducerede føtotoksicitet (se pkt. 5.3). Rydapt bør ikke anvendes under graviditeten eller til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraseption. Gravide kvinder bør informeres om den mulige risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om midostaurin eller dets aktive metabolitter udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra dyr har vist, at midostaurin og dets aktive metabolitter går over i mælken hos diegivende rotter. Amning bør stoppe under behandling med Rydapt og i mindst 4 måneder efter behandlingsophør.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om Rydapts påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier med midostaurin har vist nedsat fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rydapt påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret svimmelhed og vertigo hos patienter, som er i behandling med Rydapt, og dette bør der tages højde for i vurderingen af en patients evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

AML

Sikkerhedsvurderingen af Rydapt (50 mg to gange daglig) hos patienter med nydiagnosticeret FLT3-muteret AML er baseret på et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-studie med 717 patienter. Den samlede medianvarighed af eksponering var 42 dage (interval 2-576 dage) hos patienter i armen med Rydapt plus standardkemoterapi *versus* 34 dage (interval 1-465 dage) hos patienter i armen med placebo plus standardkemoterapi. Medianvarigheden af eksponering ved vedligeholdelse hos de 205 patienter (120 i Rydapt-armen og 85 i placebo-armen), der indgik i vedligeholdelsesfasen, var 11 måneder for begge behandlingsarme (16-520 dage for patienter i Rydapt-armen og 22-381 dage i placebo-armen).

De hyppigste bivirkninger i Rydapt-armen var febril neutropeni (83,4 %), kvalme (83,4 %), eksfoliativ dermatitis (61,6 %), opkastning (60,7 %), hovedpine (45,9 %), petekkier (35,8 %) og pyreksi (34,5 %). De hyppigste grad 3/4 bivirkninger var febril neutropeni (83,5 %), lymfopeni (20,0 %), infektion relateret til administrationssystem (15,7 %), eksfoliativ dermatitis (13,6 %), hyperglykæmi (7,0 %) og kvalme (5,8 %). De hyppigste laboratorieanomalier var fald i hæmoglobin-niveau (97,3 %), fald i ANC (86,7 %), forhøjet ALAT (84,2 %), forhøjet ASAT (73,9 %) og hypokaliæmi (61,7 %). De hyppigste laboratorieanomalier af grad 3/4 var fald i ANC (85,8 %), fald i hæmoglobin-niveau (78,5 %), forhøjet ALAT (19,4 %) og hypokaliæmi (13,9 %).

Der forekom alvorlige bivirkninger i tilsvarende hyppigheder hos patienterne i Rydapt-armen *versus* placebo-armen. Den hyppigste alvorlige bivirkning i begge behandlingsarme var febril neutropeni (16 %).

Seponering som følge af en hvilken som helst bivirkning forekom hos 3,1 % af patienterne i Rydapt-armen *versus* 1,3 % i placebo-armen. Den hyppigste bivirkning af grad 3/4, der førte til seponering i Rydapt-armen, var exfoliativ dermatitis (1,2 %).

Sikkerhedsprofil i vedligeholdelsesfasen

Selvom tabel 3 viser incidensen for bivirkninger over den samlede varighed af studiet, blev der observeret en forskel i typen og sværhedsgraden af bivirkninger, når vedligeholdelsesfasen (Rydapt eller placebo som enkeltstof) blev vurderet særskilt. Den samlede incidens af bivirkninger i vedligeholdelsesfasen var generelt lavere end under induktions- og konsolideringsfasen. Incidensen af bivirkninger var imidlertid højere i Rydapt-armen end i placebo-armen i vedligeholdelsesfasen. Bivirkninger som forekom oftere i midostaurin-armen kontra placebo i vedligeholdelsesfasen inkluderede: kvalme (46,4 % versus 17,9 %), hyperglykæmi (20,2 % versus 12,5 %), opkastning (19 % versus 5,4 %) og QT-forlængelse (11,9 % versus 5,4 %).

Størstedelen af de rapporterede hæmatologiske anomalier forekom i induktions- og konsolideringsfasen, når patienterne fik Rydapt eller placebo i kombination med kemoterapi. De hyppigste hæmatologiske anomalier af grad 3/4 rapporteret hos patienter i vedligeholdelsesfasen med Rydapt var fald i ANC (20,8 % versus 18,8 %) og leukopeni (7,5 % versus 5,9 %).

Bivirkninger rapporteret i vedligeholdelsesfasen førte til seponering af 1,2 % af patienterne i Rydapt-armen og ingen af patienterne i placebo-armen.

ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Sikkerheden af Rydapt (100 mg to gange daglig) som enkeltstof hos patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi blev vurderet hos 142 patienter i to ublindede multicenterstudier med en enkelt arm. Medianvarigheden af eksponering for Rydapt var 11,4 måneder (interval: 0-81 måneder).

De hyppigste bivirkninger var kvalme (82 %), opkastning (68 %), diarré (51 %), perifert ødem (35 %) og træthed (31 %). De hyppigste bivirkninger af grad 3/4 var træthed (8,5 %), sepsis (7,7 %), pneumoni (7 %), febril neutropeni (7 %) og diarré (6,3 %). De hyppigste ikke-hæmatologiske laboratorieanomalier var hyperglykæmi (93,7 %), forhøjet totalbilirubin-niveau (40,1 %), forhøjet lipase-niveau (39,4 %), forhøjet aspartataminotransferase (ASAT)-niveau (33,8 %) og forhøjet alaninaminotransferase (ALAT)-niveau (33,1 %), mens den hyppigste hæmatologiske laboratorieanomali var fald i absolut lymfocytal (73,2 %) og fald i ANC (58,5 %). De hyppigste laboratorieanomalier af grad 3/4 var fald i absolut lymfocytal (45,8 %), fald i ANC (26,8 %), hyperglykæmi (19 %) og forhøjet lipase-niveau (17,6 %).

Dosisændringer (afbrydelse eller justering) som følge af bivirkninger forekom hos 31 % af patienterne. De hyppigste bivirkninger, der førte til dosisændring (incidens ≥ 5 %), var kvalme og opkastning.

Bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, forekom hos 9,2 % af patienterne. De hyppigste (incidens ≥ 1 %) var febril neutropeni, kvalme, opkastning og pleuraekssudat.

Bivirkninger anført i tabelform

Bivirkningerne er angivet i henhold til MedDRA-systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne ordnet efter hyppighed med den hyppigste bivirkning først, baseret på følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter, hvor alvorlige de er. De mest alvorlige bivirkninger er anført først.

AML

Tabel 3 viser hyppighedskategorien af bivirkninger rapporteret i fase III-studiet hos patienter med nydiagnosticeret FLT3-muteret AML og som observeret efter markedsføring.

Tabel 3 Bivirkninger observeret i AML

Bivirkning	Alle grader	Grader 3/4	Hyppighedskategori
	Rydapt + kemo n=229 ¹ %	Rydapt + kemo n=345 ¹ %	
Infektioner og parasitære sygdomme			
Infektion relateret til administrationssystem	24	15,7	Meget almindelig
Infektion i øvre luftveje	5,2	0,6	Almindelig
Neutropen sepsis	0,9	3,5	Ikke almindelig
Blod og lymfesystem			
Febril neutropeni	83,4	83,5	Meget almindelig
Petekkier	35,8	1,2	Meget almindelig
Lymfopeni	16,6	20	Meget almindelig
Immunsystemet			
Overfølsomhed	15,7	0,6	Meget almindelig
Metabolisme og ernæring			
Hyperurikæmi	8,3	0,6	Almindelig
Psyriske forstyrrelser			
Insomni	12,2	0	Meget almindelig
Nervesystemet			
Hovedpine	45,9	2,6	Meget almindelig
Synkope	5,2	4,6	Almindelig
Tremor	3,9	0	Almindelig
Øjne			
Øjenlågsødem	3,1	0	Almindelig
Hjerte			
Hypotension	14,4	5,5	Meget almindelig
Sinustakykardi	9,6	1,2	Almindelig
Hypertension	7,9	2,3	Almindelig
Perikardieekssudat	3,5	0,6	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Epistaxis	27,5	2,6	Meget almindelig
Larynxmerter	11,8	0,6	Meget almindelig
Interstitiel lungesygdom/pneumonitis ²	11,4	4,9	Meget almindelig
Dyspnø	10,9	5,5	Meget almindelig
Pleuraekssudat	5,7	0,9	Almindelig
Nasopharyngitis	8,7	0	Almindelig
Akut lungesvigt	2,2	2,3	Almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Kvalme	83,4	5,8	Meget almindelig
Opkastning	60,7	2,9	Meget almindelig
Stomatitis	21,8	3,5	Meget almindelig
Øvre abdominalsmerter	16,6	0	Meget almindelig
Hæmorider	15,3	1,4	Meget almindelig
Anorektale gener	7	0,9	Almindelig
Abdominale gener	3,5	0	Almindelig

Hud og subkutane væv			
Exfoliativ dermatitis	61,6	13,6	Meget almindelig
Hyperhidrose	14,4	0	Meget almindelig
Tør hud	7	0	Almindelig
Keratitis	6,6	0,3	Almindelig
Akut febril neutrofil dermatose ³	-	-	Ikke kendt
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Rygsmarter	21,8	1,4	Meget almindelig
Artralgi	14	0,3	Meget almindelig
Knoglesmerter	9,6	1,4	Almindelig
Ekstremitetssmerter	9,6	1,4	Almindelig
Nakkesmerter	7,9	0,6	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Pyreksi	34,5	3,2	Meget almindelig
Kateter-relateret trombose	3,5	2	Almindelig
Undersøgelser			
Fald i hæmoglobin-niveau*	97,3	78,5	Meget almindelig
Fald i ANC*	86,7	85,8	Meget almindelig
Forhøjet ALAT-niveau*	84,2	19,4	Meget almindelig
Forhøjet ASAT-niveau*	73,9	6,4	Meget almindelig
Hypokaliæmi*	61,7	13,9	Meget almindelig
Hyperglykæmi	20,1	7	Meget almindelig
Hypernatræmi*	20	1,2	Meget almindelig
Elektrokardiogram QT forlænget ³	19,7	5,8	Meget almindelig
Forlængelse af aktiveret partiel tromboplastintid	12,7	2,6	Meget almindelig
Hypercalcæmi*	6,7	0,6	Almindelig
Vægtøgning	6,6	0,6	Almindelig
<p>¹For kliniske centre i Nordamerika blev alle grader af 13 på forhånd specificerede bivirkninger registreret. For alle andre bivirkninger blev kun grad 3 og 4 registreret. Derfor er samtlige grader af bivirkninger kun opsummeret for patienter i kliniske centre, der ikke er Nordamerikanske, mens grad 3 og 4 er opsummeret for patienter på alle kliniske centre.</p> <p>²Denne bivirkning blev inkluderet da den var identificeret efter markedsføring af produktet. Fund af interstitiel lungesygdom er baseret på erfaringer efter markedsføring af Rydapt via spontane case-rapporter og litteratur tilfælde. Ingen tilfælde af interstitiel lungesygdom blev rapporteret i fase III studiet.</p> <p>³Disse bivirkninger blev rapporteret efter markedsføring.</p> <p>* Hyppigheden er baseret på laboratorieværdier.</p>			

ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Tabel 4 viser hyppighedskategorien af bivirkninger baseret på sammenlagte data fra to studier hos patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi.

Tabel 4 Bivirkninger observeret i ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Bivirkning	Rydapt (100 mg to gange daglig) N=142		Hyppighedskategori
	Alle grader %	Grad 3/4 %	
Infektioner og parasitære sygdomme			
Urinvejsinfektion	13	2,8	Meget almindelig
Infektion i øvre luftveje	11	1,4	Meget almindelig
Pneumoni	8,5	7,0	Almindelig
Sepsis	7,7	7,7	Almindelig
Bronkitis	5,6	0	Almindelig
Oral herpes	4,9	0	Almindelig
Cystitis	4,2	0	Almindelig
Sinusitis	4,2	0,7	Almindelig
Erysipelas	3,5	1,4	Almindelig
Herpes zoster	3,5	0,7	Almindelig
Blod og lymfesystem			
Febril neutropeni	7,7	7,0	Almindelig
Immunsystemet			
Overfølsomhed	2,1	0	Almindelig
Anafylaktisk shock	0,7	0,7	Ikke almindelig
Nervesystemet			
Hovedpine	26	1,4	Meget almindelig
Svimmelhed	13	0	Meget almindelig
Opmærksomhedsforstyrrelse	7	0	Almindelig
Tremor	6,3	0	Almindelig
Øre og labryrint			
Vertigo	4,9	0	Almindelig
Vaskulære sygdomme			
Hypotension	9,2	2,1	Almindelig
Hæmatom	6,3	0,7	Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum			
Dyspnø	18	5,6	Meget almindelig
Hoste	16	0,7	Meget almindelig
Pleuraekssudat	13	4,2	Meget almindelig
Epistaxis	12	2,8	Meget almindelig
Orofaryngeale smerter	4,2	0	Almindelig
Interstitiel lungesygdom/pneumonitis ¹	2,1	0	Almindelig
Mave-tarm-kanalen			
Kvalme	82	5,6	Meget almindelig
Opkastning	68	5,6	Meget almindelig
Diarré	51	6,3	Meget almindelig
Obstipation	29	0,7	Meget almindelig
Dyspepsi	5,6	0	Almindelig
Gastrointestinal blødning	4,2	3,5	Almindelig

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Perifert ødem	35	3,5	Meget almindelig
Træthed	31	8,5	Meget almindelig
Pyreksi	27	4,2	Meget almindelig
Asteni	4,9	0,7	Almindelig
Kulderystelser	4,9	0	Almindelig
Ødem	4,2	0,7	Almindelig
Undersøgelser			
Hyperglykæmi (ikke efter faste)*	93,7	19,0	Meget almindelig
Fald i absolut lymfocytal*	73,2	45,8	Meget almindelig
Fald i ANC*	58,5	26,8	Meget almindelig
Forhøjet totalbilirubin-niveau*	40,1	4,9	Meget almindelig
Forhøjet lipaseniveau*	39,4	17,6	Meget almindelig
Forhøjet ASAT-niveau*	33,8	2,8	Meget almindelig
Forhøjet ALAT-niveau*	33,1	3,5	Meget almindelig
Forhøjet amylaseniveau*	20,4	7,0	Meget almindelig
Elektrokardiogram QT forlænget ¹	10,6	0,7	Meget almindelig
Vægtøgning	5,6	2,8	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
Kontusion	6,3	0	Almindelig
Fald	4,2	0,7	Almindelig
* Hyppigheden er baseret på laboratorieværdier.			
¹ Disse bivirkninger blev rapporteret efter markedsføring.			

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Mave-tarm-kanalen

Kvalme, opkastning og diarré blev observeret hos patienter med AML, ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi. For ASM-, SM-AHN- og mastcelleleukæmipatienter førte disse hændelser til dosisjustering eller afbrydelse hos 26 % og til seponering hos 4,2 % af patienterne. De fleste af hændelserne fandt sted inden for de første 6 måneder af behandlingen og blev håndteret med understøttende profylaktiske lægemidler.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Rapporteret erfaring med overdosering hos mennesker er meget begrænset. Der er givet enkeltdoser på op til 600 mg med acceptabel akut tolerabilitet. De observerede bivirkninger var diarré, mavesmerter og opkastning.

Der er ingen kendt specifik antidot mod midostaurin. I tilfælde af overdosis skal patienter monitoreres nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk og understøttende behandling påbegyndes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EX10

Virkningsmekanisme

Midostaurin hæmmer flere receptortyrosinkinaser, herunder FLT3- og KIT-kinase. Midostaurin hæmmer FLT3-receptor-signaler og inducerer cellecyklusstop og apoptose i leukæmiske celler, der udtrykker receptorer med en FLT3-ITD- eller TKD-mutation eller overudtrykker FLT3-vildtype-receptorer. *In vitro*-data indikerer, at midostaurin hæmmer D816V mutant KIT receptorer ved eksponeringsniveauer opnået hos patienter (gennemsnitlig opnået eksponering højere end IC_{50}). *In vitro*-data indikerer, at KIT-vildtype-receptorer i meget mindre grad er hæmmet ved disse koncentrationer (gennemsnitlig opnået eksponering lavere end IC_{50}). Midostaurin interfererer med abnorm KIT D816V-medieret signalering og hæmmer mastcellers proliferation, overlevelse og histaminfrigørelse.

Derudover hæmmer midostaurin flere andre receptortyrosinkinaser som fx PDGFR (trombocytdriveret vækstfaktor-receptor) eller VEGFR2 (vaskulær endotelvækstfaktor-receptor 2) såvel som medlemmer af serin-threonin-kinase-familien PKC (proteinkinase C). Midostaurin binder sig til det katalytiske domæne af disse kinaser og hæmmer den mitogene signalering af de respektive vækstfaktorer i celler, hvilket resulterer i ophør af vækst.

Midostaurin i kombination med kemoterapeutika (cytarabin, doxorubicin, idarubicin og daunorubicin) resulterede i synergistisk væksthæmning i FLT3-ITD-udtrykkende AML-cellelinjer.

Farmakodynamisk virkning

To hovedmetabolitter er blevet identificeret hos murine modeller og mennesker, dvs. CGP62221 og CGP52421. I proliferationsanalyser med FLT3-ITD-udtrykkende celler viste CGP62221 en potens, der var omtrent den samme sammenlignet med det oprindelige stof; men CGP52421 var ca. 10 gange mindre potent.

Kardiel elektrofysiologi

Et dedikeret QT-studie hos 192 raske forsøgspersoner med en dosis på 75 mg to gange daglig viste ingen klinisk signifikant forlængelse af QT forårsaget af midostaurin og CGP62221, men studiets varighed var ikke lang nok til at estimere indvirkningen af den langtidsvirkende metabolit CGP52421 på QTc-bredden. Derfor blev ændringen i forhold til *baseline* i QTcF som funktion af koncentrationen af midostaurin og begge metabolitter yderligere undersøgt i et fase II-studie hos 116 patienter med ASM, SM-AHN eller mastcelleleukæmi. Ved medianen af de højeste C_{min} -koncentrationer opnået ved en dosis på 100 mg to gange daglig viste hverken midostaurin, CGP62221 eller CGP52421 potentiale til at forårsage klinisk signifikant QTcF-forlængelse, da de øvre grænser for forventet ændring ved disse koncentrationsniveauer var mindre end 10 ms (henholdsvis 5,8, 2,4 og 4,0 ms). Hos populationen med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi havde 25,4 % af patienterne mindst én EKG-optagelse med et QTcF-interval, der var bredere end 450 ms, og 4,7 % havde et, der var bredere end 480 ms.

Klinisk virkning og sikkerhed

AML

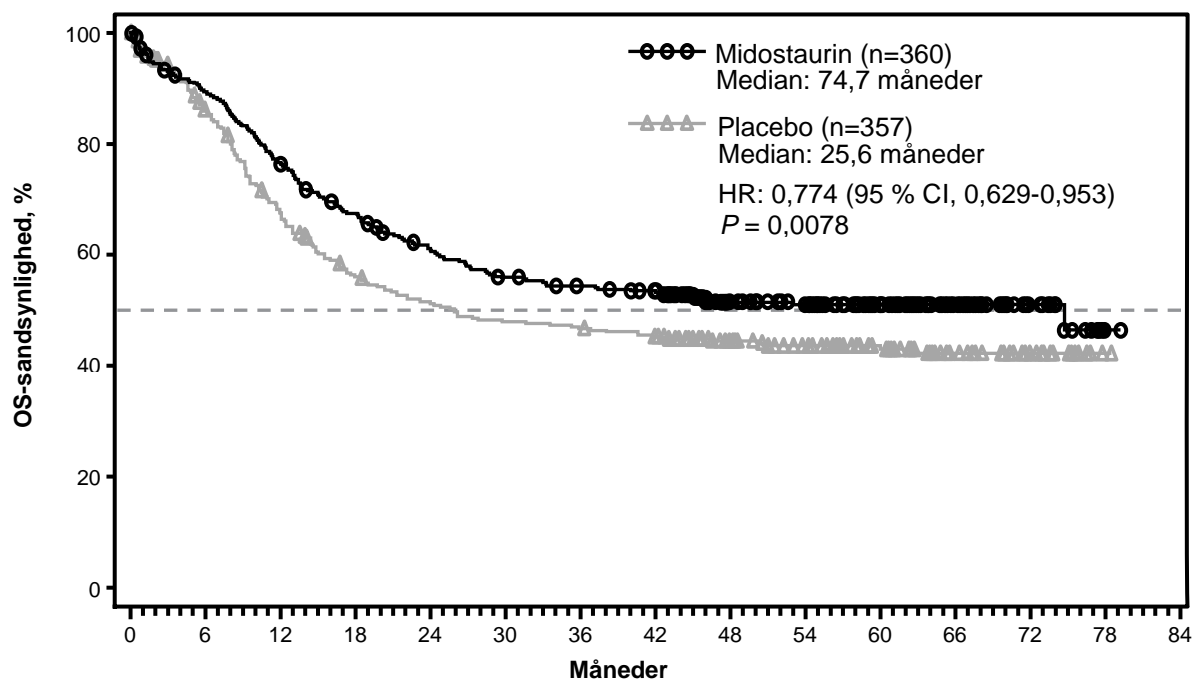
Effekten og sikkerheden af midostaurin i kombination med standardkemoterapi *versus* placebo plus standardkemoterapi og som enkeltstof-vedligeholdelsesbehandling blev undersøgt hos 717 patienter (i alderen 18-60 år) i et randomiseret, dobbeltblindet fase III-studie. Patienter med nydiagnosticeret FLT3-muteret AML bestemt med en klinisk studie-analyse blev randomiseret (1:1) til at tage 50 mg midostaurin to gange daglig (n=360) eller placebo (n=357) sekventielt i kombination med standard daunorubicin (60 mg/m² daglig på dag 1-3)/cytarabin (200 mg/m² daglig på dag 1-7)-induktion og højdosis-cytarabin (3 g/m² hver 12. time på dag 1, 3, 5)-konsolidering efterfulgt af kontinuerlig behandling med midostaurin eller placebo i henhold til den indledende tildeling i op til yderligere 12 serier (28 dage/serie). Selvom patienter med forskellige AML-relaterede cytogenetiske anomalier blev inkluderet i studiet, blev patienter med akut promyelocyt leukæmi (M3) eller behandlingsrelateret AML udelukket. Patienterne blev stratificeret efter FLT3-mutationsstatus: TKD, ITD med et allelratio på <0,7 og ITD med et allelratio på ≥0,7.

De to behandlingsgrupper var generelt balancerede med hensyn til *baseline*-demografi af sygdomskaraktetika. Patienternes medianalder var 47 år (område: 18 til 60 år), et flertal af patienterne havde ECOG-præstationsstatus på 0 eller 1 (88,3 %), og de fleste patienter havde *de novo* AML (95 %). Af de patienter, hvorom der blev rapporteret informationer om race, var 88,1 % kaukasiske. De fleste patienter (77,4 %) havde FLT3-ITD-mutationer, hvoraf de fleste (47,6 %) havde et lavt allelforhold (<0,7) og 22,6 % af patienterne havde FLT3-TKD-mutationer. 48 % af patienterne i midostaurinarmen og 41 % i placeboarmen var mænd.

Patienter, der gik videre med hæmatopoietisk stamcelletransplantation (SCT), ophørte med at modtage forsøgsbehandling forud for opstart på konditioneringsregimet for SCT. Den samlede SCT-rate var 59,4 % (214/360) af patienterne i armen med midostaurin plus standardkemoterapi *versus* 55,2 % (197/357) i armen med placebo plus standardkemoterapi. Alle patienter blev fulgt for overlevelse.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), målt fra randomiseringsdatoen frem til dødsfald uanset årsag. Den primære analyse blev udført efter en minimumsopfølgning på ca. 3,5 år efter randomisering af den sidste patient. I studiet blev der påvist en statistisk signifikant forbedring i OS med en reduktion i risikoen for dødsfald på 23 % for midostaurin plus standardkemoterapi sammenlignet med placebo plus standardkemoterapi (se tabel 6 og figur 1).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse, ikke censureret for SCT



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

Det sekundære nøgleendepunkt var hændelsesfri overlevelse (EFS, en EFS-hændelse er defineret som manglende opnåelse af komplet remission [CR] inden for 60 dage efter initiering af protokolbehandling eller recidiv eller dødsfald uanset årsag). Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring i EFS for midostaurin plus standardkemoterapi sammenlignet med placebo plus standardkemoterapi (HR: 0,78 [95 % CI, 0,66 til 0,93] p = 0,0024) og en median EFS på henholdsvis 8,2 måneder og 3,0 måneder; se tabel 5.

Tabel 5 Effekt af midostaurin ved AML

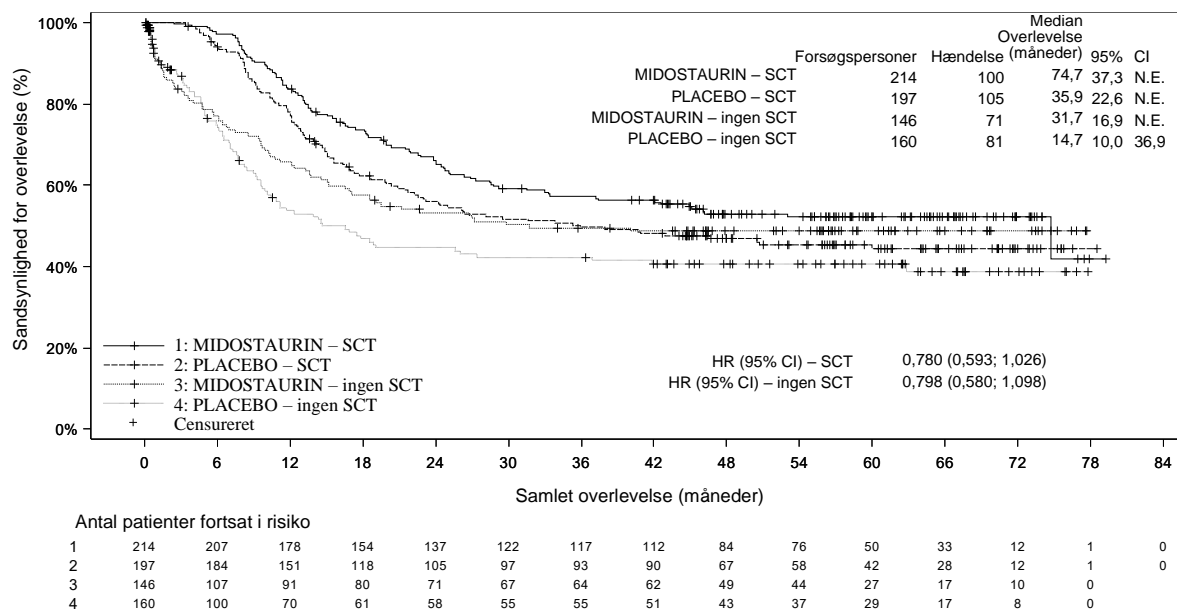
Effektparameter	Midostaurin n=360	Placebo n=357	HR* (95 % CI)	P-værdi [‡]
Samlet overlevelse (OS)¹				
Median OS i måneder (95 % CI)	74,7 (31,5, NE)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	0,0078
Kaplan-Meier-estimerer efter 5 år (95 % CI)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
Hændelsesfri overlevelse (EFS)²				
Median EFS i måneder i betragtning af CR'er inden for 60 dage efter behandlingsstart (95 % CI)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
Median EFS i måneder i betragtning af CR'er på et hvilket som helst tidspunkt under induktion (95 % CI)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
Sygdomsfri overlevelse (DFS)				
Median DFS i måneder (95 % CI)	26,7 (19,4, NE)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
Komplet remission (CR)				
inden for 60 dage efter behandlingsstart (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
på et hvilket som helst tidspunkt under induktion (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Kumulativ incidens af recidiv (CIR)				
Median (95% CI)	NE (25,7, NE)	17,6 (1,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023
¹ Primært endepunkt. ² Sekundært nøgleendepunkt. NE: ikke estimeret. *Hazard ratio (HR) estimeret ved brug af Cox' regressionsmodel stratificeret i henhold til FLT3-mutation-randomiseringsfaktoren. [‡] 1-sidet p-værdi beregnet ved brug af log rank-test stratificeret i henhold til FLT3-mutation-randomiseringsfaktoren. [§] Ikke signifikant.				

Der var en trend til fordel for Rydapt for CR-rate ved dag 60 for midostaurin-armen (58,9 % *versus* 53,5 %; p = 0,073), som fortsatte, når alle CR'er under induktionen blev taget i betragtning (65,0 % *versus* 58,0 %; p = 0,027). Derudover var den kumulative incidens af recidiv ved 12 måneder hos patienter, der opnåede komplet remission under induktionen, 26 % i midostaurin-armen *versus* 41 % i placebo-armen.

Når data blev censureret ved tidspunktet for SCT, understøttede følsomhedsanalyser for både OS og EFS også den kliniske fordel med midostaurin plus standardkemoterapi sammenlignet med placebo plus standardkemoterapi.

Resultater for OS ved SCT-status er vist i Figur 2. For EFS ved komplette remissioner inden for 60 dage efter behandlingsstart var HR 0,602 (95% CI: 0,372, 0,974) for patienter med SCT og 0,827 (95% CI: 0,689, 0,993) for patienter uden SCT, der favoriserer midostaurin.

Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for samlet overlevelse for SCT-status ved AML



I en undergruppeanalyse blev der ikke observeret nogen tilsyneladende OS-fordel hos kvinder, men en behandlingsfordel blev observeret hos kvinder i alle sekundære effekt-endepunkter (se tabel 6).

Tabel 6 Oversigt over OS, EFS, CR, DFS og CIR i AML fordelt på køn

Endepunkt	Ialt 95% CI	Mænd 95% CI	Kvinder 95% CI
OS (HR)	0,774 (0,629, 0,953)	0,533 (0,392, 0,725)	1,007 (0,757, 1,338)
EFS (CR induktion) (HR)	0,728 (0,613, 0,866)	0,660 (0,506, 0,861)	0,825 (0,656, 1,037)
CR induktion (OR)	0,743* (0,550, 1,005)	0,675* (0,425, 1,072)	0,824* (0,552, 1,230)
DFS (CR induktion) (HR)	0,663 (0,516, 0,853)	0,594 (0,408, 0,865)	0,778 (0,554, 1,093)
CIR (CR induktion) (HR)	0,676 (0,515, 0,888)	0,662 (0,436, 1,006)	0,742 (0,516, 1,069)

*Odds ratio beregnet som (Ingen fuldstændig remission under behandling/Komplet remission under behandling) / (Ingen fuldstændig remission under placebo/fuldstændig remission under placebo)
HR= Hazard ratio; OR=odds ratio

Effekt og sikkerhed hos patienter i alderen >60-70 år blev undersøgt som en del af et fase II-, enkeltarmet studie, initieret af investigator, af midostaurin kombineret med intensiv induktion, konsolidering inklusive allogene SCT og vedligeholdelse med enkeltstof, hos patienter med FLT3-ITD-muteret AML. Baseret på den afsluttende analyse var EFS-satsen på 2. år (primært endepunkt) 34% (95% CI: 27, 44), og median OS var 22,7 måneder hos patienter over 60 år (128 ud af 440 patienter).

ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Virkningen af midostaurin hos patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi, samlet betegnet som fremskreden systemisk mastocytose (SM), blev vurderet i to ublindede multicenterstudier med en enkelt arm (142 patienter ialt).

Det centrale studie var et fase II-multicenterstudie med en enkelt arm, der omfattede 116 patienter med fremskreden SM (studie CPKC412D2201). Midostaurin blev administreret oralt i doser på 100 mg to gange daglig, indtil der blev observeret sygdomsprogression eller ikke-tolerabel toksicitet. Af de 116 inkluderede patienter blev 89 anset for egnede til responsvurdering og udgjorde primær effekt-populationen. Af disse havde 73 patienter ASM (57 med AHN), og 16 patienter havde mastcelleleukæmi (6 med AHN). Medianalderen i primær effekt-populationen var 64 år med ca. halvdelen af patienterne ≥ 65 år. Ca. en tredjedel (36 %) havde tidligere fået antineoplastisk behandling mod ASM, SM-AHN eller mastcelleleukæmi. Ved *baseline* havde 65 % af patienterne i primær effekt-populationen >1 målbare C-fund (trombocytopeni, hypoalbuminæmi, anæmi, højt totalbilirubin-niveau, transfusionsafhængig anæmi, væggtab, neutropeni, højt ALAT-niveau eller højt ASAT-niveau). KIT D816V-mutationen blev påvist hos 82 % af patienterne.

Det primære endepunkt var samlet respons-rate (ORR). Responsraterne blev bestemt på basis af de modificerede Valent-kriterier og Cheson-kriterier, og responserne blev bedømt af en styregruppe i studiet. De sekundære endepunkter omfattede varighed af respons, tiden til respons og samlet overlevelse. Responser på midostaurin er vist i tabel 7. Der blev observeret aktivitet uagtet antal tidligere behandlinger og tilstedeværelse eller fravær af AHN. Bekræftede responser blev observeret hos både KIT D816V-mutationspositive patienter (ORR=63%) og KIT D816V vildtype eller ukendte patienter (ORR=43,8%). Medianoverlevelsen for KIT D816V-positive patienter var dog længere; 33,9 måneder (95% CI: 20,7, 42), end for KIT D816V vildtype eller ukendte patienter; 10 måneder (95% CI: 6,9, 17,4). Seksogfyrre procent af patienterne havde et fald i knoglemarvsinfiltration, der oversteg 50 % og 58 % havde et fald i serumniveauet af tryptase, der oversteg 50 %. Miltvolumenet blev reduceret med ≥ 10 % hos 68,9 % af patienterne med mindst 1 post-*baseline*-vurdering (26,7 % af patienterne havde en reduktion på ≥ 35 %, hvilket korrelerer med en reduktion på 50 % ved palpering).

Mediantiden til respons var 0,3 måneder (interval: 0,1-3,7 måneder). Medianvarigheden af opfølgning var 43 måneder.

Tabel 7 Virkning af midostaurin ved ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi (MCL): primær effekt-population

	Alle N=89	ASM N=16	SM-AHN N=57	MCL N=16
Primært endepunkt				
Samlet respons, 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)
Major respons, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Partielt respons, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabil sygdom, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progredierende sygdom, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundære endepunkter				
Medianvarighed af respons, måneder (95 % CI)	18,6 (9,9, 34,7)	36,8 (5,5, NE)	10,7 (7,4, 22,8)	NR (3,6, NE)
Median-samlet overlevelse, måneder (95 % CI)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NE)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NE)
Kaplan-Meier-estimeret efter 5 år (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: ikke estimeret, NR: ikke nået				
Patienter, der fik anti-neoplastisk terapi som ikke var en del af studiet, blev betragtet som progredierende på tidspunktet for den nye behandling.				

På trods af at undersøgelsen var designet til at blive vurderet med de ændrede Valent- og Cheson-kriterier, som en *post-hoc*-eksplorativ analyse, blev virkningen også undersøgt efter konsensuskriterier fra den internationale arbejdsgruppe fra 2013, *Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM)*. Respons fra Rydapt blev bestemt ved anvendelse af en computerberegningsskema anvendt uden nogen bedømmelse. Af 116 patienter havde 113 et C-resultat som blev defineret i henhold til IWG-responskriterier (undtagen ascites som et C-resultat). Alt respons blev vurderet og krævede en 12-ugers bekræftelse (se tabel 8).

Tabel 8 Virkning af midostaurin ved ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi (MCL) pr. IWG-MRT-ECNM konsensuskriterier ved anvendelse af en algoritmisk tilgang

	Alle undersøgte patienter	ASM	SM-AHN	MCL	Ukendt undertype
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Samlet responsrate, 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)
Bedste samlede respons, n (%)					
Fuldstændig remission	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Delvis remission	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinisk forbedring	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Varighed af respons*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
median (95 % CI)	NE (27,0, NE)	36,8 (10,3, 36,8)	NE (17,3, NE)	NE (4,1, NE)	NE
Samlet overlevelse					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
median (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

*Bekræftelsesperiode for respons: 12 uger

Analysen er eksklusiv ascites som et C-resultat.

Patienter som fik antineoplastisk behandling, som ikke var relateret til studiet, blev betragtet som progredierede på tidspunktet for den nye behandling.

Det understøttende studie var et ublindt fase II-multicenterstudie med en enkelt arm, der omfattede 26 patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi (CPKC412A2213). Midostaurin blev administreret oralt i doser på 100 mg to gange daglig i cyklusser på 28 dage. Manglende major respons (MR) eller partielt respons (PR) ved afslutningen af den anden serie nødvendiggjorde seponering af forsøgsbehandlingen. Tyve (76,9 %) patienter havde ASM (17 [85 %] med AHN), og 6 patienter (23,1 %) havde mastcelleleukæmi (2 [33,3 %] med AHN). Medianalderen var 64,5 år med halvdelen af patienterne ≥ 65 år. Ved *baseline* havde 88,5 % >1 C-fund, og 69,2 % havde tidligere fået mindst ét antineoplastisk regime.

Det primære endepunkt var ORR vurderet ved Valent-kriterierne under de to første behandlingsserier. Nitten patienter (73,1 %; 95 % CI = [52,2, 88,4]) opnåede et respons i løbet af de to første behandlingsserier (13 MR, 6 PR). Medianvarigheden af opfølgning var 73 måneder, og medianvarigheden af respons er ikke nået. Medianen af den samlede overlevelse var 40,0 måneder (patienterne blev kun fulgt for overlevelse i ét år efter behandlingsophør).

Pædiatrisk population

I et fase II-studie blev midostaurin undersøgt i kombination med kemoterapi hos nydiagnosticerede pædiatriske patienter med FLT3-muteret AML. Blandt de tre FLT3-muterede AML-patienter, der blev inkluderet i studiet, oplevede to patienter (10 og 14 år) dosisbegrænsende toksiciteter (DBT'er) efter den anden induktionscyklus med midostaurin (ved 30 mg/m² to gange dagligt) i kombination med kemoterapi (indeholdende cytarabin 2 g/m²/dag, dag 1-5; fludarabin 30 mg/m²/dag, dag 1-5 og idarubicin 12 mg/m²/dag, dag 2, 4 og 6). Begge patienter viste betydelig forsinket hæmatologisk restitution (dvs. længerevarende grad 4-trombocytopeni, der varede i 44 dage hos den første patient og 51 dage hos den anden patient, og grad 4 neutropeni, der varede i 46 dage hos den anden patient). I den første induktionscyklus fik begge patienter midostaurin i kombination med cytarabin, etoposid og idarubicin.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Rydapt i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af malign mastocytose og mastcelleleukæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Rydapt i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af akut myeloid leukæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Midostaurin er et stof med god absorption og lav opløselighed. To af dets metabolitter udviste farmakologisk aktivitet (CGP52421 og CGP62221). Efter flere doser var farmakokinetikken af midostaurin og CGP62221 tidsafhængig med en indledende stigning observeret i den første uge efterfulgt af et fald i koncentrationerne, indtil *steady state* blev nået på dag 28. Koncentrationen af CGP52421 synes ikke at falde så signifikant som koncentrationerne af midostaurin og CGP62221.

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed af midostaurin efter oral administration kendes ikke.

Hos mennesker var absorptionen af midostaurin hurtig efter oral administration, med T_{max} af samlet radioaktivitet observeret ved 1-3 timer efter dosering. Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at absorptionen hos patienter var mindre end dosisproportional i doser på >50 mg to gange dagligt.

Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg midostaurin sammen med mad hos raske forsøgspersoner, blev AUC af midostaurin øget til 20 800 ng*t/ml og C_{max} blev nedsat til 963 ng/ml (se pkt. 4.5). Tilsvarende steg AUC for CGP52421 og CGP62221 til 19 000 og 29 200 ng*t/ml, og C_{max} faldt til henholdsvis 172 og 455 ng/ml. Tiden til maksimumskoncentration blev også forlænget ved tilstedeværelsen af et fedtholdigt måltid. T_{max} blev forsinket for alle enheder, midostaurin median- T_{max} var 3 t, og for CGP52421 og CGP62221 blev T_{max} forsinket til henholdsvis 6 og 7 timer.

I kliniske studier blev effekten og sikkerheden af Rydapt undersøgt efter administration med et let måltid. Efter oral administration af en enkelt 100 mg dosis midostaurin efter et måltid hos ASM-, SM-AHN- og mastcelleleukæmipatienter, var AUC_{inf} , C_{max} og T_{max} henholdsvis 49 600 ng*t/ml, 2 940 ng/ml og 3 t for midostaurin. For CGP52421 var AUC_{0-12t} og C_{max} henholdsvis 2 770 ng*t/ml og 299 ng/ml. AUC_{0-12t} og C_{max} for CGP62221 var henholdsvis 8 700 ng*t/ml og 931 ng/ml. Efter gentagen administration af 100 mg to gange dagligt af midostaurin var $C_{min,ss}$ plasmamidostaurin hos AML- og ASM-, SM-AHN-, mastcelleleukæmipatienter henholdsvis 919 og 1 060 ng/ml. CGP62221 $C_{min,ss}$ i populationen af AML- og ASM-, SM-AHN-, mastcelleleukæmi var henholdsvis 1 610 ng/ml og 2 020 ng/ml. CGP52421, $C_{min,ss}$ i populationen af AML- og ASM-, SM-AHN-, mastcelleleukæmi var henholdsvis 8 630 ng/ml og 2 860 ng/ml.

Fordeling

Midostaurin har en fordeling i væv med en geometrisk middel på 95,2 l (Vz/F). Midostaurin og dets metabolitter fordeles overvejende i plasma, snarere end i røde blodceller. *In vitro*-data viste, at midostaurin er mere end 98 % bundet til plasmaproteiner, fx albumin, α -1-syre-glycoprotein (AGP) og lipoprotein.

Biotransformation

Midostaurin metaboliseres via CYP3A4 og primært ved oxidation. Hovedkomponenterne i plasma omfattede midostaurin og to aktive hovedmetabolitter, CGP62221 (via O-demetylering) og CGP52421 (via hydroxylering), der tegnede sig for henholdsvis $27,7 \pm 2,7$ % og $38,0 \pm 6,6$ % af den samlede plasmaeksposering ved 96 timer efter en enkelt dosis på 50 mg midostaurin.

Elimination

Medianen af de terminale halveringstider af midostaurin, CGP62221 og CGP52421 i plasma er ca. 20,9, 32,3 og 471 timer. Den gennemsnitlige tilsyneladende plasmaclearance (CL/F) var 2,4-3,1 l/t hos raske forsøgspersoner. Hos patienter med AML og patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi var de populationsfarmakokinetiske estimater af midostaurins clearance ved *steady state* henholdsvis 5,9 l/t og 4,4 l/t. *Human Mass Balance*-studieresultater indikerede, at udskillelse via fæces er den primære udskillelsesvej (78 % af dosis), og mest som metabolitter (73 % af dosis), mens uomdannet midostaurin tegner sig for 3 % af dosis. Kun 4 % af dosis genfindes i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Generelt viste midostaurin og dets metabolitter ingen større afvigelse fra dosisproportionalitet efter en enkelt dosis i intervallet 25 mg til 100 mg. Der var imidlertid en mindre end dosisproportional øgning i eksponering efter flere doser inden for dosisintervallet 50 mg til 225 mg daglig.

Efter flere orale doser udviste midostaurin en tidsafhængig farmakokinetik med en initial stigning i plasmakoncentrationerne i løbet af den første uge (højeste C_{min}) efterfulgt af et fald med tiden til et *steady state* efter ca. 28 dage (2,5 gange fald). Selvom den nøjagtige mekanisme bag den faldende koncentration af midostaurin ikke kendes, kan det sandsynligvis skyldes autoinduktionsegenskaber for midostaurin og dets to aktive metabolitter CGP52421 og CGP62221 på CYP3A4. Farmakokinetikken af CGP62221-metabolitten viste en lignende tendens. Der var dog en øgning af koncentrationen af CGP52421 på op til 2,5 gange for ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi og op til 9 gange for AML sammenlignet med midostaurin efter én måneds behandling.

Vurdering af potentiale for lægemiddelinteraktion *in vitro*

På basis af *in vitro*-data anses midostaurin og dets aktive metabolitter, CGP52421 og CGP62221, for at være hæmmere af CYP1A2 og CYP2E1 og induktorer af CYP2B6 (induktion medieret af CAR) og CYP1A2 (induktion medieret af AhR).

In vitro-eksperimenter viste, at midostaurin, CGP52421 og CGP62221 potentielt kan hæmme BCRP og BSEP. Simuleringer, hvor der blev anvendt fysiologisk baserede farmakokinetiske (PBPK) modeller, forudsagde at midostaurin givet i en dosis på 50 mg eller 100 mg to gange dagligt ved *steady state* sandsynligvis ikke vil forårsage klinisk relevant hæmning af OATP1B.

Særlige populationer

Eldre patienter

På basis af populationsfarmakokinetiske analyser blev der ikke identificeret nogen signifikant indvirkning af alder på farmakokinetikken af midostaurin og dets to aktive metabolitter hos patienter i alderen 65-85 år. Hos voksne patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi eller AML er det ikke påkrævet at justere midostaurin-dosis på basis af alder.

Pædiatriske patienter

Det anbefales ikke at anvende Rydapt til børn og unge (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken af midostaurin hos pædiatriske patienter blev undersøgt i et fase I-monoterapistudie med dosisøgning, der omfattede 22 patienter (12 i alderen 0-2 år og 10 i alderen 10-17 år) med AML eller MLL-omlejret ALL, ved brug af en populationsfarmakokinetisk tilgang. Midostaurins farmakokinetik var mindre end dosisproportional ved doser på 30 mg/m² og 60 mg/m² efter enkelt-doser og flere doser. Grundet den begrænsede mængde farmakokinetiske data hos pædiatriske patienter kan der ikke foretages en sammenligning med midostaurins farmakokinetik hos voksne.

Køn

På basis af populationsfarmakokinetikmodel-baserede analyser af virkningen af køn på clearance af midostaurin og dets aktive metabolitter var der ingen statistisk signifikante fund, og de forudsete ændringer i eksponering (<20%) blev ikke anset for at være klinisk relevante. Det er ikke påkrævet at justere midostaurin-dosis på basis af køn.

Race/etnicitet

Der er ingen forskelle i den farmakokinetiske profil mellem kaukasiske og sorte forsøgspersoner. På basis af et fase I-studie hos raske japanske frivillige er de farmakokinetiske profiler af midostaurin og dets metabolitter (CGP62221 og CGP52421) omtrent ens sammenlignet med de profiler, der er set i andre farmakokinetiske studier udført hos kaukasere og sorte. Det er ikke påkrævet at justere midostaurin-dosis på basis af etnicitet.

Nedsat leverfunktion

I et dedikeret studie af nedsat leverfunktion blev der foretaget en vurdering af den systemiske eksponering for midostaurin efter oral administration af 50 mg to gange daglig i 6 dage og en enkelt dosis af 50 mg på dag 7 hos forsøgspersoner med let eller moderat nedsat leverfunktion (henholdsvis Child-Pugh-klasse A eller B) ved *baseline* og efter administration af en enkelt dosis af 50 mg hos forsøgspersoner med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C) sammenlignet med kontrol-forsøgspersoner med normal leverfunktion. Maksimumskoncentrationen af midostaurin blev nået mellem 2 og 3 timer efter administration af enkelt-doser eller gentagne doser for alle grupper. På dag 1 var AUC₀₋₁₂ og C_{max} henholdsvis 8 130 ng*t/ml og 1 206 ng/ml for raske forsøgspersoner. AUC₀₋₁₂ var reduceret med 39 % og 36 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let og moderat nedsat leverfunktion. På dag 7 var AUC_{trough} (eksponering under kurven for C_{trough} fra dag 1 til dag 7) 5 410 ng*t/ml hos raske forsøgspersoner og var reduceret med 35 % og 20 % hos forsøgspersoner med henholdsvis let og moderat nedsat leverfunktion. AUC_{tau} var reduceret med henholdsvis 28% og 20% på dag 7.

Forsøgspersonerne med svært nedsat leverfunktion havde en lavere geometrisk gennemsnitlig C_{max} og AUC_{inf} for midostaurin sammenlignet med kontrolgruppen (C_{max}: 1 360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng.t/ml). C_{max} og AUC_{inf} for midostaurin faldt i gennemsnit med henholdsvis 78 % og 59 % hos personer med svært nedsat leverfunktion.

Afslutningsvis blev langtidsdata fra patienter analyseret ved brug af populationsfarmakokinetik. Der kunne ikke identificeres nogen indvirkning af nedsat leverfunktion hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion hos populationen med ASM, SM-AHN, mastcelleleukæmi og AML.

Samlet set var der ingen øgning i eksponering (AUC) for plasma-midostaurin og dets metabolitter (CGP62221 og CGP52421) hos forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion ved *baseline*. Eksponering for midostaurin og dets aktive metabolit CGP62221 er væsentligt lavere hos patienter med svært nedsat leverfunktion end hos patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2). Der er imidlertid utilstrækkelige effektdata hos patienter med svært nedsat leverfunktion til at antyde, at en dosisjustering er nødvendig.

Nedsat nyrefunktion

Renal elimination er en begrænset eliminationsvej for midostaurin. Der blev ikke udført dedikerede studier med midostaurin ved nedsat nyrefunktion. Der blev udført populationsfarmakokinetiske analyser med data fra kliniske studier hos patienter med AML (n=180) og ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi (n=141). Ud af de 321 inkluderede patienter havde 177 patienter eksisterende let nedsat (n=113), moderat nedsat (n=60) eller svært nedsat (n=4) nyrefunktion ($15 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). 144 patienter havde normal nyrefunktion ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$) ved *baseline*. På basis af de populationsfarmakokinetiske analyser blev clearancen af midostaurin ikke signifikant påvirket af nedsat nyrefunktion, og derfor er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Som følge af dosisbegrænsende toksicitet kunne de kliniske terapeutiske eksponeringsniveauer ikke nås i dyr. Alle de nedenfor beskrevne fund i dyr blev observeret ved en eksponering for midostaurin, der var signifikant lavere end de terapeutiske niveauer.

Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter enkelt-doser/gentagne doser

Studier af sikkerhedsfarmakologi indikerer, at det ikke er sandsynligt, at midostaurin påvirker vitale funktioner i centralnervesystemet. *In vitro* hæmmede midostaurin ikke hERG-kanal-aktivitet op til opløselighedsgrænsen på $12 \mu\text{M}$. De to hovedmetabolitter hos mennesker, CGP52421 og CGP62221 (også testet ved opløselighedsgrænsen), hæmmede hERG-strømmen med en moderat sikkerhedsmargen. I studierne med gentagne doser hos hunde blev der set et fald i hjertefrekvensen, en forlængelse af PQ-intervallet og sporadisk forekommende atrioventrikulær blokade hos enkelte dyr.

I studierne med gentagne doser var målorganerne for toksicitet mave-tarm-kanalen (opkastning hos hunde og aber, diarré og slimhindeforandringer), testiklerne (nedsat sædudvikling), knoglemarven (hypocellularitet) og lymfeorganerne (udtømmning/atrofi). Virkningen på knoglemarven og lymfeorganerne var ledsaget af hæmatologiske ændringer i form af fald i niveauet af hvide blodceller, lymfocytter og erythrocytparametre. En stigning i niveauet af leverenzymen (ALAT og ASAT) blev konsekvent set hos rotter, og hos hunde og aber i længerevarende studier af ≥ 3 måneders varighed uden histopatologiske korrelater.

Reproduktionstoksicitet

I et fertilitetsstudie med rotter, blev midostaurin associeret med nedsat fertilitet, degeneration og atrofi af testiklerne, reduceret sædmotilitet, oligo- og aspermi, øget forekomst af resorptioner, nedsat graviditetsrate og nedsat antal implanteringer og levende fostre.

I studier af embryoføtal udvikling hos rotter og kaniner blev der observeret en øgning i antallet af sene resorptioner, reduktion i fostervægt og reduktion i skeletal ossifikation.

I et studie af præ- og postnatal udvikling blev maternel dystoci og reduceret kuldstørrelse, lavere legemsvægt, accelereret komplet øjenåbning og forsinket startle-refleks på pludselige, skarpe lyde i ontogenesen bemærket.

Studier hos unge dyr

I et toksicitetsstudie hos unge rotter blev midostaurin administreret fra dag 7 til dag 70 postpartum. Der blev set en reduktion i legemsvægten, blødning og blandet-celle-infiltration i lungerne og erythrocytose/erytrofagocytose i de mesenteriale lymfeknuder. Der var ingen indvirkning på den fysiske udvikling, sansefunktionen eller adfærdsfunktionen. Parringstal, fertilitetsindeks og befrugtningshastigheder blev nedsat ved 0, 5 og 15 mg/kg/dag, men ikke ved 2 mg/kg/dag.

Genotoksicitet

I studier af genotoksicitet *in vitro* og *in vivo*, der dækkede relevante genotoksicitets-endepunkter, blev der ikke set tegn på mutagen eller klastogen aktivitet. Der er ikke udført studier af karcinogenicitet.

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at midostaurin kan ophobes og findes i lang tid i miljøet samt være giftigt for miljøet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Indhold

Ricinusolie, polyoxylet, hydrogeneret
Macrogol
Ethanol, vandfri
Majsolie-mono-di-triglycerider
All-rac-alfa-tocopherol

Kapsel

Gelatine
Glycerol
Titandioxid (E 171)
Jernoxid, gul (E 172)
Jernoxid, rød (E 172)
Vand, rensset

Trykfarve

Carminer (E 120)
Hypromellose
Propylenglycol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PA/alu/PVC/alu-blistre. En blister indeholder 4 bløde kapsler.

Pakninger med 56 (2 pakninger med 28) eller 112 (4 pakninger med 28) bløde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1218/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. september 2017

Dato for seneste fornyelse: 30. maj 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDERKARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rydapt 25 mg bløde kapsler
midostaurin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 25 mg midostaurin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder ricinusolie, polyoxylet, hydrogenet og vandfri ethanol. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Bløde kapsler

56 (2 pakninger med 28) kapsler
112 (4 pakninger med 28) kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakninger med 28) kapsler
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakninger med 28) kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rydapt 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

INTERMEDIÆR KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rydapt 25 mg bløde kapsler
midostaurin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver blød kapsel indeholder 25 mg midostaurin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder ricinusolie, polyoxylet, hydrogeneret og vandfri ethanol. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Bløde kapsler

28 kapsler. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakninger med 28) kapsler
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakninger med 28) kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rydapt 25 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rydapt 25 mg kapsler
midostaurin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Rydapt 25 mg kapsler, bløde midostaurin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rydapt
3. Sådan skal du tage Rydapt
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad Rydapt er

Rydapt indeholder det aktive stof midostaurin. Det tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes proteinkinasehæmmere.

Anvendelse

Rydapt anvendes til behandling af akut myeloid leukæmi (AML) hos voksne, der har en fejl i et gen, som kaldes *FLT3*. Akut myeloid leukæmi er en kræftform i en bestemt type hvide blodlegemer (kaldet myeloide celler), hvor kroppen overproducerer en unormal type af disse celler.

Rydapt anvendes også hos voksne til behandling af aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose i kombination med hæmatologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcelleleukæmi (MCL). Det er sygdomme, hvor kroppen danner for mange mastceller, en type hvide blodlegemer. Symptomerne opstår, når for mange mastceller havner i organer som leveren, knoglemarven eller milten og frigiver stoffer som fx histamin i blodet.

Virkning

Midostaurin blokerer aktiviteten af nogle enzymer (kinaser) i de unormale celler og stopper cellernes deling og vækst.

Ved AML anvendes Rydapt altid sammen med kemoterapi (lægemidler til behandling af kræft) i starten af behandling.

Hvis du har spørgsmål til, hvordan Rydapt virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, så tal med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rydapt

Følg omhyggeligt lægens anvisninger. De kan måske være forskellige fra de generelle oplysninger i denne indlægsseddel.

Tag ikke Rydapt

- hvis du er allergisk over for midostaurin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rydapt (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du kan være allergisk, så spørg lægen til råds.
- hvis du allerede tager nogle af følgende lægemidler:
 - lægemidler til behandling af tuberkulose, fx rifampicin;
 - lægemidler til behandling af epilepsi, fx carbamazepin eller phenytoin;
 - enzalutamid, et lægemiddel til behandling af prostatakræft;
 - prikbladet perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), et naturpræparat til behandling af depression.

Disse lægemidler skal undgås under behandling med Rydapt. Tal med din læge, hvis du får at vide, at du skal begynde at tage et af disse lægemidler, imens du er i behandling med Rydapt.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Rydapt:

- hvis du har en infektion.
- hvis du har hjerte problemer.
- hvis du har lungeproblemer eller vejrtrækningsbesvær.
- hvis du har problemer med nyrerne.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får nogen af disse symptomer under behandling med Rydapt:

- hvis du har feber, ondt i halsen eller mundsår, da disse kan være tegn på, at du har få hvide blodlegemer.
- hvis du har nye symptomer eller forværring af symptomer som fx feber, hoste med eller uden slim, smerter i brystkassen, vejrtrækningsbesvær eller åndenød, da disse kan være tegn på lungeproblemer.
- hvis du har eller oplever smerter eller ubehag i brystkassen, ørhed, besvimelse, svimmelhed, blåfarvning af læber, hænder eller fødder, åndenød eller hævelse af ben (ødem) eller hud, da disse kan være tegn på hjerte problemer.

Det kan måske være nødvendigt for lægen at justere, midlertidigt afbryde eller helt stoppe din behandling med Rydapt.

Overvågning under behandling med Rydapt

Lægen vil regelmæssigt tage blodprøver under behandlingen med Rydapt for at holde øje med mængden af blodceller (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og blodplader) og elektrolytter (fx calcium, kalium, magnesium) i din krop. Din hjerte- og lungefunktion vil også blive undersøgt regelmæssigt.

Børn og unge

Rydapt bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, som også får anden kemoterapi, da det kan medføre en alvorlig reducere af visse typer af blodlegemer.

Brug af andre lægemidler sammen med Rydapt

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Grunden er, at Rydapt kan påvirke virkningen af nogle lægemidler. Andre lægemidler kan også påvirke virkningen af Rydapt.

Følgende lægemidler skal undgås under behandling med Rydapt:

- lægemidler til behandling af tuberkulose, fx rifampicin;
- lægemidler til behandling af epilepsi, fx carbamazepin eller phenytoin;
- enzalutamid, et lægemiddel til behandling af prostatakræft;
- prikbladet perikon (også kendt som *Hypericum perforatum*), et naturpræparat til behandling af depression.

Fortæl din læge eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af følgende lægemidler:

- visse lægemidler til behandling af infektioner, fx ketoconazol eller clarithromycin;
- visse lægemidler til behandling af HIV, fx ritonavir eller efavirenz;
- visse lægemidler til behandling af depression, fx nefazodon eller bupropion;
- visse lægemidler, der anvendes til at kontrollere fedtindholdet i dit blod, fx atorvastatin eller rosuvastatin;
- tizanidine, et lægemiddel, der anvendes til at få musklerne til at slappe af;
- chlorzoxazon, et lægemiddel, der anvendes til behandling af ubehag forårsaget af muskelkramper.

Hvis du tager nogen af disse lægemidler, kan lægen ordinere et andet lægemiddel til dig i stedet, mens du er i behandling med Rydapt.

Du bør også fortælle det til lægen, hvis du allerede tager Rydapt og får ordineret et nyt lægemiddel, som du ikke tidligere har fået under behandling med Rydapt.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du er i tvivl om, hvorvidt dit lægemiddel er et af de ovennævnte lægemidler.

Graviditet og amning

Rydapt kan skade dit ufødte barn og anbefales ikke under graviditet. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Rydapt kan skade din baby. Du bør ikke amme under behandling med Rydapt og i mindst 4 måneder efter behandlingsophør.

Prævention hos kvinder

Hvis du bliver gravid, mens du tager Rydapt, kan det skade dit barn. Lægen vil bede dig om at tage en graviditetstest, før du starter behandling med Rydapt for at være sikker på, at du ikke er gravid. Du skal bruge en sikker svangerskabsforebyggende metode, mens du tager Rydapt, og i mindst 4 måneder efter at du er stoppet med at tage det. Lægen vil tale med dig om, hvilken svangerskabsforebyggende metode der er mest passende for dig at bruge.

Hvis du bliver gravid eller tror, at du er gravid, skal du straks fortælle det til lægen.

Frugtbarhed

Rydapt kan nedsætte fertiliteten hos mænd og kvinder. Du bør tale med lægen om dette, før du starter med behandlingen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vær ekstra forsigtig, når du kører og bruger maskiner, da du kan udvikle svimmelhed, mens du tager Rydapt.

Rydapt indeholder vandfri ethanol (alkohol)

Dette lægemiddel indeholder 666 mg alkohol (ethanol) pr. 200 mg dosis (maksimal daglig dosis), svarende til 14 % v/v ethanol, vandfri. Mængden i 200 mg af dette lægemiddel svarer til 17 ml øl eller 7 ml vin. Den mindre mængde alkohol i dette lægemiddel vil ikke have nogen nævneværdig effekt. Alkohol kan have en skadelig virkning, hvis du har alkoholrelaterede problemer, epilepsi eller leverproblemer, eller hvis du er gravid eller ammer.

Rydapt indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret

Dette lægemiddel indeholder ricinusolie, polyoxyleret, hydrogeneret, hvilket kan give mavebesvær og diarré.

3. Sådan skal du tage Rydapt

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du må ikke overskride den dosis, som lægen har foreskrevet.

Så meget Rydapt skal du tage

Lægen vil fortælle dig, præcis hvor mange kapsler du skal tage.

- *Patienter med AML*
Den sædvanlige daglige dosis er 50 mg (2 kapsler) to gange daglig.
- *Patienter med ASM, SM-AHN eller mastcelleleukæmi*
Den sædvanlige daglige dosis er 100 mg (4 kapsler) to gange daglig.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen med Rydapt, kan lægen sætte din dosis ned eller afbryde behandlingen midlertidigt.

Sådan tager du Rydapt

- Hvis du tager Rydapt på samme tidspunkt hver dag, vil det hjælpe dig med at huske at tage din medicin.
- Tag Rydapt to gange om dagen med omkring 12 timers mellemrum (for eksempel sammen med morgenmaden og aftensmaden).
- Tag Rydapt sammen med mad.
- Synk kapslerne hele med et glas vand. For at sikre korrekt dosering og undgå den ubehagelige smag af kapselindholdet må du ikke åbne, knuse eller tygge dem.
- For patienter med AML tages Rydapt med kemoterapi i henhold til en fastlagt doseringsplan. Det er meget vigtigt at følge lægens anbefalinger.
- Hvis du kaster op efter, at du har sunket kapslerne, må du ikke tage flere kapsler før din næste planlagte dosis.

Så længe skal du tage Rydapt

- Fortsæt med at tage Rydapt, så længe lægen siger, at du skal gøre det. Lægen vil regelmæssigt undersøge din tilstand for at kontrollere, at behandlingen har den ønskede virkning.
- Hvis du bliver behandlet for AML, vil du få Rydapt alene i op til 12 måneder efter det tidspunkt, hvor du stopper med at tage Rydapt med kemoterapi.
- Hvis du bliver behandlet for ASM, SM-AHN eller mastcelleleukæmi, vil du få Rydapt som en langtidsbehandling, der kan vare i måneder eller år.

Hvis du har spørgsmål til, hvor længe du skal tage Rydapt, så tal med lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har taget for meget Rydapt

Hvis du har taget flere kapsler, end du skulle, eller hvis en anden har taget din medicin, skal du omgående kontakte en læge eller tage på hospitalet og tage pakningen med, da lægebehandling kan være nødvendigt.

Hvis du har glemt at tage Rydapt

Hvis du har glemt at tage Rydapt, skal du springe den glemte dosis over og tage din næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent i stedet, til det er tid til din næste dosis.

Hvis du holder op med at tage Rydapt

Hvis du stopper behandlingen med Rydapt, kan din tilstand forværres. Stop ikke med at tage din medicin, medmindre lægen har bedt dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop omgående med at tage Rydapt, og fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker noget af følgende, da det kan være tegn på en allergisk reaktion:

- vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær
- svimmelhed
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- voldsom hudkløe med rødt udslæt eller hævede knopper

Nogle bivirkninger hos patienter med AML kan være alvorlige

Fortæl det straks til lægen eller sygeplejersken, hvis du bemærker noget af følgende:

- svaghed, spontan blødning eller blå mærker, hyppige infektioner med tegn som fx feber, kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår (tegn på et lavt niveau af blodceller)
- feber, hoste med eller uden slim, bryst smerter, problemer med at trække vejret eller åndenød (tegn på en type lungesygdom, som ikke stammer fra en infektion (interstitiel lungesygdom/pneumonitis))
- voldsom åndenød, besværet og unormalt hurtig vejrtrækning, svimmelhed, ørhed forvirring og ekstrem træthed (tegn på akut lungesvigt)
- infektioner, feber, lavt blodtryk, nedsat vandladning, høj puls, hurtig vejrtrækning (tegn på blodforgiftning eller neutropen blodforgiftning)

Andre bivirkninger hos patienter med AML

Andre bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

De fleste af bivirkningerne er lette til moderate og vil normalt gå over efter nogle få ugers behandling.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- infektion på stedet, hvor kateteret er anlagt
- røde eller blåviolette, flade, punktformede pletter under huden (petekkier)
- problemer med at falde i søvn (insomni)
- hovedpine
- åndenød, vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- ændringer i elektrokardiogram (ekg), hvilket kan være en oplysning til din læge om, at du har en uregelmæssighed i dit hjertes elektriske system, også kendt som langt QT-syndrom
- svimmelhed, ørhed (lavt blodtryk)
- næseblod
- ondt i halsen (smerter i struben)
- mundsår (stomatitis)
- kvalme, opkastning
- mavesmerter
- hæmorider
- udtalt svedtendens
- hududslæt med skældannelse eller afskalning (exfoliativ dermatitis)
- rygsmerter
- ledsmerter (artragi)
- feber
- tørst, høj urinproduktion, mørk urin, tør blussende hud (tegn på højt blodsukkerniveau, kendt som hyperglykæmi)
- muskelsvaghed, døsighed, forvirring, kramper, nedsat bevidsthedsniveau (tegn på højt niveau af natrium i blodet, kendt som hypernatriæmi)
- muskelsvaghed, muskelkramper, unormal hjerterytme (tegn på lavt niveau af kalium i blodet, kendt som hypokaliæmi)
- blå mærker og blødning (blodet har problemer med at størkne)
- unormale blodprøveresultater, hvilket kan fortælle lægen, hvor godt bestemte dele af din krop fungerer: højt niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) (fortæller noget om leverfunktionen)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- infektion i øvre luftveje
- kvalme, opkastning, forstoppelse, mavesmerter, hyppig vandladning, tørst, muskelsvaghed og muskeltrækninger (tegn på højt niveau af calcium i blodet, kendt som hypercalcæmi)
- besvimelse
- ufrivillige rystelser af kroppen
- hovedpine, svimmelhed (højt blodtryk)
- høj puls (sinustakykardi)
- væskeansamling omkring hjertet, hvilket i alvorlig grad kan nedsætte hjertets evne til at pumpe blodet rundt (perikardieekssudat)
- væskeansamling i lungerne/brystkassens hulrum, hvilket, hvis det er alvorligt, kan gøre dig stakåndet (pleuraekssudat)
- ondt i halsen og løbende næse
- hævelse af øjenlåget
- ubehag ved endetarmsåbningen og endetarmen
- mavesmerter, kvalme, opkastning, forstoppelse (mavebesvær)
- tør hud
- øjensmerter, sløret syn, lysfølsomhed (hornhindebetændelse)
- nakkesmerter
- knoglesmerter
- smerter i arme og ben
- tage på i vægt
- størknet blod i kateter
- unormale blodprøveresultater, hvilket kan fortælle lægen, hvor godt bestemte dele af din krop fungerer: højt niveau af urinsyre

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Hævede, smertefulde, røde til mørke rødlig-lilla hudpletter eller sår, som hovedsageligt forekommer på arme, ben, ansigt og hals, og ledsages af feber (tegn på akut febril neutrofil dermatose)

Nogle bivirkninger hos patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi kan være alvorlige.

Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bemærker noget af følgende:

- svaghed, spontan blødning eller dannelse af blå mærker, hyppige infektioner med tegn som fx feber, kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden (tegn på et lavt niveau af blodceller)
- feber, hoste, besværet eller smertefuld vejrtrækning, hvæsende vejrtrækning, smerter i brystet ved vejrtrækning (tegn på lungebetændelse)
- feber, hoste med eller uden slim, brystmerter, problemer med at trække vejret eller åndenød (tegn på en type lungesygdom, som ikke stammer fra en infektion (interstitiel lungesygdom/pneumonitis))
- infektioner, feber, svimmelhed, ørhed, nedsat vandladning, høj puls, hurtig vejrtrækning (tegn på blodforgiftning [sepsis] eller neutropen sepsis)
- opkastning af blod, sort eller blodig afføring (tegn på blødning i mave eller tarm)

Andre bivirkninger hos patienter med ASM, SM-AHN og mastcelleleukæmi

Andre bivirkninger omfatter dem, der er anført nedenfor. Hvis nogen af disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til lægen eller apotekpersonalet.

De fleste af bivirkningerne er lette til moderate og vil normalt forsvinde efter nogle få ugers behandling.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- urinvejsinfektion
- infektion i øvre luftveje
- hovedpine
- svimmelhed
- åndenød, vejrtrækningsbesvær (dyspnø)
- hoste
- væskeansamling i lungerne/brystkassens hulrum, hvilket, hvis det bliver alvorligt, kan gøre dig stakåndet (pleuraekssudat)
- ændringer i elektrokardiogram (ekg), hvilket kan være en oplysning til din læge om, at du har en uregelmæssighed i dit hjertes elektriske system, også kendt som langt QT-syndrom
- næseblod
- kvalme, opkastning
- diarré
- forstoppelse
- hævede ben (lægge, ankler)
- ekstrem træthed
- feber
- tørst, høj urinproduktion, mørk urin, tør, rød hud (tegn på højt blodsukker, kendt som hyperglykæmi)
- gulfarvning af huden og af øjnene (tegn på for meget bilirubin i blodet)
- unormale blodprøveresultater, hvilket er tegn på mulige problemer med bugspytkirtlen (højt niveau af lipase eller amylase) og lever (højt niveau af alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT))

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- ufrivillige rystelser af kroppen
- hoste med slim, smerter i brystet, feber (bronkitis)
- forkølelsessår i munden på grund af virusinfektion (oral herpes)
- smertefuld og hyppig vandladning (blærebetændelse)
- tryk eller smerter i kinderne og panden (bihulebetændelse)
- rødt, hævet, smertefuldt udslæt et vilkårligt sted på huden (rosen)
- helvedesild (herpes zoster)
- opmærksomhedsforstyrrelse
- svimmelhed med en snurrende fornemmelse (vertigo)
- blå mærker (hæmatomer)
- irriteret mave, fordøjelsesbesvær
- svaghed (asteni)
- kulderystelser
- generaliseret hævelse (ødem)
- vægtstigning
- kontusion (kvæstelser)
- fald
- svimmelhed, ørhed (lavt blodtryk)
- ondt i halsen
- hurtig vægtøgning

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterfolien efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
- Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at pakningen er beskadiget, eller hvis der er tegn på, at den har været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rydapt indeholder:

- Aktivt stof: midostaurin. Hver blød kapsel indeholder 25 mg midostaurin.
- Øvrige indholdsstoffer: ricinusolie, polyoxylet, hydrogenet (se venligst "Rydapt indeholder ricinusolie, polyoxylet, hydrogenet" i punkt 2), gelatine, macrogol, glycerol, vandfri ethanol (se venligst "Rydapt indeholder vandfri ethanol (alkohol)" i punkt 2), majsolie-mono-di-triglycerider, titandioxid (E 171), all-rac-alfa-tocopherol, gul jernoxid, (E 172), rød jernoxid (E 172), carminer (E 120), hypromellose, propylenglycol, rensed vand.

Udseende og pakningsstørrelser

Rydapt 25 mg bløde kapsler (kapsler) er lysorange, aflange kapsler påtrykt "PKC NVR" med rødt.

Kapslerne fås i blistre og er tilgængelige i pakninger med 56 kapsler (2 pakninger med 28 kapsler) eller 112 kapsler (4 pakninger med 28 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>