

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rydapt 25 mg μαλακά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 25 mg μιντοσταυρίνης.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει περίπου 83 mg άνυδρης αιθανόλης και 415 mg υδροξυστεατικής μακρογλυκερόλης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο)

Επίμηκες καψάκιο αχνού πορτοκαλί χρώματος με τυπωμένη ένδειξη «PKC NVR» κόκκινου χρώματος. Οι διαστάσεις του καψακίου είναι περίπου 25,4 x 9,2 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rydapt ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με καθιερωμένη χημειοθεραπεία εφόδου με δαουνορουβικίνη και κυταραβίνη και χημειοθεραπεία σταθεροποίησης με υψηλή δόση κυταραβίνης, και για ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ακολουθούμενη από μονοθεραπεία συντήρησης Rydapt, για ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη οξεία μυελογενή λευχαιμία (ΟΜΛ) που είναι θετικοί στη μετάλλαξη FLT3 (βλ. παράγραφο 4.2),
- ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με επιθετική συστηματική μαστοκυττάρωση (ASM), συστηματική μαστοκυττάρωση με συνοδό αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN), ή μαστοκυτταρική λευχαιμία (MCL).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Rydapt θα πρέπει να ξεκινά από ιατρό έμπειρο στη χρήση αντι-καρκινικών θεραπειών.

Πριν από τη λήψη της μιντοσταυρίνης, οι ασθενείς με ΟΜΛ πρέπει να έχουν επιβεβαίωση της μετάλλαξης FLT3 (εσωτερικός συζυγής διπλασιασμός [internal tandem duplication - ITD] ή στην περιοχή τυροσινικής κινάσης [tyrosine kinase domain - TKD]) χρησιμοποιώντας επικυρωμένη δοκιμασία.

#### Δοσολογία

Το Rydapt θα πρέπει να λαμβάνεται από στόματος δις ημερησίως με 12-ωρα μεσοδιαστήματα περίπου. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται μαζί με τροφή (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

Θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντιεμετική αγωγή σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική και την ανοχή του ασθενούς.

### ΟΜΛ

Η συνιστώμενη δόση του Rydapt είναι 50 mg από στόματος δις ημερησίως.

Η δόση του Rydapt χορηγείται στις ημέρες 8-21 των κύκλων χημειοθεραπείας εφόδου και χημειοθεραπείας σταθεροποίησης, και στη συνέχεια για ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση κάθε μέρα ως μονοθεραπεία συντήρησης έως την υποτροπή για μέχρι 12 κύκλους των 28 ημερών ο καθένας (βλ. παράγραφο 4.1). Σε ασθενείς που λαμβάνουν μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (SCT), το Rydapt πρέπει να διακόπτεται 48 ώρες πριν από το σχήμα προετοιμασίας για την SCT.

#### *Τροποποιήσεις της δόσης στην ΟΜΛ*

Οι συστάσεις για τις τροποποιήσεις της δόσης του Rydapt στους ασθενείς με ΟΜΛ παρέχονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1** Συστάσεις για την προσωρινή διακοπή, μείωση και οριστική διακοπή της δόσης του Rydapt σε ασθενείς με ΟΜΛ

<b>Φάση</b>	<b>Κριτήρια</b>	<b>Δόση του Rydapt</b>
Εφόδου, Σταθεροποίησης και συντήρησης	Βαθμού 3/4 πνευμονικές διηθήσεις	Προσωρινή διακοπή του Rydapt για το υπόλοιπο του κύκλου. Επανάραξη του Rydapt στην ίδια δόση όταν η διήθηση επανέλθει σε Βαθμό $\leq 1$ .
	Άλλες μη-αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 3/4	Προσωρινή διακοπή του Rydapt μέχρι οι τοξικότητες όπου θεωρούνται τουλάχιστον πιθανά σχετιζόμενες με το Rydapt έχουν επανέλθει σε Βαθμό $\leq 2$ , στη συνέχεια επανάραξη του Rydapt.
	Διάστημα QTc >470 msec και $\leq 500$ msec	Μείωση του Rydapt σε 50 mg μία φορά ημερησίως για το υπόλοιπο του κύκλου. Επαναφορά στην αρχική δόση Rydapt στον επόμενο κύκλο εφόσον το διάστημα QTc βελτιωθεί σε $\leq 470$ msec κατά την έναρξη του κύκλου. Διαφορετικά διατήρηση του Rydapt σε 50 mg μία φορά ημερησίως.
	Διάστημα QTc >500 msec	Προσωρινή διακοπή του Rydapt για το υπόλοιπο του κύκλου. Επανάραξη του Rydapt στο αρχικό δοσολογικό σχήμα, αν το διάστημα QTc βελτιωθεί σε $\leq 470$ msec πριν τον επόμενο κύκλο. Αν το διάστημα QTc δεν βελτιωθεί μέχρι την έναρξη του επόμενου κύκλου μην χορηγήσετε Rydapt κατά την διάρκεια αυτού του κύκλου. Η διακοπή του Rydapt μπορεί να διαρκέσει για όσους κύκλους χρειάζεται μέχρι να βελτιωθεί το διάστημα QTc.
Συντήρησης μόνο	Βαθμού 4 ουδετεροπενία (ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Προσωρινή διακοπή του Rydapt μέχρι ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , στη συνέχεια επανάραξη στα 50 mg δις ημερησίως. Εάν η ουδετεροπενία (ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l) επιμένει >2 εβδομάδες και πιθανολογείται ότι σχετίζεται με το Rydapt, διακόψτε το Rydapt.
	Εμμένουσα τοξικότητα Βαθμού 1/2	Εμμένουσα τοξικότητα Βαθμού 1 ή 2 που θεωρείται μη αποδεκτή από τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε διακοπή έως και 28 ημέρες.

ANC: Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων

### ASM, SM-AHN και MCL

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Rydapt είναι 100 mg από στόματος δις ημερησίως.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για όσο διάστημα παρατηρείται κλινικό όφελος ή μέχρι να εμφανιστεί μη αποδεκτή τοξικότητα.

### *Τροποποιήσεις της δόσης στην ASM, SM-AHN και MCL*

Οι συστάσεις για τις τροποποιήσεις της δόσης του Rydapt στους ασθενείς με ASM, SM AHN και MCL παρέχονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2** Συστάσεις για την προσωρινή διακοπή, μείωση και οριστική διακοπή της δόσης του Rydapt σε ασθενείς με ASM, SM-AHN ή MCL

<b>Κριτήρια</b>	<b>Δόση του Rydapt</b>
ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l που αποδίδεται στο Rydapt σε ασθενείς χωρίς MCL, ή ANC λιγότερο από 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l που αποδίδεται στο Rydapt σε ασθενείς με τιμή ANC 0,5-1,5 x 10 <sup>9</sup> /l κατά την αρχική εκτίμηση	Διακόψτε προσωρινά το Rydapt μέχρι ANC ≥1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, στη συνέχεια επανέναρξη στα 50 mg δις ημερησίως και, αν είναι ανεκτό, αύξηση στα 100 mg δις ημερησίως. Διακόψτε το Rydapt αν ο χαμηλός ANC επιμένει για >21 μέρες και πιθανολογείται ότι σχετίζεται με το Rydapt.
Αριθμός αιμοπεταλίων λιγότερο από 50 x 10 <sup>9</sup> /l που αποδίδεται στο Rydapt σε ασθενείς χωρίς MCL, ή αριθμός αιμοπεταλίων λιγότερο από 25 x 10 <sup>9</sup> /l που αποδίδεται στο Rydapt σε ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων 25-75 x 10 <sup>9</sup> /l κατά την αρχική εκτίμηση	Διακόψτε προσωρινά το Rydapt μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι μεγαλύτερος ή ίσος με 50 x 10 <sup>9</sup> /l, στη συνέχεια επανέναρξη στα 50 mg δις ημερησίως και, αν είναι ανεκτό, αύξηση στα 100 mg δις ημερησίως. Διακόψτε το Rydapt αν ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων επιμένει για >21 μέρες και πιθανολογείται ότι σχετίζεται με το Rydapt
Αιμοσφαιρίνη λιγότερο από 8 g/dl που αποδίδεται στο Rydapt σε ασθενείς χωρίς MCL, ή αναιμία απειλητική για τη ζωή που αποδίδεται στο Rydapt σε ασθενείς με τιμή αιμοσφαιρίνης 8-10 g/dl κατά την αρχική εκτίμηση	Διακόψτε προσωρινά το Rydapt μέχρι η αιμοσφαιρίνη να είναι μεγαλύτερη ή ίση με 8 g/dl, στη συνέχεια επανέναρξη στα 50 mg δις ημερησίως και, αν είναι ανεκτό, αύξηση στα 100 mg δις ημερησίως. Διακόψτε το Rydapt αν η χαμηλή αιμοσφαιρίνη επιμένει για >21 μέρες και πιθανολογείται ότι σχετίζεται με το Rydapt
Ναυτία ή/και έμετος Βαθμού 3/4 παρά την βέλτιστη αντιεμετική θεραπεία	Διακόψτε προσωρινά το Rydapt για 3 μέρες (6 δόσεις), στη συνέχεια επανέναρξη στα 50 mg δις ημερησίως και, αν είναι ανεκτό, σταδιακή αύξηση στα 100 mg δις ημερησίως.
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες Βαθμού 3/4	Διακόψτε προσωρινά το Rydapt μέχρι το συμβάν να επανέλθει σε Βαθμού ≤2, στη συνέχεια επανέναρξη στα 50 mg δις ημερησίως και, αν είναι ανεκτό, αύξηση στα 100 mg δις ημερησίως. Διακόψτε το Rydapt αν η τοξικότητα δεν επανέλθει σε Βαθμού ≤2 σε 21 ημέρες ή αν επανεμφανιστεί σοβαρή τοξικότητα σε μειωμένες δόσεις Rydapt.

ANC: Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων  
Βαρύτητα CTCAE: Βαθμού 1 = ήπια συμπτώματα, 2 = μέτρια συμπτώματα, 3 = σοβαρά συμπτώματα, 4 = απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα.

### Χαμένες δόσεις

Εάν μία δόση παραλειφθεί, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

Σε περίπτωση εμέτου, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει επιπλέον δόση Rydapt, αλλά θα πρέπει να πάρει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Ηλικιωμένοι (≥65 ετών)*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 5.2). Σε ασθενείς ηλικίας ≥60 ετών, το Rydapt θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε ασθενείς που είναι επιλέξιμοι να λάβουν εντατική χημειοθεραπεία εφόδου με ικανοποιητική κατάσταση απόδοσης και χωρίς σημαντικές συννοσηρότητες.

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η κλινική εμπειρία στους ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου. (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A ή B κατά Child-Pugh) (βλ. παράγραφο 5.2). Η έκθεση στη μιντοσταυρίνη και τον ενεργό μεταβολίτη της CGP62221 είναι σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### *Οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία*

Το Rydapt δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία και συνεπώς η χρήση του δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Rydapt δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εντατικά παιδιατρικά σχήματα συνδυασμού χημειοθεραπείας για την ΟΜΛ συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, της φλουδαραβίνης και της κυταραβίνης λόγω του κινδύνου παρατεταμένης αιματολογικής ανάκαμψης (όπως παρατεταμένη σοβαρή ουδετεροπενία και θρομβοπενία) (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### Τρόπος χορήγησης

Το Rydapt χρησιμοποιείται από στόματος.

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό. Δεν θα πρέπει να ανοίγονται, να διασπώνται ή να μασώνται για να εξασφαλιστεί η κατάλληλη δόση και να αποφευχθεί η δυσάρεστη γεύση του περιεχομένου του καψακίου.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4, π.χ. ριφαμπικίνη, βότανο Υπερικόν το διάτρητον (St John's wort) (*Hypericum perforatum*), καρβαμαζεπίνη, ενζαλουταμίδη, φαινυτοΐνη (βλ. παράγραφο 4.5).

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### Ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Έχει παρατηρηθεί ουδετεροπενία σε ασθενείς που λαμβάνουν Rydapt ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8). Η σοβαρή ουδετεροπενία ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) ήταν γενικά αναστρέψιμη με αναστολή του Rydapt μέχρι την ανάκαμψη και διακοπή της θεραπείας στις μελέτες της ASM, SM-AHN και MCL. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας.

Στους ασθενείς που εμφανίζουν αναιτιολόγητη σοβαρή ουδετεροπενία, η θεραπεία με Rydapt θα πρέπει να διακόπτεται μέχρι ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων να γίνει  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , σύμφωνα με τις συστάσεις στους Πίνακες 1 και 2. Το Rydapt θα πρέπει να διακόπτεται στους ασθενείς που αναπτύσσουν υποτροπιάζουσα ή παρατεταμένη σοβαρή ουδετεροπενία, η οποία πιθανολογείται ότι σχετίζεται με το Rydapt (βλ. παράγραφο 4.2).

Τυχόν ενεργές σοβαρές λοιμώξεις θα πρέπει να ελεγχθούν πριν από την έναρξη της μονοθεραπείας με Rydapt. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων σχετιζόμενων με συσκευή, και εάν τεθεί διάγνωση της λοίμωξης, πρέπει να χορηγηθεί άμεσα κατάλληλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης, ανάλογα με τις ανάγκες, της διακοπής του Rydapt.

##### Καρδιακή δυσλειτουργία

Ασθενείς με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είχαν εξαιρεθεί από τις κλινικές μελέτες. Στις μελέτες της ASM, SM-AHN και MCL, παρατηρήθηκε καρδιακή δυσλειτουργία, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) (συμπεριλαμβανομένων ορισμένων περιστατικών θανάτου) και παροδικές μειώσεις στο κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF). Στην τυχαίοποιημένη μελέτη της OMA δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF) ανάμεσα στα σκέλη του Rydapt + χημειοθεραπεία και του εικονικού φαρμάκου + χημειοθεραπεία. Στους ασθενείς σε κίνδυνο, το Rydapt θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά αξιολογώντας το LVEF όταν ενδείκνυται από την κλινική εικόνα (στην αρχική εκτίμηση και κατά τη διάρκεια της θεραπείας).

Παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα επικύμησης του QTc στους ασθενείς που έλαβαν μιντοσταυρίνη (βλ. παράγραφο 4.8), εντούτοις, δεν βρέθηκε μηχανιστική εξήγηση αυτής της παρατήρησης. Προσοχή απαιτείται στους ασθενείς με κίνδυνο επικύμησης του QTc (π.χ. λόγω συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων ή/και διαταραχές ηλεκτρολυτών). Αν το Rydapt χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να επιμηκύνουν το διάστημα QT θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ελέγχου του διαστήματος QT με ΗΚΓ.

##### Πνευμονική τοξικότητα

Σε ασθενείς που έχουν λάβει Rydapt ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έχει σημειωθεί διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) και πνευμονίτιδα, τα οποία ήταν θανατηφόρα σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για πνευμονικά συμπτώματα που παραπέμπουν σε διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα και το Rydapt θα πρέπει να διακοπεί στους ασθενείς που εμφανίζουν πνευμονικά συμπτώματα που παραπέμπουν σε διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD) ή πνευμονίτιδα χωρίς λοιμώδη αιτιολογία  $\geq 3$  βαθμού (NCI CTCAE).

##### Εμβρυϊκή τοξικότητα και θηλασμός

Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερωθούν για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. Στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να δίδεται συμβουλή να πραγματοποιήσουν ένα τεστ εγκυμοσύνης εντός διαστήματος 7 ημερών πριν από την έναρξη θεραπείας με Rydapt και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rydapt και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

Εξαιτίας της πιθανότητας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα βρέφη από το Rydapt, οι γυναίκες θα πρέπει να διακόπτουν τον θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rydapt και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.6).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rydapt δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με εντατικά παιδιατρικά σχήματα συνδυασμού χημειοθεραπείας για την ΟΜΛ συμπεριλαμβανομένων των ανθρακυκλινών, της φλουδαραβίνης και της κυταραβίνης λόγω του κινδύνου παρατεταμένης αιματολογικής ανάκαμψης (όπως παρατεταμένη σοβαρή ουδετεροπενία και θρομβοπενία) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

### Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία

Προσοχή απαιτείται όταν εξετάζεται η χορήγηση της μιντοσταυρίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.2).

### Αλληλεπιδράσεις

Απαιτείται προσοχή κατά την ταυτόχρονη συνταγογράφηση με μιντοσταυρίνη φαρμακευτικών προϊόντων που είναι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4, όπως είναι, μεταξύ άλλων, τα αντιμυκητιασικά φάρμακα (π.χ. κετοконаζόλη), ορισμένα αντιϊικά φάρμακα (π.χ. ριτοναβίρη), μακρολιδικά αντιβιοτικά (π.χ. κλαριθρομυκίνη) και νεφαζοδόνη επειδή μπορεί να αυξήσουν την συγκέντρωση της μιντοσταυρίνης στο πλάσμα ειδικά κατά την (επαν-)έναρξη της θεραπείας με μιντοσταυρίνη (βλ. παράγραφο 4.5). Θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικά φαρμακευτικά προϊόντα που δεν αναστέλλουν ισχυρά τη δραστηριότητα του CYP3A4. Σε περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητα σχετιζόμενη με την μιντοσταυρίνη.

### Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει υδροξυστεατική μακρογλυκερόλη, η οποία μπορεί να προκαλέσει δυσφορία του στομάχου και διάρροια.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 666 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε 200 mg δόσης (μέγιστη ημερήσια δόση), που είναι ισοδύναμη με 14 vol. % άνυδρης αιθανόλης. Η ποσότητα ανά 200 mg δόσης αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 17 ml μπίρας ή 7 ml κρασιού. Η μικρή ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις. Η αλκοόλη μπορεί να είναι επιβλαβής σε ασθενείς με προβλήματα σχετιζόμενα με το αλκοόλ, επιληψία ή ηπατικά προβλήματα ή κατά την διάρκεια της κύησης ή θηλασμού.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η μιντοσταυρίνη υφίσταται εκτενή ηπατικό μεταβολισμό κυρίως μέσω των ενζύμων CYP3A4 τα οποία είτε επάγονται είτε αναστέλλονται από σημαντικό αριθμό συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων.

### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο Rydapt

Τα φαρμακευτικά προϊόντα ή οι ουσίες που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4 μπορεί να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της μιντοσταυρίνης στο πλάσμα και επομένως την ασφάλεια ή/και την αποτελεσματικότητα του Rydapt.

#### Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4

Η ταυτόχρονη χρήση Rydapt με ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, ενζαλουταμίδη, φαινυτοΐνη, βότανο Υπερικόν το διάτρητον (St John's wort [*Hypericum perforatum*])) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3). Οι ισχυροί επαγωγείς CYP3A4 μειώνουν την έκθεση της μιντοσταυρίνης και των ενεργών μεταβολιτών της (CGP52421 και CGP62221). Σε μία μελέτη σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση του ισχυρού επαγωγέα CYP3A4 ριφαμπικίνη (600 mg ημερησίως) σε σταθερή κατάσταση με εφάπαξ δόση μιντοσταυρίνης 50 mg μείωσε τη  $C_{max}$  της μιντοσταυρίνης κατά 73% και την  $AUC_{inf}$  96% κατά μέσο όρο, αντίστοιχα. Η CGP62221 εμφάνισε παρόμοιο μοτίβο. Η μέση  $AUC_{last}$  της CGP52421 μειώθηκε κατά 60%.

#### Ισχυροί αναστολείς του CYP3A4

Οι ισχυροί αναστολείς του CYP3A4 ενδέχεται να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της μιντοσταυρίνης στο αίμα. Σε μία μελέτη με 36 υγιή άτομα, η συγχορήγηση του ισχυρού αναστολέα του CYP3A4 κετοκοναζόλη σε σταθερή κατάσταση μαζί με εφάπαξ δόση 50 mg μιντοσταυρίνης οδήγησε σε σημαντική αύξηση στην έκθεση της μιντοσταυρίνης (1,8-φορές αύξηση της  $C_{max}$  και 10-φορές αύξηση της  $AUC_{inf}$ ) και 3,5-φορές αύξηση της  $AUC_{inf}$  του CGP62221, ενώ η  $C_{max}$  των ενεργών μεταβολιτών (CGP62221 και CGP52421) μειώθηκαν κατά το ήμισυ (βλ. παράγραφο 5.2). Κατά τη σταθερή κατάσταση μιντοσταυρίνης (50 mg δις ημερησίως για 21 ημέρες) μαζί με τον ισχυρό αναστολέα CYP3A4 ιτρακοναζόλη σε σταθερή κατάσταση σε ένα υποσύνολο ασθενών (N=7), η έκθεση σταθερής κατάστασης της μιντοσταυρίνης ( $C_{min}$ ) αυξήθηκε κατά 2,09-φορές. Η  $C_{min}$  του CGP52421 αυξήθηκε κατά 1,3-φορές, ενώ δεν παρατηρήθηκε καμία σημαντική επίδραση στην έκθεση του CGP62221 (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Επίδραση του Rydapt σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### Υποστρώματα ενζύμων CYP

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης βουπροπιόνης (υπόστρωμα του CYP2B6) με πολλαπλές δόσεις μιντοσταυρίνης (50 mg δύο φορές την ημέρα) σε σταθερή κατάσταση μείωσε την  $AUC_{inf}$  και την  $AUC_{last}$  της βουπροπιόνης κατά 48% και 49% αντίστοιχα και τη  $C_{max}$  κατά 55% σε σύγκριση με χορήγηση μόνο βουπροπιόνης. Αυτό υποδεικνύει ότι η μιντοσταυρίνη είναι ένας ήπιος επαγωγέας του CYP2B6. Φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα του CYP2B6 (π.χ. βουπροπιόνη ή εφαβιρένζη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με μιντοσταυρίνη και μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δόσης τους για να διατηρηθεί η βέλτιστη έκθεση.

Με βάση δεδομένα in vitro, η μιντοσταυρίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της, CGP52421 και CGP62221, είναι αναστολείς του CYP1A2 και του CYP2E1 και επαγωγείς του CYP1A2. Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα του CYP1A2 (π.χ. τιζανιδίνη) και του CYP2E1 (π.χ. χλωροζοξαζόνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με μιντοσταυρίνη και μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δόσης τους για να διατηρηθεί η βέλτιστη έκθεση.

##### Υποστρώματα μεταφορέων

Σε υγιή άτομα, η συγχορήγηση μιας εφάπαξ δόσης ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα BCRP) με μια εφάπαξ δόση μιντοσταυρίνης (100 mg) αύξησε το  $AUC_{inf}$  και το  $AUC_{last}$  της ροσουβαστατίνης κατά 37% και 48% αντίστοιχα. Η  $C_{max}$  διπλασιάστηκε περίπου (2,01 φορές) σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο ροσουβαστατίνης. Αυτό δείχνει ότι η μιντοσταυρίνη έχει ήπια ανασταλτική δράση στα υποστρώματα BCRP. Φαρμακευτικά προϊόντα με στενό θεραπευτικό εύρος που είναι υποστρώματα του μεταφορέα BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη ή ατορβαστατίνη) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με μιντοσταυρίνη και μπορεί να χρειάζεται προσαρμογή της δόσης τους για να διατηρηθεί η βέλτιστη έκθεση.



### Ορμονικά αντισυλληπτικά

Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση σε υγιείς γυναίκες μεταξύ πολλαπλών δόσεων μιντοσταυρίνης (50 mg δύο φορές ημερησίως) σε σταθερή κατάσταση και από του στόματος αντισυλληπτικών που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη και λεβονοργεστρέλη. Επομένως, δεν αναμένεται ότι η αξιοπιστία της αντισύλληψης αυτού του συνδυασμού διακυβεύεται από τη συγχορήγηση μιντοσταυρίνης.

### Αλληλεπιδράσεις με τροφή

Σε υγιή άτομα η απορρόφηση της μιντοσταυρίνης (AUC) αυξήθηκε κατά μέσο όρο 22% όταν το Rydapt συγχορηγήθηκε με σύνηθες γεύμα και κατά μέσο όρο 59% όταν συγχορηγήθηκε με γεύμα πλούσιο σε λιπαρά. Η μέγιστη συγκέντρωση μιντοσταυρίνης ( $C_{max}$ ) μειώθηκε κατά 20% με ένα σύνηθες γεύμα και κατά 27% με ένα πλούσιο σε λιπαρά γεύμα έναντι του άδειου στομάχου (βλ. παράγραφο 5.2).

Το Rydapt συστήνεται να χορηγείται μαζί με τροφή.

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να γνωρίζουν ότι οι μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η μιντοσταυρίνη είναι επιβλαβής για το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι σεξουαλικά δραστήριες γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα συνιστάται να υποβληθούν σε τεστ εγκυμοσύνης εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη θεραπείας με Rydapt και να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μεθόδους που οδηγούν σε ποσοστά εγκυμοσύνης κάτω του 1%) κατά τη χρήση του Rydapt και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας με Rydapt.

### Κύηση

Η μιντοσταυρίνη μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κονίκλους έδειξαν ότι η μιντοσταυρίνη προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Rydapt δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η μιντοσταυρίνη ή οι ενεργοί μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η μιντοσταυρίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της διέρχονται στο γάλα των αρουραίων σε κατάσταση γαλουχίας. Ο θηλασμός θα πρέπει να σταματά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rydapt και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του Rydapt στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα με μιντοσταυρίνη έχουν δείξει διαταραχή της γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3).

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rydapt έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ζάλη και ίλιγγος έχουν αναφερθεί σε ασθενείς όπου παίρνουν το Rydapt και πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν εκτιμάται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγήει ή να χρησιμοποιεί μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

##### ΟΜΛ

Η αξιολόγηση της ασφάλειας του Rydapt (50 mg δις ημερησίως) σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ΟΜΛ με μετάλλαξη FLT3- βασίζεται σε μία φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 717 ασθενείς. Η συνολική διάρκεια διάρκειας της έκθεσης ήταν οι 42 ημέρες (εύρος 2 έως 576 ημέρες) για τους ασθενείς στο σκέλος του Rydapt συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία έναντι 34 ημερών (εύρος 1 έως 465 ημέρες) για τους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Για τους 205 ασθενείς (120 στο σκέλος του Rydapt και 85 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου) που εντάχθηκαν στη φάση συντήρησης, η διάρκεια διάρκειας της έκθεσης στη συντήρηση ήταν 11 μήνες και για τα δύο σκέλη (16 έως 520 ημέρες για τους ασθενείς στο σκέλος του Rydapt και 22 έως 381 ημέρες για το σκέλος του εικονικού φαρμάκου).

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕς) στο σκέλος του Rydapt ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (83,4%), η ναυτία (83,4%), η αποφολιδωτική δερματίτιδα (61,6%), ο έμετος (60,7%), η κεφαλαλγία (45,9%), οι πετέχειες (35,8%) και η πυρεξία (34,5%). Οι συχνότερες ΑΕς Βαθμού 3/4 ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (83,5%), η λεμφοπενία (20,0%), η λοίμωξη σχετιζόμενη με τεχνολογικό υλικό (15,7%), η αποφολιδωτική δερματίτιδα (13,6%), η υπεργλυκαιμία (7,0%) και η ναυτία (5,8%). Οι συχνότερες διαταραχές εργαστηριακών τιμών ήταν αιμοσφαιρίνη μειωμένη (97,3%), ANC μειωμένος (86,7%), ALT αυξημένη (84,2%), AST αυξημένη (73,9%) και υποκαλιαιμία (61,7%). Οι συχνότερες διαταραχές εργαστηριακών τιμών Βαθμού 3/4 ήταν ANC μειωμένος (85,8%), αιμοσφαιρίνη μειωμένη (78,5%), ALT αυξημένη (19,4%) και υποκαλιαιμία (13,9%).

Σοβαρές ΑΕς σημειώθηκαν σε παρόμοιο βαθμό στους ασθενείς στο σκέλος του Rydapt έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερη σοβαρή ΑΕ σε ασθενείς και στα δύο σκέλη ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία (16%).

Διακοπή λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης ενέργειας σημειώθηκε στο 3,1% των ασθενών στο σκέλος του Rydapt έναντι 1,3% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 3/4 που οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο σκέλος του Rydapt ήταν η αποφολιδωτική δερματίτιδα (1,2%).

##### *Προφίλ ασφάλειας κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης*

Μολονότι ο Πίνακας 3 παρέχει την επίπτωση των ΑΕς για τη συνολική διάρκεια της μελέτης, όταν εκτιμήθηκε ξεχωριστά η φάση συντήρησης (μονοθεραπεία με Rydapt ή εικονικό φάρμακο), παρατηρήθηκε διαφορά στο είδος και τη βαρύτητα των ΑΕς. Η συνολική επίπτωση των ΑΕς κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης ήταν γενικά μικρότερη από ότι κατά την διάρκεια φάσης εφόδου και σταθεροποίησης. Οι επιπτώσεις των ΑΕς ήταν, ωστόσο, υψηλότερες στο σκέλος του Rydapt από ότι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Οι ΑΕς που σημειώθηκαν πιο συχνά στο σκέλος της μιντοσταυρίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά την διάρκεια της συντήρησης συμπεριλάμβαναν: ναυτία (46,4% έναντι 17,9%), υπεργλυκαιμία (20,2% έναντι 12,5%), έμετο (19% έναντι 5,4%) και επιμήκυνση QT (11,9% έναντι 5,4%).

Οι περισσότερες αναφερθείσες αιματολογικές διαταραχές σημειώθηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης εφόδου και σταθεροποίησης της θεραπείας όταν οι ασθενείς έλαβαν Rydapt ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι συχνότερες αιματολογικές διαταραχές Βαθμού 3/4 που αναφέρθηκαν σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης με το Rydapt ήταν η μείωση του ANC (20,8% έναντι 18,8%) και η λευκοπενία (7,5% έναντι 5,9%).

Οι ΑΕς που αναφέρονται κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης οδήγησαν σε διακοπές της θεραπείας στο 1,2% των ασθενών στο σκέλος του Rydapt και καμία στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

#### ASM, SM-AHN και MCL

Η ασφάλεια του Rydapt (100 mg δις ημερησίως) ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL αξιολογήθηκε σε 142 ασθενείς σε δύο ενός σκέλους, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρικές μελέτες. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο Rydapt ήταν 11,4 μήνες (εύρος: 0 έως 81 μήνες).

Οι συχνότερες ΑΕς ήταν η ναυτία (82%), ο έμετος (68%), η διάρροια (51%), το περιφερικό οίδημα (35%) και η κόπωση (31%). Οι συχνότερες ΑΕς Βαθμού 3/4 ήταν η κόπωση (8,5%), η σήψη (7,7%), η πνευμονία (7%), η εμπύρετη ουδετεροπενία (7%) και η διάρροια (6,3%). Οι συχνότερες μη-αιματολογικές διαταραχές εργαστηριακών τιμών ήταν η υπεργλυκαιμία (93,7%), η αυξημένη ολική χολερυθρίνη (40,1%), η αυξημένη λιπάση (39,4%), η αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) (33,8%) και η αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) (33,1%) ενώ οι συχνότερες αιματολογικές διαταραχές εργαστηριακών τιμών ήταν η μείωση του απόλυτου αριθμού λεμφοκυττάρων (73,2%) και μείωση του ANC (58,5%). Οι συχνότερες διαταραχές εργαστηριακών τιμών Βαθμού 3/4 ήταν ο μειωμένος απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων (45,8%), ο μειωμένος ANC (26,8%), η υπεργλυκαιμία (19%) και η αυξημένη λιπάση (17,6%).

Τροποποιήσεις της δόσης (διακοπή ή προσαρμογή) λόγω ΑΕς σημειώθηκαν στο 31% των ασθενών. Οι συχνότερες ΑΕς που οδήγησαν σε τροποποίηση της δόσης (επίπτωση  $\geq 5\%$ ) ήταν η ναυτία και ο έμετος.

Οι ΑΕς που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σημειώθηκαν στο 9,2% των ασθενών. Οι συχνότερες (επίπτωση  $\geq 1\%$ ) ήταν η εμπύρετη ουδετεροπενία, η ναυτία, ο έμετος και η πλευριτική συλλογή.

#### Κατάλογοι ανεπιθύμητων ενεργειών υπό μορφή πίνακα

Οι ΑΕς παρατίθενται σύμφωνα με την κατηγορία οργάνου συστήματος κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία συστήματος οργάνων, οι ΑΕς κατατάσσονται ανά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές αντιδράσεις, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με σειρά μειωμένης σοβαρότητας εντός κάθε ομάδας ίδιας συχνότητας.

ΟΜΛ

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει την κατηγορία συχνότητας των ΑΕς που έχουν αναφερθεί στη μελέτη φάσης III σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ΟΜΛ και μετάλλαξη FLT3 και από την εμπειρία κατά την διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμάκου.

**Πίνακας 3** Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στην ΟΜΛ

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Όλοι οι βαθμοί	Βαθμού 3/4	Κατηγορία συχνότητας
	Rydapt + χημειοθεραπεία n=229 <sup>1</sup> %	Rydapt + χημειοθεραπεία n=345 <sup>1</sup> %	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Λοίμωξη σχετιζόμενη με τεχνολογικό υλικό	24	15,7	Πολύ συχνή
Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	5,2	0,6	Συχνή
Ουδετεροπενική σηψαιμία	0,9	3,5	Όχι συχνή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Εμπύρετη ουδετεροπενία	83,4	83,5	Πολύ συχνή
Πετέχειες	35,8	1,2	Πολύ συχνή
Λεμφοπενία	16,6	20	Πολύ συχνή
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Υπερευαισθησία	15,7	0,6	Πολύ συχνή
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Υπερουριχαιμία	8,3	0,6	Συχνή
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Αϋπνία	12,2	0	Πολύ συχνή
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Κεφαλαλγία	45,9	2,6	Πολύ συχνή
Συγκοπή	5,2	4,6	Συχνή
Τρόμος	3,9	0	Συχνή
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Οίδημα βλεφάρου	3,1	0	Συχνή
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Υπόταση	14,4	5,5	Πολύ συχνή
Φλεβοκομβική ταχυκαρδία	9,6	1,2	Συχνή
Υπέρταση	7,9	2,3	Συχνή
Περικαρδιακή συλλογή	3,5	0,6	Συχνή
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			
Επίσταξη	27,5	2,6	Πολύ συχνή
Άλγος λάρυγγα	11,8	0,6	Πολύ συχνή
Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα <sup>2</sup>	11,4	4,9	Πολύ συχνή
Δύσπνοια	10,9	5,5	Πολύ συχνή
Πλευριτική συλλογή	5,7	0,9	Συχνή
Ρινοφαρυγγίτιδα	8,7	0	Συχνή
Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	2,2	2,3	Συχνή
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
Ναυτία	83,4	5,8	Πολύ συχνή
Έμετος	60,7	2,9	Πολύ συχνή
Στοματίτιδα	21,8	3,5	Πολύ συχνή
Άλγος άνω κοιλιακής χώρας	16,6	0	Πολύ συχνή
Αιμορροΐδες	15,3	1,4	Πολύ συχνή
Ορθοπρωκτική δυσφορία	7	0,9	Συχνή
Κοιλιακή δυσφορία	3,5	0	Συχνή

<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Αποφολιδωτική δερματίτιδα	61,6	13,6	Πολύ συχνή
Υπεριδρωσία	14,4	0	Πολύ συχνή
Δέρμα ξηρό	7	0	Συχνή
Κερατίτιδα	6,6	0,3	Συχνή
Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση <sup>3</sup>	-	-	Μη γνωστή
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Πόνος σε ράχη	21,8	1,4	Πολύ συχνή
Αρθραλγία	14	0,3	Πολύ συχνή
Οστικό άλγος	9,6	1,4	Συχνή
Άλγος σε άκρο	9,6	1,4	Συχνή
Αυχέναλγία	7,9	0,6	Συχνή
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πυρεξία	34,5	3,2	Πολύ συχνή
Θρόμβωση σχετιζόμενη με καθετήρα	3,5	2	Συχνή
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Μειωμένη αιμοσφαιρίνη*	97,3	78,5	Πολύ συχνή
Μειωμένος ANC*	86,7	85,8	Πολύ συχνή
Αυξημένη ALT*	84,2	19,4	Πολύ συχνή
Αυξημένη AST*	73,9	6,4	Πολύ συχνή
Υποκαλιαιμία*	61,7	13,9	Πολύ συχνή
Υπεργλυκαιμία	20,1	7	Πολύ συχνή
Υπερνατρία*	20	1,2	Πολύ συχνή
Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT <sup>3</sup>	19,7	5,8	Πολύ συχνή
Παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης	12,7	2,6	Πολύ συχνή
Υπερασβεστιαμία*	6,7	0,6	Συχνή
Αυξημένο σωματικό βάρος	6,6	0,6	Συχνή
<p><sup>1</sup>Για τα ερευνητικά κέντρα στην Βόρειο Αμερική, συλλέχθηκαν όλοι οι βαθμοί για 13 προκαθορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Για όλες τις άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, μόνο οι βαθμοί 3 και 4 συλλέχθηκαν. Συνεπώς, οι ΑΕς όλων των βαθμών συνοψίζονται μόνο για τους ασθενείς σε ερευνητικά κέντρα εκτός Βορείου Αμερικής, ενώ οι Βαθμοί 3 και 4 συνοψίζονται για τους ασθενείς σε όλα τα ερευνητικά κέντρα</p> <p><sup>2</sup>Αυτή η ΑΕ συμπεριλήφθηκε μετά από αναγνώριση κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Η διάμεση πνευμονοπάθεια προήλθε από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του Rydapt μέσω αυθόρμητων αναφορών και περιπτώσεων βιβλιογραφίας. Δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας στη μελέτη φάσης III.</p> <p><sup>3</sup>Αυτές οι ΑΕς συμπεριλήφθηκαν μετά από αναγνώριση κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου.</p> <p>* Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακές τιμές.</p>			

ASM, SM-AHN και MCL

Ο πίνακας 4 παρουσιάζει την κατηγορία συχνότητας των ΑΕς βάσει συγκεντρωτικών δεδομένων από δύο μελέτες σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL.

**Πίνακας 4** Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ASM, SM-AHN και MCL

Ανεπιθύμητες ενέργειες	Rydapt (100 mg δις ημερησίως) N=142		Κατηγορία συχνότητας
	Όλοι οι βαθμοί %	Βαθμού 3/4 %	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>			
Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος	13	2,8	Πολύ συχνή
Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού	11	1,4	Πολύ συχνή
Πνευμονία	8,5	7,0	Συχνή
Σηψαιμία	7,7	7,7	Συχνή
Βρογχίτιδα	5,6	0	Συχνή
Στοματικός έρπης	4,9	0	Συχνή
Κυστίτιδα	4,2	0	Συχνή
Παραρρινοκολπίτιδα	4,2	0,7	Συχνή
Ερυσίπελας	3,5	1,4	Συχνή
Έρπης ζωστήρας	3,5	0,7	Συχνή
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Εμπύρετη ουδετεροπενία	7,7	7,0	Συχνή
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Υπερευαισθησία	2,1	0	Συχνή
Αναφυλακτική καταπληξία [shock]	0,7	0,7	Όχι συχνή
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Κεφαλαλγία	26	1,4	Πολύ συχνή
Ζάλη	13	0	Πολύ συχνή
Διαταραχή της προσοχής	7	0	Συχνή
Τρόμος	6,3	0	Συχνή
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>			
Τλιγγος	4,9	0	Συχνή
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Υπόταση	9,2	2,1	Συχνή
Αιμάτωμα	6,3	0,7	Συχνή
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>			
Δύσπνοια	18	5,6	Πολύ συχνή
Βήχας	16	0,7	Πολύ συχνή
Πλευριτική συλλογή	13	4,2	Πολύ συχνή
Επίσταξη	12	2,8	Πολύ συχνή
Στοματοφαρυγγικό άλγος	4,2	0	Συχνή
Διάμεση πνευμονοπάθεια/Πνευμονίτιδα <sup>1</sup>	2,1	0	Συχνή
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>			
Ναυτία	82	5,6	Πολύ συχνή
Έμετος	68	5,6	Πολύ συχνή
Διάρροια	51	6,3	Πολύ συχνή
Δυσκοιλιότητα	29	0,7	Πολύ συχνή
Δυσπεψία	5,6	0	Συχνή
Αιμορραγία γαστρεντερικού	4,2	3,5	Συχνή

<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Οίδημα περιφερικό	35	3,5	Πολύ συχνή
Κόπωση	31	8,5	Πολύ συχνή
Πυρεξία	27	4,2	Πολύ συχνή
Εξασθένηση	4,9	0,7	Συχνή
Ρίγη	4,9	0	Συχνή
Οίδημα	4,2	0,7	Συχνή
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Υπεργλυκαιμία (σε κατάσταση μη-νηστείας)*	93,7	19,0	Πολύ συχνή
Απόλυτα λεμφοκύτταρα μειωμένα*	73,2	45,8	Πολύ συχνή
Μειωμένος ANC*	58,5	26,8	Πολύ συχνή
Ολική χολερυθρίνη αυξημένη*	40,1	4,9	Πολύ συχνή
Λιπάση αυξημένη*	39,4	17,6	Πολύ συχνή
Αυξημένη AST*	33,8	2,8	Πολύ συχνή
Αυξημένη ALT*	33,1	3,5	Πολύ συχνή
Αμυλάση αυξημένη*	20,4	7,0	Πολύ συχνή
Ηλεκτροκαρδιογράφημα με παρατεταμένο QT <sup>1</sup>	10,6	0,7	Πολύ συχνή
Αυξημένο σωματικό βάρος	5,6	2,8	Συχνή
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>			
Θλάση	6,3	0	Συχνή
Καθοδική κίνηση	4,2	0,7	Συχνή
* Η συχνότητα βασίζεται σε εργαστηριακές τιμές.			
<sup>1</sup> Αυτές οι ΑΕ συμπεριλήφθηκαν μετά από αναγνώριση κατά την κυκλοφορία του φαρμάκου.			

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Ναυτία, έμετος και διάρροια έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με OMA, ASM, SM-AHN και MCL. Σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL αυτά τα συμβάντα οδήγησαν σε προσαρμογή της δόσης ή αναστολή της θεραπείας στο 26% και διακοπή στο 4,2% των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα σημειώθηκαν μέσα στους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και αντιμετωπίστηκαν με υποστηρικτική προφυλακτική φαρμακευτική αγωγή.

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η αναφερόμενη εμπειρία με την υπερβολική δόση στους ανθρώπους είναι πολύ περιορισμένη. Εφάπαξ δόσεις μέχρι και 600 mg έχουν δοθεί με αποδεκτή οξεία ανεκτικότητα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν διάρροια, κοιλιακό άλγος και έμετος.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη μιντοσταυρίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και να ξεκινήσει η κατάλληλη συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EX10

#### Μηχανισμός δράσης

Η μιντοσταυρίνη αναστέλλει πολλούς υποδοχείς τυροσινικών κινασών, συμπεριλαμβανομένων των κινασών FLT3 και KIT. Η μιντοσταυρίνη αναστέλλει τη σηματοδότηση του FLT3 υποδοχέα και προκαλεί τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και την απόπτωση στα λευχαιμικά κύτταρα που εκφράζουν τους μεταλλαγμένους υποδοχείς FLT3 ITD ή TKD ή υπερεκφράζουν τους FLT3 μη μεταλλαγμένους υποδοχείς. Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι η μιντοσταυρίνη αναστέλλει τους μεταλλαγμένους υποδοχείς KIT D816V στα επίπεδα έκθεσης που επιτυγχάνονται σε ασθενείς (μέση επιτευχθείσα έκθεση μεγαλύτερη από IC<sub>50</sub>). Δεδομένα *in vitro* δείχνουν ότι οι μη-μεταλλαγμένοι KIT υποδοχείς αναστέλλονται σε πολύ μικρότερο βαθμό σε αυτές τις συγκεντρώσεις (μέση επιτευχθείσα έκθεση χαμηλότερη από IC<sub>50</sub>). Η μιντοσταυρίνη παρεμβαίνει στην αποκλίνουσα σηματοδότηση μέσω των KIT D816V και αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των μαστοκυττάρων, την επιβίωση και την απελευθέρωση της ισταμίνης.

Επιπρόσθετα, η μιντοσταυρίνη αναστέλλει αρκετούς άλλους υποδοχείς τυροσινικής κινάσης όπως είναι ο PDGFR (υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα προερχόμενου από τα αιμοπετάλια) ή ο VEGFR2 (υποδοχέας 2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα), καθώς και μέλη της οικογένειας κινασών σερίνης/θρεονίνης PKC (πρωτεϊνική κινάση C). Η μιντοσταυρίνη προσδένεται στην καταλυτική περιοχή αυτών των κινασών και αναστέλλει τη μιτογόνο σηματοδότηση των αντίστοιχων αυξητικών παραγόντων στα κύτταρα, με αποτέλεσμα τη διακοπή της ανάπτυξης.

Η μιντοσταυρίνη σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (κυταραβίνη, δοξορουβικίνη, ιδαρουβικίνη και δαουνορουβικίνη) οδήγησε σε συνεργική αναστολή της ανάπτυξης στις κυτταρικές σειρές OMA που εκφράζουν τις FLT3-ITD μεταλλάξεις.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μοντέλα μυών και ανθρώπων έχουν εντοπιστεί δύο κύριοι μεταβολίτες, δηλαδή CGP62221 και CGP52421. Σε δοκιμασίες πολλαπλασιασμού σε κύτταρα που εκφράζουν την FLT3-ITD μετάλλαξη, το CGP62221 έδειξε παρόμοια δραστηριότητα συγκριτικά με τη γονική ουσία. Ωστόσο, το CGP52421 ήταν περίπου 10-φορές λιγότερο δραστικό.

#### Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Μία ειδική μελέτη του QT σε 192 υγιή άτομα με δόση 75 mg δις ημερησίως δεν αποκάλυψε κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT με τη μιντοσταυρίνη και το CGP62221 αλλά η διάρκεια της μελέτης δεν ήταν αρκετή για να εκτιμηθούν οι επιδράσεις του μακράς διάρκειας δράσης μεταβολίτη CGP52421 στην παράταση του διαστήματος QTc. Επομένως, η μεταβολή από την αρχική εκτίμηση στο QTcF με τη συγκέντρωση της μιντοσταυρίνης και αμφότερων των μεταβολιτών διερευνήθηκε περαιτέρω σε μία μελέτη φάσης II σε 116 ασθενείς με ASM, SM-AHN ή MCL. Στις διάμεσες μέγιστες συγκεντρώσεις C<sub>min</sub> που επιτεύχθηκαν σε δόση 100 mg δις ημερησίως, ούτε η μιντοσταυρίνη ούτε τα CGP62221 και CGP52421 έδειξαν δυνατότητα πρόκλησης κλινικά σημαντικής παράτασης του QTcF, καθώς τα ανώτερα όρια της προβλεπόμενης μεταβολής σε αυτά τα επίπεδα συγκέντρωσης ήταν μικρότερα από 10 msec (5,8, 2,4, και 4,0 msec, αντίστοιχα). Στον πληθυσμό με ASM, SM-AHN ή MCL, 25,4% των ασθενών είχαν τουλάχιστον μία μέτρηση HKF με QTcF μεγαλύτερο από 450 ms και 4,7% μεγαλύτερο από 480 ms.



## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

### ΟΜΛ

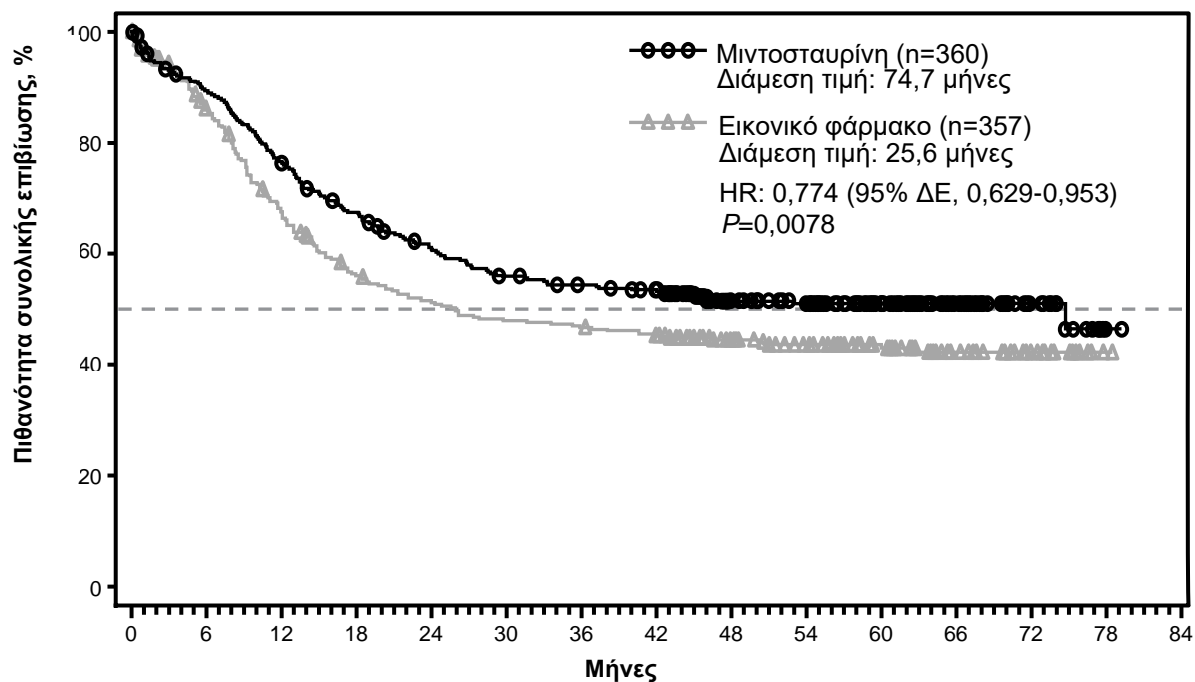
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μιντοσταυρίνης σε συνδυασμό με καθιερωμένη χημειοθεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία και ως μονοθεραπεία συντήρησης διερευνήθηκε σε 717 ασθενείς (ηλικίας 18 έως 60 ετών) σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη φάσης ΙΙΙ. Οι ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη ΟΜΛ και μετάλλαξη FLT3 όπως καθορίστηκε από δοκιμασία κλινικής μελέτης τυχαιοποιήθηκαν (1:1) στη λήψη μιντοσταυρίνης 50 mg δις ημερησίως (n=360) ή εικονικού φαρμάκου (n=357) διαδοχικά σε συνδυασμό με καθιερωμένη θεραπεία εφόδου με δαουνορουβικίνη (60 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως στις ημέρες 1-3) / κυταραβίνη (200 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως στις ημέρες 1-7) και θεραπεία σταθεροποίησης με υψηλή δόση κυταραβίνης (3 g/m<sup>2</sup> κάθε 12 ώρες στις ημέρες 1, 3, 5), ακολουθούμενη από συνεχή θεραπεία με μιντοσταυρίνη ή εικονικό φάρμακο ανάλογα με την αρχική ανάθεση για έως και 12 επιπλέον κύκλους (28 ημέρες/κύκλο). Παρόλο που η μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με διάφορες κυτταρογενετικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με την ΟΜΛ, οι ασθενείς με οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (M3) ή σχετιζόμενη με τη θεραπεία ΟΜΛ αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς διαστρωματώθηκαν ανά κατάσταση μετάλλαξης FLT3: TKD, ITD με λόγο αλληλόμορφων <0,7, και ITD με λόγο αλληλόμορφων ≥0,7.

Οι δύο ομάδες θεραπείας ήταν γενικά ισορροπημένες όσον αφορά τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία των χαρακτηριστικών της νόσου. Η διάμεση τιμή ηλικίας των ασθενών ήταν 47 ετών (εύρος: 18 έως 60 ετών), η πλειοψηφία των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0 ή 1 (88,3%) και οι περισσότεροι ασθενείς είχαν *de novo* ΟΜΛ (95%). Από τους ασθενείς που αναφέρθηκαν φυλετικές πληροφορίες, το 88,1% ήταν Καυκάσιοι. Η πλειοψηφία των ασθενών (77,4%) είχαν FLT3-ITD μεταλλάξεις, οι περισσότεροι από αυτούς (47,6%) με χαμηλή αναλογία αλληλόμορφων (<0,7), και 22,6% των ασθενών είχαν FLT3-TKD μεταλλάξεις. Σαράντα-οκτώ τοις εκατό στο σκέλος της μιντοσταυρίνης ήταν άντρες και 41% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Οι ασθενείς που προχώρησαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (SCT) σταμάτησαν να λαμβάνουν την υπό μελέτη θεραπεία πριν από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας για την SCT. Το συνολικό ποσοστό μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (SCT) των ασθενών στο σκέλος της μιντοσταυρίνης συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία ήταν 59,4% (214/360) έναντι 55,2% (197/357) στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν ως προς την επιβίωση.

Το κύριο καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση (OS), η οποία μετράται από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία. Η κύρια ανάλυση πραγματοποιήθηκε μετά από ελάχιστη παρακολούθηση περίπου 3,5 ετών μετά από την τυχαιοποίηση του τελευταίου ασθενούς. Η μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση (OS) με 23% μείωση του κινδύνου θανάτου για το σκέλος της μιντοσταυρίνης συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία (βλ. Πίνακα 6 και Εικόνα 1).

**Εικόνα 1 Καμπύλη Kaplan-Meier για τη συνολική επιβίωση, χωρίς αποκοπή για SCT**



**Ασθενείς σε κίνδυνο**

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

Το κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS, το συμβάν EFS ορίζεται ως αποτυχία επίτευξης πλήρους ύφεσης (CR) σε διάστημα 60 ημερών από την έναρξη της θεραπείας του πρωτοκόλλου, ή την υποτροπή, ή τον θάνατο από οποιαδήποτε αιτία). Η EFS έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση για τη μιντοσταυρίνη συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία (HR: 0,78 [95% ΔΕ, 0,66 έως 0,93]  $p = 0,0024$ ), και μία διάμεση EFS 8,2 μηνών και 3,0 μηνών, αντίστοιχα, βλ. Πίνακα 5.

**Πίνακας 5 Αποτελεσματικότητα της μιντοσταυρίνης στην ΟΜΑ**

Παράμετρος αποτελεσματικότητας	Μιντοσταυρίνη n=360	Εικονικό φάρμακο n=357	HR* (95% ΔΕ)	Τιμή P <sup>‡</sup>
<b>Συνολική επιβίωση (OS)<sup>1</sup></b>				
Διάμεση OS σε μήνες (95% ΔΕ)	74,7 (31,5-NE)	25,6 (18,6-42,9)	0,77 (0,63-0,95)	0,0078
Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 5 χρόνια (95% ΔΕ)	0,51 (0,45-0,56)	0,43 (0,38-0,49)		
<b>Επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS)<sup>2</sup></b>				
Διάμεση EFS σε μήνες, λαμβάνοντας υπόψη CRs εντός 60 ημερών από την έναρξη της θεραπείας (95% ΔΕ)	8,2 (5,4-10,7)	3,0 (1,9-5,9)	0,78 (0,66-0,93)	0,0024
Διάμεση EFS σε μήνες, λαμβάνοντας υπόψη CRs οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου (95% ΔΕ)	10,2 (8,1-13,9)	5,6 (2,9-6,7)	0,73 (0,61-0,87)	0,0001
<b>Ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS)</b>				
Διάμεση DFS σε μήνες (95% ΔΕ)	26,7 (19,4-NE)	15,5 (11,3-23,5)	0,71 (0,55-0,92)	0,0051
<b>Πλήρης ύφεση (CR)</b>				
εντός 60 ημερών από την έναρξη της θεραπείας (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 <sup>§</sup>
οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 <sup>§</sup>
<b>Αθροιστική επίπτωση της υποτροπής (CIR)</b>				
Διάμεση (95% ΔΕ)	NE (25,7-NE)	17,6 (12,7-46,3)	0,68 (0,52-0,89)	0,0023

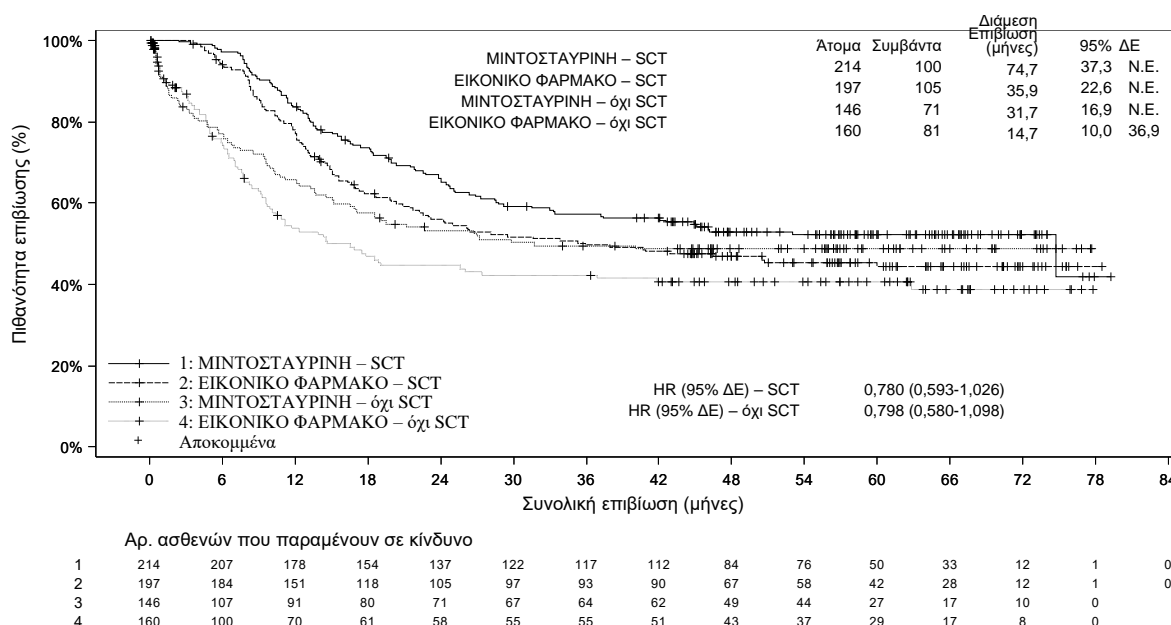
<sup>1</sup>πρωτεύον καταληκτικό σημείο, <sup>2</sup>κύριο δευτερεύον καταληκτικό σημείο, NE: Δεν έχει εκτιμηθεί  
\*Λόγος κινδύνου (HR), ο οποίος εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας μοντέλο παλινδρόμησης Cox με  
διαστρωμάτωση ανάλογα με τον παράγοντα μετάλλαξης FLT3 για την τυχαιοποίηση.  
<sup>‡</sup>1-πλευρη τιμή-p, η οποία υπολογίζεται χρησιμοποιώντας διαστρωματωμένο έλεγχο λογαριθμικής  
ταξινόμησης (log-rank) σύμφωνα με τον παράγοντα μετάλλαξης FLT3 για την τυχαιοποίηση.  
<sup>§</sup>Μη σημαντικό

Υπήρξε τάση υπέρ της μιντοσταυρίνης για το ποσοστό CR έως την ημέρα 60 για το σκέλος της μιντοσταυρίνης (58,9% έναντι 53,5%, p = 0,073), το οποίο συνεχίστηκε όταν εξετάστηκαν όλες οι CR κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου (65,0% έναντι 58,0%, p = 0,027). Επιπρόσθετα, στους ασθενείς που πέτυχαν πλήρη ύφεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας εφόδου, η αθροιστική επίπτωση της υποτροπής στους 12 μήνες ήταν 26% στο σκέλος της μιντοσταυρίνης έναντι 41% στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Οι αναλύσεις ευαισθησίας για την OS και την EFS όταν αποκόπηκαν στο χρονικό σημείο της SCT υποστήριξαν επίσης το κλινικό όφελος με μιντοσταυρίνη συν καθιερωμένη χημειοθεραπεία έναντι του εικονικού φαρμάκου.

Τα αποτελέσματα για την OS ανά κατάσταση SCT φαίνονται στην Εικόνα 2. Για την EFS, λαμβάνοντας υπόψη πλήρη ύφεση μέσα σε 60 μέρες από την έναρξη της θεραπείας, ο HR ήταν 0,602 (95% ΔΕ: 0,372-0,974) για τους ασθενείς με SCT και 0,827 (95% ΔΕ: 0,689-0,993) για τους ασθενείς χωρίς SCT, υπέρ της μιντοσταυρίνης.

**Εικόνα 2 Καμπύλη Kaplan Meier για την συνολική επιβίωση σύμφωνα με την κατάσταση SCT στην OMA**



Σε μία ανάλυση υπο-ομάδας δεν παρατηρήθηκε εμφανές όφελος στην OS στις γυναίκες, εντούτοις, παρατηρήθηκε όφελος της θεραπείας στις γυναίκες σε όλα τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία για την αποτελεσματικότητα (βλ. Πίνακα 6).

**Πίνακας 6 Επισκόπηση της OS, EFS, CR, DFS και CIR ανά φύλο στην OMA**

Καταληκτικό σημείο	Συνολικά 95% ΔΕ	Άνδρες 95% ΔΕ	Γυναίκες 95% ΔΕ
OS (HR)	0,774 (0,629-0,953)	0,533 (0,392-0,725)	1,007 (0,757-1,338)
EFS (CR κατά την έφοδο) (HR)	0,728 (0,613-0,866)	0,660 (0,506-0,861)	0,825 (0,656-1,037)
CR κατά την έφοδο(OR)	0,743* (0,550-1,005)	0,675* (0,425-1,072)	0,824* (0,552-1,230)
DFS (CR κατά την έφοδο) (HR)	0,663 (0,516-0,853)	0,594 (0,408-0,865)	0,778 (0,554-1,093)
CIR (CR κατά την έφοδο) (HR)	0,676 (0,515-0,888)	0,662 (0,436-1,006)	0,742 (0,516-1,069)

\*Ο σχετικός κίνδυνος υπολογίζεται ως (Όχι πλήρης ύφεση στη θεραπεία/Πλήρης ύφεση στην θεραπεία) / (Όχι πλήρης ύφεση στο εικονικό φάρμακο/πλήρης ύφεση στο εικονικό φάρμακο)  
HR= Λόγος κινδύνου, OR= σχετικός κίνδυνος

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας >60-70 ετών αξιολογήθηκαν στα πλαίσια μίας φάσης II, με ένα σκέλος, διεξαγόμενη από ερευνητή κλινική μελέτη της μιντοσταυρίνης σε συνδυασμό με εντατική θεραπεία εφόδου και θεραπεία σταθεροποίησης συμπεριλαμβανομένης της αλλογενούς SCT και τη μονοθεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με OMA με μετάλλαξη FLT3-ITD. Βάσει της τελικής ανάλυσης, το ποσοστό EFS στα 2 χρόνια (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) ήταν 34% (95% ΔΕ: 27, 44) και η διάμεση OS ήταν 22,7 μήνες σε ασθενείς μεγαλύτερους των 60 ετών (128 από 440 ασθενείς).

### ASM, SM-AHN και MCL

Η αποτελεσματικότητα της μιντοσταυρίνης σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL, η οποία αναφέρεται συνολικά ως προχωρημένη συστηματική μαστοκυττάρωση (ΣΜ), αξιολογήθηκε σε δύο ανοιχτού σχεδιασμού, ενός σκέλους, πολυκεντρικές μελέτες (142 ασθενείς συνολικά).

Η κεντρική μελέτη ήταν μία πολυκεντρική, ενός σκέλους μελέτη φάσης II σε 116 ασθενείς με προχωρημένη ΣΜ (Μελέτη CPKC412D2201). Η μιντοσταυρίνη χορηγήθηκε από στόματος στα 100 mg δις ημερησίως μέχρι να εμφανιστεί εξέλιξη της νόσου ή μη ανεκτή τοξικότητα. Από τους 116 ασθενείς που εισήχθησαν, 89 θεωρήθηκαν επιλέξιμοι για εκτίμηση της ανταπόκρισης και αποτέλεσαν τον κύριο πληθυσμό αποτελεσματικότητας. Από αυτούς, 73 ασθενείς είχαν ASM (57 με AHN) και 16 ασθενείς είχαν MCL (6 με AHN). Η διάμεση ηλικία στον κύριο πληθυσμό αποτελεσματικότητας ήταν τα 64 έτη με σχεδόν τους μισούς ασθενείς να έχουν ηλικία  $\geq 65$  ετών. Περίπου το ένα τρίτο (36%) έλαβε προηγούμενη αντι-νεοπλασματική θεραπεία για ASM, SM-AHN ή MCL. Στην αρχική εκτίμηση στον κύριο πληθυσμό αποτελεσματικότητας, το 65% των ασθενών είχε  $>1$  μετρήσιμο εύρημα C (θρομβοπενία, υπολευκωματιναιμία, αναιμία, υψηλή ολική χολερυθρίνη, εξαρτώμενη από μετάγγιση αναιμία, απώλεια βάρους, ουδετεροπενία, υψηλή ALT ή υψηλή AST). Η μετάλλαξη KIT D816V εντοπίστηκε στο 82% των ασθενών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR). Τα ποσοστά ανταπόκρισης εκτιμήθηκαν βάσει των τροποποιημένων κριτηρίων Valent και Cheson και οι ανταποκρίσεις επικυρώθηκαν από τη συντονιστική επιτροπή της μελέτης. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν τη διάρκεια της ανταπόκρισης, το χρόνο έως την ανταπόκριση και τη συνολική επιβίωση. Οι ανταποκρίσεις στη μιντοσταυρίνη εμφανίζονται στον Πίνακα 7. Παρατηρήθηκε δραστηριότητα ανεξαρτήτως αριθμού προηγούμενων θεραπειών, και παρουσίας ή απουσίας AHN. Επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν τόσο σε ασθενείς θετικούς σε μετάλλαξη KIT D816V (ORR=63%) όσο και σε ασθενείς χωρίς μετάλλαξη KIT D816V ή άγνωστη (ORR=43,8%). Εντούτοις, η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς θετικούς σε μετάλλαξη KIT D816V ήταν μεγαλύτερη, δηλαδή 33,9 μήνες (95% ΔΕ: 20,7-42), από ότι για τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη KIT D816V ή άγνωστη, δηλαδή 10 μήνες (95% ΔΕ: 6,9-17,4). Σαράντα-έξι επί τοις εκατό (46%) των ασθενών είχαν μείωση στη διήθηση του μυελού των οστών όπου υπερέβη το 50% και 58% είχαν μείωση στα επίπεδα τρυπτάσης ορού όπου υπερέβη το 50%. Ο όγκος του σπλήνα μειώθηκε κατά  $\geq 10\%$  στο 68,9% των ασθενών με τουλάχιστον 1 εκτίμηση μετά από την αρχική εκτίμηση (26,7% των ασθενών είχε μείωση  $\geq 35\%$ , η οποία σχετίζεται με 50% μείωση με ψηλάφηση).

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση ήταν 0,3 μήνες (εύρος: 0,1 έως 3,7 μήνες). Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 43 μήνες.

**Πίνακας 7 Αποτελεσματικότητα της μιντοσταυρίνης σε ASM, SM-AHN και MCL: κύριος πληθυσμός αποτελεσματικότητας**

	<b>Όλοι N=89</b>	<b>ASM N=16</b>	<b>SM-AHN N=57</b>	<b>MCL N=16</b>
<b>Κύριο καταληκτικό σημείο</b>				
Συνολική ανταπόκριση, n (%) (95% ΔΕ)	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)
Μείζων ανταπόκριση, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Μερική ανταπόκριση, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Σταθερή νόσος, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Εξελισσόμενη νόσος, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
<b>Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>				
Διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης, μήνες (95% ΔΕ)	18,6 (9,9-34,7)	36,8 (5,5-NE)	10,7 (7,4-22,8)	NR (3,6-NE)
Διάμεση συνολική επιβίωση, μήνες (95% ΔΕ)	26,8 (17,6-34,7)	51,1 (28,7-NE)	20,7 (16,3-33,9)	9,4 (7,5-NE)
Εκτίμηση Kaplan-Meier στα 5 χρόνια (95% ΔΕ)	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: Δεν έχει εκτιμηθεί, NR: Δεν έχει επιτευχθεί				
Οι ασθενείς που έλαβαν μη-μελετώμενη αντινεοπλασματική θεραπεία θεωρήθηκαν ότι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου την ώρα της νέας θεραπείας.				

Παρότι η μελέτη είχε σχεδιαστεί ώστε να εκτιμηθεί βάσει των τροποποιημένων κριτηρίων Valent και Cheson, ως διερευνητική *post-hoc* ανάλυση, η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκε επίσης βάσει των συναινετικών κριτηρίων του 2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM). Η ανταπόκριση του Rydapt καθορίστηκε με την χρήση ενός υπολογιστικού αλγόριθμου χωρίς καμία επικύρωση. Από τους 116 ασθενείς, οι 113 είχαν μετρήσιμο εύρημα C όπως καθορίζεται από τα IWG κριτήρια ανταπόκρισης (εξαιρέθηκε ο ασκίτης ως μετρήσιμο εύρημα C). Όλες οι ανταποκρίσεις εξετάστηκαν και απαιτήθηκε επιβεβαίωση 12-εβδομάδων (βλ. Πίνακα 8).

**Πίνακας 8 Αποτελεσματικότητα της μιντοσταυρίνης σε ASM, SM-AHN και MCL βάσει των συναινετικών κριτηρίων IWG-MRT-ECNM χρησιμοποιώντας αλγοριθμική προσέγγιση**

	Αξιολόγηση όλων των ασθενών	ASM	SM-AHN	MCL	Άγνωστος Υπο-τύπος
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% ΔΕ)	(20,2-37,6)	(32,3-83,7)	(12,2-32,0)	(14,6-57,0)	(0,5-71,6)
Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση, n (%)					
Πλήρης ύφεση	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Μερική ύφεση	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Κλινική βελτίωση	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Διάρκεια Ανταπόκρισης*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
διάμεση (95% ΔΕ)	NE (27,0-NE)	36,8 (10,3-36,8)	NE (17,3-NE)	NE (4,1-NE)	NE
Συνολική επιβίωση					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
διάμεση (95% ΔΕ)	29,9 (20,3-42,0)	51,1 (34,7-NE)	22,1 (16,8-32,2)	22,6 (8,3-NE)	NE

\*Περίοδος επιβεβαίωσης ανταπόκρισης: 12 εβδομάδες

Η ανάλυση εξαιρεί τον ασκίτη ως μετρήσιμο εύρημα C.

Οι ασθενείς που έλαβαν μη-μελετώμενη αντινεοπλασματική θεραπεία θεωρήθηκαν ότι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου την ώρα της νέας θεραπείας.

Η υποστηρικτική μελέτη ήταν μία ενός σκέλους, πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού μελέτη φάσης II σε 26 ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL (Μελέτη CPKC412A2213). Η μιντοσταυρίνη χορηγήθηκε από στόματος στα 100 mg δις ημερησίως σε κύκλους 28 ημερών. Η έλλειψη μείζονος ανταπόκρισης (MR) ή μερικής ανταπόκρισης (PR) έως το τέλος του δεύτερου κύκλου απαιτούσε τη διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας. Είκοσι (76,9%) ασθενείς είχαν ASM (17 [85%] με AHN) και 6 ασθενείς (23,1%) είχαν MCL (2 [33,3%] με AHNMD). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 64,5 έτη με τους μισούς ασθενείς να έχουν ηλικία  $\geq 65$  ετών). Στην αρχική εκτίμηση, το 88,5% είχε >1 C εύρημα και το 69,2% είχε λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο αντινεοπλασματικό σχήμα.

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ORR, το οποίο αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια Valent κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο κύκλων της θεραπείας. Δεκαεννέα ασθενείς (73,1%, 95% ΔΕ=[52,2-88,4]) πέτυχαν ανταπόκριση κατά τη διάρκεια των πρώτων δύο κύκλων θεραπείας (13 MR, 6 PR). Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 73 μήνες και η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν έχει επιτευχθεί. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 40,0 μήνες (οι ασθενείς παρακολουθούνταν μόνο για ένα χρόνο μετά από τη διακοπή της θεραπείας για επιβίωση).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη φάσης II, η μιντοσταυρίνη μελετήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΟΜΛ και μετάλλαξη FLT3. Μεταξύ των τριών ασθενών με ΟΜΛ και μετάλλαξη FLT3 που συμμετείχαν στη μελέτη, δύο ασθενείς (10 και 14 ετών) βίωσαν δοσοπεριοριστικές τοξικότητες (DLTs) μετά τον δεύτερο κύκλο εφόδου με μιντοσταυρίνη (στα 30 mg/m<sup>2</sup> δύο φορές την ημέρα) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (που περιείχε κυταραβίνη 2 g/m<sup>2</sup>/μέρα, ημέρα 1-5; φλουδαραβίνη 30 mg/m<sup>2</sup>/μέρα, ημέρα 1-5 και ιδαρουβικίνη 12 mg/m<sup>2</sup>/μέρα, ημέρα 2, 4 και 6). Και οι δύο ασθενείς παρουσίασαν σημαντική καθυστέρηση στην αιματολογική ανάκαμψη (δηλ. παρατεταμένη θρομβοκυτταροπενία βαθμού 4 που διήρκησε 44 ημέρες στον πρώτο ασθενή και 51 ημέρες στον δεύτερο ασθενή και ουδετεροπενία βαθμού 4 που διήρκησε 46 ημέρες στον δεύτερο ασθενή). Στον πρώτο κύκλο εφόδου και οι δύο ασθενείς έλαβαν μιντοσταυρίνη σε συνδυασμό με κυταραβίνη, ετοποσιδή και ιδαρουβικίνη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rydapt σε όλες τις υποκατηγορίες παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία κακοήθους μαστοκυττάρωσης και μαστοκυτταρικής λευχαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Rydapt σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η μιντοσταυρίνη είναι ουσία με καλή απορρόφηση και χαμηλή διαλυτότητα. Δύο από τους μεταβολίτες της παρουσίασαν φαρμακολογικές δραστηριότητες (CGP52421 και CGP62221). Μετά από πολλαπλές δόσεις, η φαρμακοκινητική της μιντοσταυρίνης και του CGP62221 ήταν χρονο-εξαρτώμενη, με μία αρχική αύξηση όπου παρατηρήθηκε την πρώτη εβδομάδα την οποία ακολούθησε μία μείωση στις συγκεντρώσεις ώσπου επιτεύχθηκαν σταθερά επίπεδα την ημέρα 28. Οι συγκεντρώσεις του CGP52421 δεν φαίνεται να μειώθηκαν τόσο σημαντικά όσο της μιντοσταυρίνης και του CGP62221.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μιντοσταυρίνης μετά από την από στόματος χορήγηση δεν είναι γνωστή.

Στους ανθρώπους, η απορρόφηση της μιντοσταυρίνης ήταν ταχεία μετά από την από στόματος χορήγηση, με T<sub>max</sub> ολικής ραδιενέργειας να παρατηρείται στις 1-3 ώρες μετά από τη δόση. Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση υπέδειξε ότι η απορρόφηση στους ασθενείς ήταν λιγότερο από αναλογική προς τη δόση σε δόσεις >50 mg δις ημερησίως.

Στα υγιή άτομα, μετά την χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg μιντοσταυρίνης με τροφή, η AUC της μιντοσταυρίνης αυξήθηκε σε 20.800 ng\*h/ml και η C<sub>max</sub> μειώθηκε σε 963 ng/ml (βλ. παράγραφο 4.5). Παρομοίως, για τα CGP52421 και CGP62221 η AUC αυξήθηκε σε 19.000 και 29.200 ng\*h/ml και η C<sub>max</sub> μειώθηκε σε 172 και 455 ng/ml, αντίστοιχα. Ο χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση καθυστέρησε επίσης κατά την παρουσία πλούσιου σε λιπαρά γεύματος. Η T<sub>max</sub> καθυστέρησε σε όλες τις ουσίες, η διάμεση T<sub>max</sub> για την μιντοσταυρίνη ήταν 3 ώρες και για τα CGP52421 και CGP62221 η T<sub>max</sub> καθυστέρησε σε 6 και 7 ώρες αντίστοιχα.



Στις κλινικές μελέτες, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Rydapt μελετήθηκαν μετά τη χορήγηση μαζί με ελαφρύ γεύμα. Μετά την από στόματος χορήγηση μίας εφάπαξ δόσης 100 mg μιντοσταυρίνης σε συνθήκες λήψης τροφής σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL, η  $AUC_{inf}$ , η  $C_{max}$  και η  $T_{max}$  για την μιντοσταυρίνη ήταν 49.600 ng\*h/ml, 2.940 ng/ml και 3 h, αντίστοιχα. Για το CGP52421, η  $AUC_{0-12h}$  και η  $C_{max}$  ήταν 2.770 ng\*h/ml και 299 ng/ml, αντίστοιχα. Η  $AUC_{0-12h}$  και η  $C_{max}$  για το CGP62221 ήταν 8.700 ng\*h/ml και 931 ng/ml, αντίστοιχα. Μετά από πολλαπλές δόσεις μιντοσταυρίνης 100 mg δις ημερησίως η  $C_{min,ss}$  μιντοσταυρίνης στο πλάσμα σε ασθενείς με OML και ASM, SM-AHN, MCL ήταν 919 και 1.060 ng/ml, αντίστοιχα. Η  $C_{min,ss}$  του CGP62221 στον πληθυσμό με OML και ASM, SM-AHN, MCL ήταν 1.610 ng/ml και 2.020 ng/ml, αντίστοιχα. Η  $C_{min,ss}$  του CGP52421 στον πληθυσμό με OML και ASM, SM-AHN, MCL ήταν 8.630 ng/ml και 2.860 ng/ml, αντίστοιχα.

### Κατανομή

Η μιντοσταυρίνη έχει κατανομή στον ιστό γεωμετρικού μέσου όρου 95,21 (Vz/F). Η μιντοσταυρίνη και οι μεταβολίτες της κατανέμονται κυρίως στο πλάσμα αντί των ερυθρών αιμοσφαιρίων. *In vitro* δεδομένα έδειξαν ότι η μιντοσταυρίνη δεσμεύεται κατά περισσότερο από 98% στις πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως στη λευκωματίνη, στην α1-όξινη γλυκοπρωτεΐνη (AGP) και στην λιποπρωτεΐνη.

### Βιομετασχηματισμός

Η μιντοσταυρίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 κυρίως μέσω οξειδωτικών οδών. Τα μείζονα συστατικά στο πλάσμα περιελάμβαναν τη μιντοσταυρίνη και δύο μείζονες ενεργούς μεταβολίτες, τους CGP62221 (μέσω O-απομεθυλίωσης) και CGP52421 (μέσω υδροξυλίωσης), αντιπροσωπεύοντας το 27,7±2,7% και 38,0±6,6%, αντίστοιχα, της συνολικής έκθεσης στο πλάσμα στις 96 ώρες μετά από εφάπαξ χορήγηση δόσης 50 mg μιντοσταυρίνης.

### Αποβολή

Οι διάμεσες τελικές ημίσειες ζωές της μιντοσταυρίνης, του CGP62221 και του CGP52421 στο πλάσμα είναι περίπου 20,9, 32,3 και 471 ώρες. Η μέση εμφανής πλασματική κάθαρση (CL/F) ήταν 2,4-3,1 l/h σε υγιή άτομα. Η εκτίμηση της πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής της κάθαρσης μιντοσταυρίνης σε ασθενείς με OML και ASM, SM-AHN και MCL, σε σταθερή κατάσταση ήταν 5,9 l/h και 4,4 l/h, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα της μελέτης Ανθρώπινης Ισορροπίας Μάζας υπέδειξαν ότι η απέκκριση στα κόπρανα αποτελεί τη μείζονα οδό απέκκρισης (78% της δόσης), και κυρίως ως μεταβολίτες (73% της δόσης), ενώ η αμετάβλητη μιντοσταυρίνη αντιστοιχεί στο 3% της δόσης. Μόνο το 4% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα.

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε γενικές γραμμές, η μιντοσταυρίνη και οι μεταβολίτες της δεν έδειξαν κάποια μείζονα απόκλιση από την αναλογικότητα προς τη δόση μετά από εφάπαξ δόση στο εύρος των 25 mg έως 100 mg. Ωστόσο, υπήρξε λιγότερο από αναλογική προς τη δόση αύξηση στην έκθεση μετά από πολλαπλές δόσεις στο δοσολογικό εύρος των 50 mg έως 225 mg ημερησίως.

Μετά από πολλές από στόματος λαμβανόμενες δόσεις, η μιντοσταυρίνη εμφάνισε εξαρτώμενη από το χρόνο φαρμακοκινητική με αρχική αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας (μέγιστη  $C_{min}$ ) ακολουθούμενη από μείωση με το χρόνο σε σταθερή κατάσταση μετά από περίπου 28 ημέρες (2,5-φορές μείωση). Ενώ ο ακριβής μηχανισμός για τη μειούμενη συγκέντρωση της μιντοσταυρίνης δεν είναι σαφής, είναι πιθανό να οφείλεται στην αυτο-επαγωγική ιδιότητα της μιντοσταυρίνης και στους δύο ενεργούς μεταβολίτες της CGP52421 και CGP62221 στο CYP3A4. Η φαρμακοκινητική του μεταβολίτη CGP62221 έδειξε παρόμοια τάση. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις CGP52421 αυξήθηκαν έως και 2,5-φορές για την ASM, SM-AHN και MCL και έως 9-φορές για την OML, συγκριτικά με τη μιντοσταυρίνη μετά από ένα μήνα θεραπείας.

### In vitro αξιολόγηση της δυνατότητας φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων

Βάσει *in vitro* δεδομένων, η μιντοσταυρίνη και οι ενεργοί μεταβολίτες της, CGP52421 και CGP62221, θεωρούνται αναστολείς των CYP1A2 και CYP2E1 και επαγωγείς των CYP2B6 (επαγωγή με τη μεσολάβηση CAR) και CYP1A2 (επαγωγή με τη μεσολάβηση AhR).

Πειράματα *in vitro* απέδειξαν ότι η μιντοσταυρίνη, το CGP52421 και το CGP62221 μπορούν δυναμικά να αναστέλλουν τους BCRP και BSEP. Προσομοιώσεις που χρησιμοποιούν μοντέλα φαρμακοκινητικής βασισμένα στη φυσιολογία (PBPk) προέβλεψαν ότι η μιντοσταυρίνη χορηγούμενη σε δόση 50 mg ή 100 mg δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση είναι απίθανο να προκαλέσει κλινικά σχετική αναστολή του OATP1B.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι ασθενείς

Βάσει αναλύσεων της φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν αναγνωρίστηκε σημαντική επίδραση της ηλικίας στην φαρμακοκινητική της μιντοσταυρίνης και των δύο ενεργών μεταβολιτών της για τους ασθενείς μεταξύ 65 και 85 ετών. Στους ενήλικες ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL ή OML, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης της μιντοσταυρίνης βάσει της ηλικίας.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Το Rydapt δε συστήνεται για χρήση σε παιδιά και εφήβους (βλ. παράγραφο 4.2). Η φαρμακοκινητική της μιντοσταυρίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς διερευνήθηκε σε μία μελέτη φάσης I μονοθεραπείας με κλιμάκωση της δόσης με 22 ασθενείς (12 ηλικίας 0-2 ετών και 10 ηλικίας 10-17 ετών) με OML ή OΛΛ με αναδιάταξη MLL χρησιμοποιώντας προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η φαρμακοκινητική της μιντοσταυρίνης ήταν λιγότερο από αναλογική προς τη δόση με τις δόσεις 30 mg/m<sup>2</sup> και 60 mg/m<sup>2</sup> μετά από εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις. Λόγω των περιορισμένων φαρμακοκινητικών δεδομένων σε παιδιατρικούς ασθενείς, καμία σύγκριση δεν μπορεί να γίνει με την φαρμακοκινητική της μιντοσταυρίνης στους ενήλικες.

#### Φύλο

Βάσει αναλύσεων του μοντέλου φαρμακοκινητικής πληθυσμού για την επίδραση του φύλου στην κάθαρση της μιντοσταυρίνης και των ενεργών μεταβολιτών της, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντικό εύρημα και οι αναμενόμενες μεταβολές στην έκθεση (<20%) δεν κρίθηκαν ως κλινικά σχετικές. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μιντοσταυρίνης με βάση το φύλο.

#### Φυλή/εθνικότητα

Δεν υπάρχουν διαφορές στο προφίλ φαρμακοκινητικής ανάμεσα στα άτομα Καυκάσιας και Μαύρης φυλής. Βάσει μελέτης φάσης I σε υγιείς Ιάπωνες εθελοντές, τα φαρμακοκινητικά προφίλ της μιντοσταυρίνης και των μεταβολιτών της (CGP62221 και CGP52421) είναι παρόμοια συγκριτικά με αυτά που παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες φαρμακοκινητικής που εκπονήθηκαν σε Καυκάσιους και Μαύρους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της μιντοσταυρίνης με βάση την εθνικότητα.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Μία ειδική μελέτη ηπατικής δυσλειτουργίας εκτίμησε τη συστηματική έκθεση της μιντοσταυρίνης μετά την από στόματος χορήγηση 50 mg δις ημερησίως για 6 μέρες και μία εφάπαξ δόση 50 mg την ημέρα 7 σε άτομα με αρχική ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (σταδίου A ή B κατά Child-Pugh, αντίστοιχα) και μετά τη χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh Κατηγορία C) σε σύγκριση με άτομα ελέγχου με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η μέγιστη συγκέντρωση μιντοσταυρίνης επιτεύχθηκε ανάμεσα σε 2 και 3 ώρες μετά την χορήγηση μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενων δόσεων σε όλες τις ομάδες. Την ημέρα 1 η AUC<sub>0-12</sub> και η C<sub>max</sub> ήταν 8.130 ng\*h/ml και 1.206 ng/ml, αντίστοιχα, για τα υγιή άτομα. Η AUC<sub>0-12</sub> μειώθηκε κατά 39% και 36% σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Την ημέρα 7 η AUC<sub>trough</sub> (η έκθεση κάτω από την καμπύλη της C<sub>trough</sub> από την ημέρα 1 έως την ημέρα 7) ήταν 5.410 ng\*h/ml σε υγιή άτομα και μειώθηκε κατά 35% και 20% σε άτομα με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, αντίστοιχα. Η AUC<sub>tau</sub> μειώθηκε κατά 28% και 20% την ημέρα 7, αντίστοιχα.

Τα άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία είχαν χαμηλότερο γεωμετρικό μέσο όρο  $C_{max}$  και  $AUC_{inf}$  της μιντοσταυρίνης σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $C_{max}$ : 1.360 ng/ml,  $AUC_{inf}$ : 30.100 ng.h/ml). Η  $C_{max}$  και η  $AUC_{inf}$  της μιντοσταυρίνης μειώθηκαν κατά μέσο όρο κατά 78% και 59% αντίστοιχα σε άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Τέλος, τα μακροχρόνια δεδομένα από ασθενείς αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας προσέγγιση φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Δεν αναγνωρίστηκε καμία επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε πληθυσμούς με ASM, SM-AHN, MCL και OMA.

Συνολικά, δεν υπήρχε αύξηση στην έκθεση (AUC) στη μιντοσταυρίνη πλάσματος και στους μεταβολίτες της (CGP62221 και CGP52421) στα άτομα με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία συγκριτικά με τα άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με αρχική ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η έκθεση στη μιντοσταυρίνη και τον ενεργό μεταβολίτη της CGP62221 είναι σημαντικά χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2). Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία που να υποδηλώνουν ότι απαιτείται προσαρμογή της δόσης.

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική απέκκριση είναι μία δευτερεύουσα οδός απέκκρισης της μιντοσταυρίνης. Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη νεφρικής δυσλειτουργίας για τη μιντοσταυρίνη. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού χρησιμοποιώντας δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με OMA (n=180) και ASM, SM-AHN και MCL (n=141). Από τους 321 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν, 177 ασθενείς εμφάνισαν προϋπάρχουσα ήπια (n=113), μέτρια (n=60) ή σοβαρή (n=4) νεφρική δυσλειτουργία ( $15 \text{ ml/λεπτό} \leq \text{κάθαρση κρεατινίνης [CrCL]} < 90 \text{ ml/λεπτό}$ ). 144 ασθενείς εμφάνισαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $\text{CrCL} > 90 \text{ ml/λεπτό}$ ) στην αρχική εκτίμηση. Βάσει των αναλύσεων φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η κάθαρση της μιντοσταυρίνης δεν επηρεάστηκε σημαντικά από τη νεφρική δυσλειτουργία και επομένως δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Λόγω της δόσο-εξαρτώμενης τοξικότητας, κλινικά θεραπευτικά επίπεδα έκθεσης δεν μπορούσαν να επιτευχθούν στα ζώα. Όλα τα ευρήματα όπου περιγράφονται παρακάτω παρατηρήθηκαν κατά την έκθεση μιντοσταυρίνης σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα από τα θεραπευτικά επίπεδα.

#### Φαρμακολογική ασφάλεια και τοξικότητα εφάπαξ/επαναλαμβανόμενης δόσης

Οι φαρμακολογικές μελέτες ασφάλειας υποδεικνύουν ότι η μιντοσταυρίνη είναι απίθανο να επηρεάσει τις ζωτικές λειτουργίες του κεντρικού νευρικού συστήματος. *In vitro*, η μιντοσταυρίνη δεν ανέστειλε τη δραστηριότητα του διαύλου hERG έως το όριο της διαλυτότητας των 12  $\mu\text{M}$ . Οι δύο μείζονες ανθρώπινοι μεταβολίτες GGP52421 και CGP62221 (ελέχθηκαν επίσης στο όριο της διαλυτότητας) ανέστειλαν το ρεύμα στο hERG με μέτρια όρια ασφαλείας. Σε μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης σε σκύλους, μείωση στην καρδιακή συχνότητα, παράταση του διαστήματος P-Q και σποραδικά συμβάντα κολποκοιλιακού αποκλεισμού παρατηρήθηκαν σε μεμονωμένα ζώα.

Στις μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης, τα όργανα στόχοι για τοξικότητα ήταν η γαστρεντερική οδός (έμετος στους σκύλους και τους πιθήκους, διάρροια και αλλοίωση των βλεννογόνων), οι όρχεις (μειωμένη σπερματογένεση), ο μυελός των οστών (υποκυτταροβρίθεια) και τα λεμφικά όργανα (εξάντληση/ατροφία). Η επίδραση στον μυελό των οστών και τα λεμφικά όργανα συνοδεύονταν από αιματολογικές μεταβολές μειωμένου αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων, λεμφοκυττάρων και ερυθροκυτταρικών παραμέτρων. Αύξηση στα ηπατικά ένζυμα (ALT και AST) παρατηρήθηκε με συνέπεια στους αρουραίους, και στους σκύλους και τους πιθήκους στις μακροχρόνιες μελέτες διάρκειας  $\geq 3$  μηνών, χωρίς ιστοπαθολογική συσχέτιση.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε μία μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, η μιντοσταυρίνη συνδέθηκε με μειωμένη γονιμότητα, εκφύλιση και ατροφία των όρχεων, μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος, όλιγο- και ασπερμία, αυξημένες απορροφήσεις, μειωμένο ποσοστό κύησης, αριθμό εμφυτευμάτων και εν ζώη εμβρύων.

Στις μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης σε αρουραίους και κονίκλους παρατηρήθηκαν αύξηση στον αριθμό των όψιμων απορροφήσεων, μείωση στο εμβρυϊκό βάρος και μείωση στη σκελετική οστεοποίηση.

Στη μελέτη ανάπτυξης πριν και μετά από τη γέννηση, σημειώθηκαν μητρική δυστοκία και μειωμένος αριθμός απογόνων, μικρότερο βάρος σώματος νεογνών, επιτάχυνση στο πλήρες άνοιγμα των ματιών και καθυστερημένη αντανάκλαστική οντογένεση στα αυτιά.

### Μελέτες σε ζώα νεαρής ηλικίας

Σε μία μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, η μιντοσταυρίνη χορηγήθηκε από τις ημέρες 7 έως 70 μετά από τον τοκετό. Παρατηρήθηκε μείωση στο σωματικό βάρος, αιμορραγία και διήθηση μεικτών κυττάρων στους πνεύμονες, και ερυθροκυττάρωση/ερυθροφαγοκυττάρωση στους μεσεντερικούς λεμφαδένες. Δεν υπήρξαν επιδράσεις στη σωματική ανάπτυξη, την αισθητηριακή λειτουργία ή τη συμπεριφοριστική λειτουργία. Ο δείκτης ζευγαρώματος, ο δείκτης γονιμότητας και ο βαθμός σύλληψης μειώθηκαν στα 0,5 και 15 mg/kg/μέρα, αλλά όχι στα 2 mg/kg/μέρα.

### Γονοτοξικότητα

Μελέτες *in vitro* και *in vivo* γονοτοξικότητας που καλύπτουν σχετικά καταληκτικά σημεία γονοτοξικότητας δεν έδειξαν στοιχεία μεταλλαξιογόνου ή κλαστογόνου δραστηριότητας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης.

### Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου (ΑΠΚ)

Μελέτες για την ΑΠΚ έδειξαν ότι η μιντοσταυρίνη έχει τη δυνατότητα να είναι ανθεκτική, βιοσυσσωρεύσιμη και τοξική για το περιβάλλον.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο των καψακίων

Υδροξυστεατική μακρογλυκερόλη  
Πολυαιθυλενογλυκόλη  
Αιθανόλη άνυδρη  
Αραβοσιτελαίου μονο-δι-τριγλυκερίδια  
All-rac-α-τοκοφερόλη

#### Περίβλημα του καψακίου

Ζελατίνη  
Γλυκερόλη  
Τιτανίου διοξείδιο (E171)  
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)  
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)  
Ύδωρ κεκαθαρμένο

## Μελάνι εκτύπωσης

Καρμίνιο (E120)  
Υπρομελλόζη  
Προπυλενογλυκόλη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Blisters PA/Al/PVC/Al. Ένα blister περιέχει 4 μαλακά καψάκια.

Συσκευασίες που περιέχουν 56 (2 συσκευασίες των 28) ή 112 (4 συσκευασίες των 28) μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1218/001-002

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Σεπτεμβρίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 30 Μαΐου 2022

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rydapt 25 mg μαλακά καψάκια  
μιντοσταυρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 25 mg μιντοσταυρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει υδροξυστεατική μακρογλυκερόλη και άνυδρη αιθανόλη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Μαλακό καψάκιο

56 (2 συσκευασίες των 28) καψάκια  
112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1218/001	112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια
EU/1/17/1218/002	56 (2 συσκευασίες των 28) καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rydapt 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rydapt 25 mg μαλακά καψάκια  
μιντοσταυρίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 25 mg μιντοσταυρίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει υδροξυστεατική μακρογλυκερόλη και άνυδρη αιθανόλη. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Μαλακό καψάκιο

28 καψάκια. Να μην πωλούνται χωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1218/001	112 (4 συσκευασίες των 28) καψάκια
EU/1/17/1218/002	56 (2 συσκευασίες των 28) καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rydapt 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Rydapt 25 mg καψάκια  
μιντοσταυρίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Rydapt 25 mg μαλακά καψάκια μιντοσταυρίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rydapt και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rydapt
3. Πώς να πάρετε το Rydapt
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rydapt
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Rydapt και ποια είναι η χρήση του

##### Τι είναι το Rydapt

Το Rydapt περιέχει τη δραστική ουσία μιντοσταυρίνη. Ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης.

##### Ποια είναι η χρήση του Rydapt

Το Rydapt χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) σε ενήλικες που έχουν πρόβλημα σε ένα γονίδιο που ονομάζεται FLT3. Η οξεία μυελογενής λευχαιμία είναι μία μορφή καρκίνου κάποιων λευκών αιμοσφαιρίων (που ονομάζονται «μυελικά» κύτταρα) κατά την οποία το σώμα υπερ-παράγει έναν μη φυσιολογικό τύπο αυτών των κυττάρων.

Το Rydapt χρησιμοποιείται επίσης σε ενήλικες για τη θεραπεία της επιθετικής συστηματικής μαστοκυττάρωσης (ASM), της συστηματικής μαστοκυττάρωσης με συνοδό αιματολογικό νεόπλασμα (SM-AHN), ή μαστοκυτταρική λευχαιμία (MCL). Πρόκειται για διαταραχές στις οποίες το σώμα παράγει υπερβολικά μεγάλο αριθμό μαστοκυττάρων, ενός είδους λευκών αιμοσφαιρίων. Τα συμπτώματα προκαλούνται όταν υπερβολικά πολλά μαστοκύτταρα μπαίνουν σε όργανα όπως είναι το ήπαρ, ο μυελός των οστών ή ο σπλήνας, και απελευθερώνουν ουσίες όπως είναι η ισταμίνη στο αίμα.

##### Τρόπος δράσης του Rydapt

Η μιντοσταυρίνη μπλοκάρει τη δράση ορισμένων ενζύμων (κινασών) στα μη φυσιολογικά κυττάρα και σταματά τη διαίρεση και την ανάπτυξή τους.

Κατά την έναρξη της θεραπείας στην ΟΜΛ, το Rydapt χρησιμοποιείται πάντα μαζί με χημειοθεραπεία (φάρμακα για την θεραπεία του καρκίνου).

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τον τρόπο δράσης του Rydapt ή τους λόγους για τους οποίους σας έχει συνταγογραφηθεί το συγκεκριμένο φάρμακο, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Rydapt

Ακολουθείστε τις οδηγίες του γιατρού προσεκτικά. Μπορεί να διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες σε αυτό το φύλλο οδηγιών.

### Μην πάρετε το Rydapt

- σε περίπτωση αλλεργίας στη μιντοσταυρίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.
- αν παίρνετε ήδη οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:
  - φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, όπως η ριφαμικίνη
  - φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, όπως η καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη
  - ενζαλουταμίδη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία του καρκίνου του προστάτη
  - βότανο St. John's wort (επίσης γνωστό ως υπερικόν το διάτρητον), ένα φυτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την θεραπεία της κατάθλιψης.

Αυτά τα φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται κατά την θεραπεία με το Rydapt. Μιλήστε με το γιατρό σας αν σας πουν ότι χρειάζεστε να ξεκινήσετε να παίρνετε κάποιο από αυτά κατά την διάρκεια της θεραπείας με Rydapt.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Rydapt:

- εάν έχετε τυχόν λοιμώξεις.
- εάν έχετε καρδιακή διαταραχή.
- εάν έχετε προβλήματα με τους πνεύμονές σας ή προβλήματα στην αναπνοή.
- εάν έχετε προβλήματα με τα νεφρά σας.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, το φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας εάν εμφανίζετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Rydapt:

- εάν έχετε πυρετό, πονόλαιμο ή στοματικά έλκη, επειδή μπορεί να υποδεικνύουν ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας είναι χαμηλός.
- εάν έχετε νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα όπως είναι ο πυρετός, ο βήχας με ή χωρίς βλέννη, ο πόνος στο στήθος, η δυσκολία στην αναπνοή ή η δύσπνοια, επειδή μπορεί να αποτελούν σημεία πνευμονικών προβλημάτων.
- εάν έχετε ή εμφανίσετε πόνο ή δυσφορία στο στήθος, ελαφριά ζάλη, λιποθυμία, ζάλη, μπλε αποχρωματισμό των χειλιών, των χεριών ή των ποδιών, δύσπνοια ή οίδημα των κάτω άκρων (οίδημα) ή του δέρματος, επειδή μπορεί να είναι σημεία καρδιακών προβλημάτων.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να πρέπει να προσαρμόσει, να διακόψει προσωρινά ή να διακόψει οριστικά τη θεραπεία σας με το Rydapt.

### Παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rydapt

Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rydapt προκειμένου να παρακολουθήσει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια) και τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβέστιο, κάλιο, μαγνήσιο) στο σώμα σας. Επίσης, η καρδιακή και η πνευμονική σας λειτουργία θα ελέγχονται τακτικά.

### Παιδιά και έφηβοι

Το Rydapt δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών που λαμβάνουν επίσης άλλη χημειοθεραπεία, επειδή θα μπορούσε να προκαλέσει σοβαρή μείωση ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος.

## **Άλλα φάρμακα και Rydapt**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό θα πρέπει να το κάνετε γιατί το Rydapt μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο δράσης ορισμένων φαρμάκων. Ορισμένα άλλα φάρμακα μπορεί, επίσης, να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Rydapt.

Τα παρακάτω φάρμακα πρέπει να αποφεύγονται κατά την θεραπεία με Rydapt:

- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φυματίωσης, όπως είναι η ριφαμπικίνη.
- φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας, όπως είναι η καρβαμαζεπίνη ή φαινυτοΐνη.
- ενζαλουταμίδη, ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για την θεραπεία του καρκίνου του προστάτη
- βότανο St. John's wort (επίσης γνωστό ως *υπερικόν το διάτρητον*), ένα φυτικό φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για την θεραπεία της κατάθλιψης.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας αν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- κάποια φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των λοιμώξεων, όπως είναι η κετοконаζόλη ή η κλαρυθρομυκίνη.
- κάποια φάρμακα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του HIV, όπως είναι η ριτοναβίρη ή η εφαιβιρένζη.
- κάποια φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της κατάθλιψης, όπως είναι η νεφαζοδόνη ή η βουπροπιόνη.
- κάποια φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για να ελέγχετε το επίπεδο του λίπους στο αίμα σας, όπως η ατορβαστατίνη ή η ροσουβαστατίνη.
- τιζανιδίνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για να χαλαρώσει τους μύες.
- χλωροζοξαζόνη, ένα φάρμακο το οποίο χρησιμοποιείται για να ανακουφίσει τους μυϊκούς σπασμούς.

Εάν λαμβάνετε οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα, ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συνταγογραφήσει διαφορετικό φάρμακο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Rydapt.

Επίσης, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε ήδη Rydapt και σας συνταγογραφηθεί νέο φάρμακο, το οποίο δεν έχετε λάβει παλαιότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rydapt.

Ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν δεν είστε βέβαιος εάν το φάρμακό σας είναι ένα από τα φάρμακα που αναφέρονται παραπάνω.

## **Κύηση και θηλασμός**

Το Rydapt μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας και δε συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το Rydapt μπορεί να βλάψει το μωρό σας. Δεν πρέπει να θηλάζετε κατά την θεραπεία με Rydapt και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

## **Αντισύλληψη για τις γυναίκες**

Αν μείνετε έγκυος ενώ παίρνετε το Rydapt μπορεί να είναι επιβλαβές για το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα σας ζητήσει να κάνετε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Rydapt για να επιβεβαιώσει ότι δεν είστε έγκυος. Πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της λήψης του Rydapt και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά από τη διακοπή της λήψης. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας ποια είναι η καταλληλότερη μέθοδος αντισύλληψης για να χρησιμοποιήσετε.

Εάν μείνετε έγκυος ή πιστεύετε ότι είστε έγκυος, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

## **Γονιμότητα**

Το Rydapt ενδέχεται να μειώσει τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες. Θα πρέπει να το συζητήσετε αυτό με τον γιατρό σας πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Να είστε ιδιαίτερα προσεκτικοί όταν οδηγείτε και χρησιμοποιείτε μηχανήματα ενώ παίρνετε Rydapt γιατί μπορεί να εμφανίσετε ζαλάδα και ίλιγγο.

## **Το Rydapt περιέχει άνυδρη αιθανόλη (οινόπνευμα)**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 666 mg αλκοόλης (αιθανόλης) σε κάθε 200 mg δόσης (μέγιστης ημερήσιας δόσης), που είναι ισοδύναμη με 14 vol. % άνυδρης αιθανόλης. Η ποσότητα ανά 200 mg δόσης αυτού του φαρμάκου είναι ισοδύναμη με 17 ml μπύρας ή 7 ml κρασιού. Η μικρή ποσότητα της αλκοόλης σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει αξιοσημείωτες επιδράσεις. Το οινόπνευμα μπορεί να είναι επιβλαβές αν έχετε προβλήματα αλκοολισμού, επιληψία ή προβλήματα με το συκώτι, ή αν είστε έγκυος ή θηλάζετε.

## **Το Rydapt περιέχει υδροστεατική μακρογλυκερόλη (κικέλαιο)**

Αυτό το φάρμακο περιέχει υδροστεατική μακρογλυκερόλη, το οποίο ενδέχεται να προκαλέσει στομαχική δυσφορία και διάρροια.

## **3. Πώς να πάρετε το Rydapt**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην υπερβαίνετε τη δόση που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

### **Πόσο Rydapt πρέπει να πάρετε**

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια πρέπει να πάρετε.

- *Ασθενείς με OMA*  
Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 50 mg (2 καψάκια) δις ημερησίως.
- *Ασθενείς με ASM, SM-AHN ή MCL*  
Η συνήθης ημερήσια δόση είναι 100 mg (4 καψάκια) δις ημερησίως.

Ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεστε στο Rydapt, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση σας ή να διακόψει προσωρινά τη θεραπεία.

### **Λήψη του φαρμάκου**

- Η λήψη του Rydapt την ίδια ώρα κάθε μέρα θα σας βοηθήσει να θυμάστε να παίρνετε το φάρμακό σας.
- Παίρνετε το Rydapt δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών (για παράδειγμα, με το πρωινό και το απογευματινό σας).
- Παίρνετε το Rydapt μαζί με τροφή.
- Καταπίνετε το καψάκιο ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μην τα ανοίγετε, συνθλίβετε ή μασάτε για να εξασφαλιστεί η σωστή δοσολογία και να αποφευχθεί η δυσάρεστη γεύση του περιεχομένου του καψακίου.
- Για τους ασθενείς με OMA, το Rydapt χρησιμοποιείται με χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Είναι πολύ σημαντικό να ακολουθείτε τις συστάσεις του γιατρού σας.
- Σε περίπτωση εμέτου αφού καταπιείτε το Rydapt μην πάρετε άλλο καψάκιο ως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

### **Για πόσο χρονικό διάστημα πρέπει να πάρετε το Rydapt**

- Συνεχίστε να παίρνετε το Rydapt για όσο διάστημα σας λέει ο γιατρός σας. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τακτικά την κατάστασή σας για να ελέγξει ότι η θεραπεία έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα.
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία για την ΟΜΛ, όταν τελειώσετε με την θεραπεία του Rydapt μαζί με χημειοθεραπείες, θα λάβετε μονοθεραπεία με Rydapt για έως και 12 μήνες.
- Εάν λαμβάνετε θεραπεία για την ASM, SM-AHN ή MCL, θα λάβετε το Rydapt ως μακροχρόνια θεραπεία, η οποία πιθανώς διαρκεί μήνες ή χρόνια.

Εάν έχετε τυχόν ερωτήσεις σχετικά με το για πόσο διάστημα πρέπει να παίρνετε το Rydapt, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Rydapt από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από όσο θα έπρεπε, ή εάν κάποιος άλλος λάβει το φάρμακό σας, επικοινωνήστε με γιατρό ή μεταβείτε αμέσως σε νοσοκομείο, έχοντας μαζί σας τη συσκευασία, καθώς μπορεί να απαιτείται ιατρική θεραπεία.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rydapt**

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Rydapt, αφήστε τη δόση που παραλείψατε και πάρτε την επόμενη δόση σας στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Αντίθετα, περιμένετε μέχρι να έρθει η ώρα για την επόμενη δόση σας.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Rydapt**

Η διακοπή της θεραπείας με Rydapt ενδέχεται να προκαλέσει επιδείνωση της κατάστασής σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε τα φάρμακά σας εκτός εάν σας το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Σταματήστε να παίρνετε το Rydapt και ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα** καθώς θα μπορούσαν να είναι σημεία αλλεργικής αντίδρασης:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- ζάλη
- οίδημα στο πρόσωπο, τα χείλη, τη γλώσσα ή το λαιμό
- σοβαρός κνησμός του δέρματος, με ερυθρό εξάνθημα ή επηρμένες διογκώσεις

**Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΟΜΛ θα μπορούσαν να είναι σοβαρές.**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή την νοσοκόμα σας, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- αδυναμία, αυθόρμητη αιμορραγία ή μελάνιασμα, συχνές λοιμώξεις με σημεία όπως είναι ο πυρετός, το ρίγος, ο πονόλαιμος ή τα στοματικά έλκη (σημεία χαμηλού επιπέδου κυττάρων του αίματος).
- πυρετός, βήχας με ή χωρίς βλέννα, πόνος στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια (σημεία μη μολυσματικής διάμεσης πνευμονοπάθειας ή πνευμονίτιδας)
- σοβαρή δύσπνοια, κοπιώδης και ασυνήθιστα γρήγορη αναπνοή, ζάλη, ελαφριά -ζάλη, σύγχυση και υπερβολική κούραση (σημεία συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας).
- λοιμώξεις, πυρετός, χαμηλή αρτηριακή πίεση, μειωμένη ούρηση, ταχυπαλμία, ταχεία αναπνοή (σημεία σηψαιμίας ή ουδετεροπενικής σήψης).

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ΟΜΛ**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται παρακάτω. Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και σε γενικές γραμμές θα εξαφανιστούν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας.

### **Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- λοίμωξη στη θέση του καθετήρα
- ερυθρές ή μωβ, επίπεδες κηλίδες μεγέθους κεφαλής πινέζας κάτω από το δέρμα (πετέχειες)
- προβλήματα μέχρι την έλευση του ύπνου (αϋπνία)
- πονοκέφαλος
- λαχάνιασμα, κοπιώδης αναπνοή (δύσπνοια)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηλεκτροκαρδιογραφήματος που μπορούν να δείξουν στον γιατρό σας ότι έχετε μια ανωμαλία στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας γνωστή ως παράταση QT
- ζάλη, ελαφριά ζάλη (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- αιμορραγίες μύτης (ρινορραγίες)
- πονόλαιμος (λαρυγγικός πόνος)
- στοματικά έλκη (στοματίτιδα)
- ναυτία, έμετος
- πόνος στην άνω κοιλιακή χώρα
- αιμορροΐδες
- υπερβολική εφίδρωση
- δερματικό εξάνθημα με ξεφλούδισμα ή αποφολίδωση (αποφολιδωτική δερματίτιδα)
- πόνος σε ράχη
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πυρετός
- δίψα, υψηλή παραγωγή ούρων, σκουρόχρωμα ούρα, ξηρό ερυθρό δέρμα (σημεία υψηλών επιπέδων ζάχαρης στο αίμα, γνωστά ως υπεργλυκαιμία)
- μυϊκή αδυναμία, υπνηλία, σύγχυση, σπασμοί, διαταραγμένη επίγνωση (σημεία υψηλών επιπέδων νατρίου στο αίμα, τα οποία είναι γνωστά ως υπερνατρίαμια)
- μυϊκή αδυναμία, μυϊκοί σπασμοί, μη φυσιολογικός καρδιακός ρυθμός (σημεία χαμηλών επιπέδων καλίου στο αίμα, τα οποία είναι γνωστά ως υποκαλιαιμία)
- μώλωπες και αιμορραγία (πρόβλημα στη πήξη του αίματος)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος τα οποία μπορεί να υποδείξουν στον γιατρό σας πόσο καλά λειτουργούν συγκεκριμένα μέρη του σώματος σας: υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή/και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) (ενδεικτικά της ηπατικής λειτουργίας)

### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
- ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, πόνος στο στομάχι, συχνή ούρηση, δίψα, μυϊκή αδυναμία και σύσπαση (σημεία υψηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα, γνωστά ως υπερασβεστιαμία)
- λιποθυμία
- ακούσιος τρόμος του σώματος
- πονοκέφαλος, ζάλη (υψηλή αρτηριακή πίεση)
- ταχύς καρδιακός ρυθμός (φλεβοκομβική ταχυκαρδία)
- συλλογή υγρού γύρω από την καρδιά, η οποία, εάν είναι σοβαρή, μπορεί να μειώσει την ικανότητα της καρδιάς να αντλήσει αίμα (περικαρδιακή συλλογή)
- συλλογή υγρού στους πνεύμονες/θωρακική κοιλότητα, το οποίο, εάν είναι σοβαρό, θα μπορούσε να προκαλέσει δύσπνοια (πλευριτική συλλογή)
- πονόλαιμος και καταρροή
- οίδημα των βλεφάρων
- δυσφορία στο ορθό και στον πρωκτό
- πόνος στην κοιλιά, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα (κοιλιακή δυσφορία)
- δέρμα ξηρό
- οφθαλμικός πόνος, θαμπή όραση, δυσανεξία στο φως (κερατίτιδα)
- πόνος στον αυχένα
- πόνος στα οστά
- πόνος στα άκρα
- αυξημένο βάρος
- πήγμα αίματος στον καθετήρα
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος τα οποία μπορεί να υποδείξουν στον γιατρό σας πόσο καλά λειτουργούν συγκεκριμένα μέρη του σώματος σας: υψηλά επίπεδα ουρικού οξέος

### **Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- Επλημμένες, επώδυνες, ερυθματώδεις έως σκούρες ερυθματώδεις-μωβ δερματικές πλάκες ή βλάβες που εμφανίζονται κυρίως στα χέρια, τα πόδια, το πρόσωπο και τον λαιμό, συνοδεύει πυρετού (σημεία οξείας εμπύρετης ουδετεροφιλικής δερμάτωσης)

### **Ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL θα μπορούσαν να είναι σοβαρές.**

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό ή την νοσοκόμα σας, εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- αδυναμία, αυθόρμητη αιμορραγία ή μελάνιασμα, συχνές λοιμώξεις με σημεία όπως είναι ο πυρετός, το ρίγος, ο πονόλαιμος ή τα στοματικά έλκη (σημεία χαμηλού επιπέδου κυττάρων του αίματος)
- πυρετός, βήχας, δυσκολία ή επώδυνη αναπνοή, συριγμός, πόνος στο στήθος κατά την αναπνοή (σημεία πνευμονίας)
- πυρετός, βήχας με ή χωρίς βλέννα, πόνος στο στήθος, δυσκολία στην αναπνοή ή δύσπνοια (σημεία μη μολυσματικής διάμεσης πνευμονοπάθειας ή πνευμονίτιδας)
- λοιμώξεις, πυρετός, ζάλη, ελαφριά -ζάλη, μειωμένη ούρηση, ταχυπαλμία, ταχεία αναπνοή (σημεία σηψαιμίας ή ουδετεροπενικής σήψης)
- έμετος με αίμα, μαύρα κόπρανα ή κόπρανα με αίμα (σημεία γαστρεντερικής αιμορραγίας).

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ASM, SM-AHN και MCL**

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν αυτές που αναφέρονται παρακάτω. Εάν κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες και σε γενικές γραμμές θα εξαφανιστούν μετά από λίγες εβδομάδες θεραπείας.

#### **Πολύ συχνές (επιηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):**

- λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος
- λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- λαχάνιασμα, κοπιώδης αναπνοή (δύσπνοια)
- βήχας
- συλλογή υγρού στους πνεύμονες/θωρακική κοιλότητα, το οποίο, εάν είναι σοβαρό, θα μπορούσε να προκαλέσει δύσπνοια (πλευριτική συλλογή)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηλεκτροκαρδιογραφήματος που μπορούν να δείξουν στον γιατρό σας ότι έχετε μια ανωμαλία στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας γνωστή ως παράταση QT
- αιμορραγίες μύτης
- ναυτία, έμετος
- διάρροια
- δυσκοιλιότητα
- οίδημα των άκρων (γάμπες, αστράγαλοι)
- αίσθημα μεγάλης κόπωσης (κόπωσης)
- πυρετός
- δίψα, υψηλή παραγωγή ούρων, σκουρόχρωμα ούρα, ξηρό ερυθρό δέρμα (σημεία υψηλών επιπέδων ζάχαρης στο αίμα, γνωστά ως υπεργλυκαιμία)
- κίτρινο δέρμα και μάτια (σημεία υψηλής χολερυθρίνης στο αίμα)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος τα οποία υποδεικνύουν πιθανά προβλήματα με το πάγκρεας (υψηλά επίπεδα λιπάσης ή αμυλάσης) και το ήπαρ (υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)).

#### **Συχνές (μπορεί να επιηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα)**

- ακούσιος τρόμος του σώματος
- βήχας με φλέγμα, θωρακικό άλγος, πυρετός (βρογχίτιδα)
- απλός έρπης στο στόμα λόγω ιογενούς λοίμωξης (στοματικός έρπης)
- επώδυνη και συχνή ούρηση (κυστίτιδα)
- αίσθημα πίεσης ή πόνου στα μάγουλα και στο μέτωπο (ρινοκολπίτιδα)
- κόκκινο, διογκωμένο επώδυνο εξάνθημα σε οποιοδήποτε σημείο του δέρματος (ερυσίπελας)
- έρπης ζωστήρας
- διαταραχή της προσοχής
- αίσθημα ζάλης με αίσθηση περιστροφής (ίλιγγος)
- εκχύμωση (αιμάτωμα)
- στομαχικές διαταραχές, δυσπεψία
- αίσθημα αδυναμίας (εξασθένηση)
- ρίγη
- γενικευμένο πρήξιμο (οίδημα)
- αύξηση βάρους
- μώλωπας (μελανιές)
- πεσίματα
- ζάλη, ελαφριά ζάλη (χαμηλή αρτηριακή πίεση)
- πονόλαιμος
- ταχεία πρόσληψη βάρους



### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Rydapt**

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στο φύλλο αλουμινίου μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει καταστραφεί ή εάν υπάρχουν σημεία παραβίασης.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Rydapt**

- Η δραστική ουσία είναι μιντοσταυρίνη. Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 25 mg μιντοσταυρίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι: υδροξυστεατική μακρογλυκερόλη (βλέπε «Το Rydapt περιέχει υδροστεατική μακρογλυκερόλη (κικέλαιο)» στην παράγραφο 2), ζελατίνη, πολυαιθυλενογλυκόλη, γλυκερόλη, αιθανόλη άνυδρη (βλέπε «Το Rydapt περιέχει άνυδρη αιθανόλη (οινόπνευμα)» στην παράγραφο 2), αραβοσιτελαίου μονο-δι-τριγλυκερίδια, τιτανίου διοξειδίου (E171), all-rac-άλφα-τοκοφερόλη, σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172), καρμίνιο (E120), υπρομελλόζη, προπυλενογλυκόλη, ύδωρ κεκαθαρμένο.

#### **Εμφάνιση του Rydapt και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα μαλακά καψάκια (καψάκια) Rydapt 25 mg είναι επιμήκη καψάκια αχνού πορτοκαλί χρώματος με κόκκινη τυπωμένη ένδειξη «PKC NVR».

Τα καψάκια παρέχονται σε blister και είναι διαθέσιμα σε συσκευασία, η οποία περιέχει 56 καψάκια (2 συσκευασίες των 28 καψακίων) ή 112 καψάκια (4 συσκευασίες των 28 καψακίων). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στην χώρα σας.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

#### **Παρασκευαστής**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Τέλ/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.  
Τηλ.: +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.  
Τηλ.: +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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>