

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rydapt 25 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje midostaurinum 25 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje přibližně 83 mg bezvodého ethanolu a 415 mg glyceromakrogol-hydroxystearátu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Světle oranžová podlouhlá tobolka s červeným potiskem “PKC NVR”. Tobolky mají rozměry přibližně 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rydapt je indikován

- v kombinaci se standardní indukční chemoterapií daunorubicinem a cytarabinem a konsolidační chemoterapií vysokodávkovým cytarabinem a u pacientů s kompletní odpovědí následně jako udržovací monoterapie dospělých pacientů s nově diagnostikovanou akutní myeloidní leukémií (AML) s mutací genu FLT3 (viz bod 4.2);
- jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s agresivní systémovou mastocytózou (ASM), systémovou mastocytózou spojenou s dalším hematologickým onemocněním (SM-AHN) nebo mastocytární leukémií (MCL).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Rydapt má být zahájena lékařem se zkušeností s použitím protinádorových léčivých přípravků.

Před užíváním midostaurinu musí být u pacientů s AML potvrzena mutace FLT3 genu (interní tandemová duplikace [ITD] nebo mutace tyrosinkinázové domény [TKD]) pomocí validovaného testu.

Dávkování

Přípravek Rydapt se užívá perorálně dvakrát denně s časovým odstupem přibližně 12 hodin. Tobolky se užívají s jídlem (viz body 4.5 a 5.2).

Profylaktická antiemetika se mají užívat v souladu s lokální lékařskou praxí na základě snášenlivosti pacienta.

AML

Doporučená dávka přípravku Rydapt je 50 mg perorálně dvakrát denně.

Přípravek Rydapt se užívá ve dnech 8-21 cyklů indukční a konsolidační chemoterapie a následně u pacientů s kompletní odpovědí každý den jako udržovací monoterapie do relapsu po dobu až 12 cyklů, přičemž 1 cyklus má 28 dní (viz bod 4.1). U pacientů, kteří podstupují transplantaci krvetvorných kmenových buněk (SCT), má být léčba přípravkem Rydapt přerušena 48 hodin před přípravným režimem SCT.

Úprava dávkování u pacientů s AML

Doporučená úprava dávkování přípravku Rydapt u pacientů s AML je uvedena v tabulce 1.

Tabulka 1 Doporučené přerušení léčby, snížení dávky a ukončení léčby přípravkem Rydapt u pacientů s AML

Fáze	Kritérium	Dávkování přípravku Rydapt
Indukce, konsolidace a udržovací léčba	Plicní infiltráty stupně 3/4	Přerušete užívání přípravku Rydapt po zbytek cyklu. Pokračujte s užíváním přípravku Rydapt ve stejné dávce, když se infiltráty upraví na stupeň ≤ 1 .
	Ostatní nehematologické toxicity stupně 3/4	Přerušete užívání přípravku Rydapt, dokud se toxicity, které alespoň pravděpodobně souvisí s přípravkem Rydapt, neupraví na stupeň ≤ 2 , pak pokračujte v užívání přípravku Rydapt.
	QTc interval > 470 ms a ≤ 500 ms	Snižte dávkování přípravku Rydapt na 50 mg jednou denně po zbytek cyklu. V následujícím cyklu pokračujte v užívání přípravku Rydapt v počáteční dávce za předpokladu, že se QTc interval na začátku tohoto cyklu upraví na hodnotu ≤ 470 ms. Jinak pokračujte v podávání přípravku Rydapt v dávce 50 mg jednou denně.
	QTc interval > 500 ms	Pozdržte nebo přerušete užívání přípravku Rydapt po zbytek cyklu. Pokud se QTc upraví na hodnotu ≤ 470 ms těsně před dalším cyklem, pokračujte v podávání přípravku Rydapt v počáteční dávce. Pokud se hodnota QTc neupraví do začátku dalšího cyklu, přípravek Rydapt během tohoto cyklu nepodávejte. Podávání přípravku Rydapt lze pozdržet po dobu tolika cyklů, kolik je potřeba, než se hodnota QTc intervalu upraví.

Fáze	Kritérium	Dávkování přípravku Rydapt
Pouze udržovací léčba	Neutropenie 4. stupně (ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Přerušete užívání přípravku Rydapt do dosažení ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, potom znovu užívejte v dávce 50 mg dvakrát denně. Pokud neutropenie (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l) trvá > 2 týdny a existuje podezření, že souvisí s přípravkem Rydapt, ukončete léčbu přípravkem Rydapt.
	Perzistující toxicita stupně 1/2	Perzistující toxicita stupně 1 nebo 2, která je pacienty považována za neakceptovatelnou toxicitu, může způsobit přerušování léčby až na 28 dnů.
ANC: Absolutní počet neutrofilů		

ASM, SM-AHN a MCL

Doporučená zahajovací dávka přípravku Rydapt je 100 mg perorálně dvakrát denně.

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pozorován klinický benefit nebo dokud se neobjeví neakceptovatelná toxicita.

Úprava dávkování u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL

Doporučená úprava dávkování přípravku Rydapt u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL je uvedena v tabulce 2.

Tabulka 2 Doporučené přerušování léčby, snížení dávky a ukončení léčby přípravkem Rydapt u pacientů s ASM, SM-AHN nebo MCL

Kritérium	Dávkování přípravku Rydapt
ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l přisuzovaný léčbě přípravkem Rydapt u pacientů bez MCL, nebo ANC nižší než 0,5 x 10 ⁹ /l přisuzovaný léčbě přípravkem Rydapt u pacientů s počáteční hodnotou ANC 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Přerušete užívání přípravku Rydapt, dokud nebude ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, poté pokračujte dávkou 50 mg dvakrát denně, a pokud bude tolerována, zvyšte na 100 mg dvakrát denně. Ukončete léčbu přípravkem Rydapt, pokud nízký ANC přetrvává > 21 dní a je podezření, že souvisí v přípravkem Rydapt.
Počet trombocytů nižší než 50 x 10 ⁹ /l přisuzovaný léčbě přípravkem Rydapt u pacientů bez MCL, nebo počet trombocytů nižší než 25 x 10 ⁹ /l přisuzovaný léčbě přípravkem Rydapt u pacientů s počáteční hodnotou trombocytů 25-75 x 10 ⁹ /l	Přerušete užívání přípravku Rydapt, dokud nebude počet trombocytů vyšší nebo roven 50 x 10 ⁹ /l, poté pokračujte s přípravkem Rydapt v dávce 50 mg dvakrát denně, a pokud bude tolerována, zvyšte na 100 mg dvakrát denně. Ukončete léčbu přípravkem Rydapt, pokud nízký počet trombocytů přetrvává > 21 dní a je podezření, že souvisí v přípravkem Rydapt.
Hemoglobin nižší než 8 g/dl přisuzovaný léčbě přípravkem Rydapt u pacientů bez MCL, nebo život ohrožující anemie přisuzovaná přípravku Rydapt u pacientů s počáteční hodnotou hemoglobinu 8-10 g/dl	Přerušete užívání přípravku Rydapt, dokud nebude hemoglobin vyšší nebo roven 8 g/dl, poté pokračujte s přípravkem Rydapt v dávce 50 mg dvakrát denně, a pokud bude tolerována, zvyšte na 100 mg dvakrát denně. Ukončete léčbu přípravkem Rydapt, pokud nízká hladina hemoglobinu přetrvává > 21 dní a je podezření, že souvisí v přípravkem Rydapt.

Kritérium	Dávkování přípravku Rydapt
Nauzea a/nebo zvracení stupně 3/4 navzdory optimální antiemetické terapii	Přerušete užívání přípravku Rydapt na 3 dny (6 dávek) a poté pokračujte dávkou 50 mg dvakrát denně, a pokud bude tolerována, zvyšujte postupně na 100 mg dvakrát denně.
Ostatní nehematologické toxicity stupně 3/4	Přerušete užívání přípravku Rydapt, dokud příhoda neodezní na stupeň ≤ 2 , poté pokračujte s přípravkem Rydapt v dávce 50 mg dvakrát denně, a pokud bude tolerována, zvyšte na 100 mg dvakrát denně. Ukončete léčbu přípravkem Rydapt, pokud se toxicita nezlepší na stupeň ≤ 2 během 21 dnů nebo pokud se znovu objeví závažná toxicita při užívání snížené dávky přípravku Rydapt.
ANC: Absolutní počet neutrofilů Kritéria CTCAE: Stupeň 1 = lehké příznaky; 2 = středně těžké příznaky; 3 = těžké příznaky; 4 = život ohrožující příznaky.	

Vynechání dávky

Pokud dojde k vynechání dávky, pacient má užít následující dávku v plánovaném čase.

Pokud dojde ke zvracení, nemá pacient užívat doplňkovou dávku přípravku Rydapt, ale má užít až další obvyklou předepsanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti (≥ 65 let)

Není nutná úprava dávkování u pacientů ve věku nad 65 let (viz bod 5.2). Existují omezené zkušenosti s midostaurinem u pacientů s AML ve věku 60-70 let a žádné zkušenosti u pacientů s AML nad 70 let. U pacientů od 60 let má být přípravek Rydapt podáván pouze u těch, kteří jsou vhodní pro intenzivní indukční chemoterapii s odpovídajícím výkonnostním stavem a bez významných komorbidit.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin a k dispozici je omezená klinická zkušenost u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. K dispozici nejsou žádné zkušenosti u pacientů v terminálním stadiu renálního onemocnění (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávky se nevyžaduje u pacientů s lehkou nebo středně těžkou (Child-Pugh třída A nebo B) poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Expozice midostaurinu a jeho aktivnímu metabolitu CGP62221 je podstatně nižší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater než u pacientů s normální funkcí jater (viz bod 5.2). Neexistují však dostatečné údaje o účinnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, které by naznačovaly nutnost úpravy dávky.

Akutní promyelocytární leukemie

Přípravek Rydapt nebyl studován u pacientů s akutní promyelocytární leukemií, proto se jeho použití u této skupiny pacientů nedoporučuje.

Pediatrická populace

Přípravek Rydapt není určen k použití u pediatrických pacientů s AML v kombinaci s intenzivní chemoterapií zahrnující antracyklíny, fludarabin a cytarabin kvůli riziku prodlouženého hematologického zotavení (jako je prodloužená těžká neutropenie a trombocytopenie) (viz body 4.4 a 5.1).

Způsob podání

Přípravek Rydapt je určen k perorálnímu podání.

Tobolky se musí spolknout celé a zapít sklenicí vody. Tobolky se nesmí otevírat, drtit nebo kousat, aby bylo zajištěno správné dávkování a zamezilo se nepříjemné chuti obsahu tobolky.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání silných induktorů CYP3A4, např. rifampicin, třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, enzalutamid, fenytoin (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neutropenie a infekce

Neutropenie se objevila u pacientů, kteří dostávali přípravek Rydapt jako monoterapii i v kombinaci s chemoterapií (viz bod 4.8). Závažná neutropenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) byla obvykle reverzibilní po přerušení léčby přípravkem Rydapt do zotavení a po vysazení ve studiích s ASM, SM-AHN a MCL. Zejména při zahájení léčby mají být u pacientů pravidelně sledovány počty leukocytů.

U pacientů s nevysvětlitelnou závažnou formou neutropenie má být léčba přípravkem Rydapt přerušena, dokud ANC nedosáhne hodnoty $\geq 1,0 \times 10^9/l$, viz doporučení uvedené v tabulkách 1 a 2. Léčba přípravkem Rydapt má být ukončena u pacientů s recidivující nebo déle trvající závažnou neutropenií, u kterých je podezření, že tato porucha souvisí s užíváním přípravku Rydapt (viz bod 4.2).

Před zahájením léčby přípravkem Rydapt v monoterapii má být pod kontrolou jakákoliv aktivní forma závažné infekce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky infekce, včetně jakýchkoliv infekcí spojených se zdravotnickým prostředkem, a pokud je potvrzena diagnóza infekce, musí být okamžitě zahájena vhodná léčba, popřípadě je nutné ukončit léčbu přípravkem Rydapt.

Srdeční dysfunkce

Pacienti se symptomatickým městnavým srdečním selháním byli z klinických studií vyloučeni. V klinických studiích s ASM, SM-AHN a MCL byly zaznamenány srdeční dysfunkce, jako je městnavé srdeční selhání (zahrnující některá fatální) a přechodné snížení ejekční frakce levé komory (LVEF). V randomizované studii u pacientů s AML nebyl pozorován žádný významný rozdíl ve výskytu městnavého srdečního selhávání mezi rameny s přípravkem Rydapt + chemoterapie a placebo + chemoterapie. Přípravek Rydapt má být u rizikových pacientů užíván s opatrností a pacient má být pečlivě sledován hodnocením LVEF, pokud je to klinicky indikováno (na počátku a dále během léčby).

U pacientů léčených midostaurinem byla zaznamenána zvýšená frekvence prodloužení QTc intervalu (viz bod 4.8), nicméně mechanické vysvětlení tohoto pozorování nebylo nalezeno. Opatrnost je nutná u pacientů s rizikem prodloužení QTc intervalu (např. kvůli souběžně podávaným léčivým přípravkům a/nebo poruchám elektrolytů). Při souběžném podávání přípravku Rydapt a přípravků, které mohou prodloužit QT interval, má být zvaženo monitorování QT intervalu pomocí EKG.

Plicní toxicita

U pacientů léčených přípravkem Rydapt v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií se objevily případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a pneumonitidy, které byly v některých případech fatální. Pacienti mají být sledováni s ohledem na plicní příznaky svědčící o ILD nebo pneumonitidě a léčba přípravkem Rydapt má být přerušena u pacientů, kteří mají příznaky svědčící o ILD nebo pneumonitidě \geq stupně 3 (podle NCI-CTCAE).

Embryofetální toxicita a kojení

Těhotné ženy mají být informovány o potenciálním riziku pro plod; ženy ve fertilním věku musí být upozorněny na nutnost mít negativní těhotenský test provedený maximálně 7 dnů před zahájením léčby přípravkem Rydapt a na nutnost používání účinné antikoncepce během léčby přípravkem Rydapt a ještě nejméně 4 měsíce po ukončení léčby.

Vzhledem k možnosti výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí je nutné, aby ženy během léčby přípravkem Rydapt a ještě nejméně 4 měsíce po ukončení léčby nekojily (viz bod 4.6).

Pediatrická populace

Přípravek Rydapt není určen pro použití u pediatrických pacientů s AML v kombinaci s intenzivní chemoterapií zahrnující antracyklíny, fludarabin a cytarabin kvůli riziku prodlouženého hematologického zotavení (jako je prodloužená těžká neutropenie a trombocytopenie) (viz body 4.2 a 5.1).

Těžká porucha funkce ledvin

Při posuzování podávání midostaurinu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stadiu renálního onemocnění je nutná opatrnost a pacienti mají být pečlivě sledováni s ohledem na toxicitu (viz bod 5.2).

Interakce

Opatrnost je vyžadována při souběžném předepisování midostaurinu s léčivými přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, jako jsou mimo jiné antimykotika (např. ketokonazol), určitá antivirotika (např. ritonavir), makrolidová antibiotika (např. klarithromycin) a nefazodon, protože mohou zvýšit plazmatické koncentrace midostaurinu, zvláště při zahájení/znovuzahájení léčby midostaurinem (viz bod 4.5). Mají být zváženy alternativní léčivé přípravky, které silně neinhibují aktivitu CYP3A4. V situacích, kdy neexistují dostačující terapeutické alternativy, mají být pacienti pečlivě monitorováni pro případ toxicity spojené s midostaurinem.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát, který může vyvolat podráždění žaludku a průjem.

Tento léčivý přípravek obsahuje 666 mg alkoholu (ethanolu) v každé 200mg dávce (maximální denní dávka), což odpovídá 14 objemovým procentům bezvodého ethanolu. Množství alkoholu v tomto přípravku v dávce 200 mg odpovídá 17 ml piva nebo 7 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky. Alkohol může být škodlivý zejména u pacientů s problémy s alkoholem, epilepsií, jaterním onemocněním nebo u těhotných či kojících pacientek.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Midostaurin se metabolizuje v játrech zejména prostřednictvím enzymů CYP3A4, které jsou buď indukovány, nebo naopak inhibovány řadou souběžně podávaných léčivých přípravků.

Vliv jiných léčivých přípravků na přípravek Rydapt

Léčivé přípravky nebo látky ovlivňující aktivitu CYP3A4 mohou ovlivňovat plazmatické koncentrace midostaurinu, a tím i bezpečnost a/nebo účinnost přípravku Rydapt.

Silné induktory CYP3A4

Souběžné užívání přípravku Rydapt spolu se silnými induktory CYP3A4 (například karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenytoin, třezalka tečkovaná [*Hypericum perforatum*]) je kontraindikováno (viz bod 4.3). Silné induktory CYP3A4 snižují expozici midostaurinu a jeho aktivních metabolitů (CGP52421 a CGP62221). V klinické studii se zdravými dobrovolníky, kteří užívali silný induktor CYP3A4 rifampicin (600 mg denně) až do rovnovážného stavu spolu s 50mg dávkou midostaurinu, došlo ke snížení C_{max} midostaurinu v průměru o 73 % a AUC_{inf} o 96 %. Podobný trend vykazoval i metabolit CGP62221. Průměrná hodnota AUC_{last} metabolitu CGP52421 se snížila o 60 %.

Silné inhibitory CYP3A4

Silné inhibitory CYP3A4 mohou zvýšit koncentraci midostaurinu v krvi. V klinické studii s 36 zdravými dobrovolníky, kteří užívali silný inhibitor CYP3A4, ketokonazol, až do rovnovážného stavu, spolu s 50mg dávkou midostaurinu, došlo k významnému zvýšení expozice midostaurinu (1,8násobné zvýšení C_{max} a 10násobné zvýšení AUC_{inf}) a 3,5násobnému zvýšení AUC_{inf} metabolitu CGP62221, zatímco C_{max} aktivních metabolitů (CGP62221 a CGP52421) se snížily o polovinu (viz bod 5.2). Podáváním midostaurinu v rovnovážném stavu (50 mg dvakrát denně po dobu 21 dnů) spolu se silným inhibitorem CYP3A4 itrakonazolelem v rovnovážném stavu u podskupiny pacientů (n=7) se expozice midostaurinu v rovnovážném stavu (C_{min}) zvýšila 2,09násobně. C_{min} metabolitu CGP52421 se zvýšila 1,3násobně, zatímco u metabolitu CGP62221 nebyl žádný významný vliv na expozici pozorován (viz bod 4.4).

Vliv přípravku Rydapt na jiné léčivé přípravky

Substráty enzymů CYP

U zdravých jedinců snížilo souběžné podávání jednorázové dávky bupropionu (substrát CYP2B6) s opakovanými dávkami midostaurinu (50 mg dvakrát denně) v ustáleném stavu AUC_{inf} bupropionu o 48 % a AUC_{last} o 49 % a C_{max} o 55 % ve srovnání s podáváním samotného bupropionu. To ukazuje, že midostaurin je mírným induktorem CYP2B6. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty CYP2B6 (např. bupropion nebo efavirenz), mají být užívány s opatrností, pokud jsou podávány souběžně s midostaurinem, a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální expozice.

Na základě údajů *in vitro* jsou midostaurin a jeho aktivní metabolity CGP52421 a CGP62221 inhibitory CYP1A2 a CYP2E1 a induktory CYP1A2. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty CYP1A2 (např. tizanidin) a CYP2E1 (např. chlorzoxazon) mají být užívány s opatrností, pokud jsou podávány souběžně s midostaurinem, a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální expozice.

Substráty transportérů

U zdravých subjektů zvýšilo souběžné podání jednorázové dávky rosuvastatinu (BCRP substrát) s jednorázovou dávkou midostaurinu (100 mg) AUC_{inf} rosuvastatinu o 37 % a AUC_{last} o 48 %; C_{max} byla přibližně dvojnásobná (2,01krát) ve srovnání s podáváním samotného rosuvastatinu. To naznačuje, že midostaurin má mírný inhibiční účinek na substráty BCRP. Léčivé přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru BCRP (např. rosuvastatin nebo atorvastatin), mají být užívány s opatrností, pokud jsou podávány souběžně s midostaurinem, a mohou vyžadovat úpravu dávky k udržení optimální expozice.

Hormonální antikoncepce

Mezi opakovanými dávkami midostaurinu (50 mg dvakrát denně) v ustáleném stavu a perorálními kontraceptivy obsahujícími ethinylestradiol a levonorgestrel u zdravých žen nedošlo k žádné klinicky významné farmakokinetické lékové interakci. Proto se nepředpokládá, že by antikoncepční spolehlivost této kombinace byla snížena současným podáváním midostaurinu.

Interakce s jídlem

U zdravých jedinců se při užívání přípravku Rydapt spolu s běžným jídlem absorpce midostaurinu (AUC) zvýšila v průměru o 22 %, při užívání spolu se stravou obsahující vysoký podíl tuků se AUC zvýšila v průměru o 59 %. Ve srovnání s užíváním přípravku nalačno se maximální koncentrace midostaurinu (C_{max}) snížila o 20 % v případě běžného jídla a o 27 % v případě užívání spolu se stravou obsahující vysoký podíl tuků (viz bod 5.2).

Doporučuje se užívat přípravek Rydapt s jídlem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být informovány, že studie na zvířatech ukazují škodlivost midostaurinu pro vyvíjející se plod. Sexuálně aktivním ženám ve fertilním věku má být v období 7 dnů před zahájením léčby přípravkem Rydapt proveden těhotenský test a ženy musí během léčby a nejméně 4 měsíce po podání poslední dávky přípravku Rydapt používat účinnou metodu antikoncepce (metoda s méně než 1% rizikem otěhotnění).

Těhotenství

U těhotných žen může užívání midostaurinu poškodit plod. Neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie u těhotných žen. Studie reprodukční toxicity na potkanech a králících prokázaly, že midostaurin je fetotoxický (viz bod 5.3). Podávání přípravku Rydapt se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy musí být informovány o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se midostaurin nebo jeho aktivní metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné údaje u zvířat prokázaly vylučování midostaurinu a jeho metabolitů do mléka kojících potkanů. Kojení má být během léčby a nejméně po dobu 4 měsíců od poslední dávky přípravku Rydapt přerušeno.

Fertilita

Neexistují žádné údaje o vlivu přípravku Rydapt na fertilitu u člověka. Na základě studií na zvířatech byl prokázán vliv midostaurinu na fertilitu. (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rydapt má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. U pacientů užívajících přípravek Rydapt byly hlášeny závratě a točení hlavy, tato skutečnost se má vzít v úvahu při posuzování schopnosti pacienta řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

AML

Na základě randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze III se 717 pacienty byla hodnocena bezpečnost přípravku Rydapt (v dávkách 50 mg dvakrát denně) u pacientů s nově diagnostikovanou AML s mutací FLT3. Celkový medián trvání expozice byl 42 dnů (rozmezí 2 až 576 dnů) u pacientů v rameni s přípravkem Rydapt a se standardní chemoterapií oproti 34 dnům (rozmezí 1 až 465 dnů) u pacientů v rameni s placebem a se standardní chemoterapií. U 205 pacientů (120 v rameni s přípravkem Rydapt a 85 v rameni s placebem), kteří vstoupili do udržovací fáze studie, byl medián trvání expozice v udržovací fázi 11 měsíců pro obě ramena (16 až 520 dnů u pacientů v rameni s přípravkem Rydapt a 22 až 381 dnů v rameni s placebem).

Nejčastějšími nežádoucími účinky v rameni s přípravkem Rydapt byly febrilní neutropenie (83,4 %), nauzea (83,4 %), exfoliativní dermatitida (61,6 %), zvracení (60,7 %), bolest hlavy (45,9 %), petechie (35,8 %) a pyrexie (34,5 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly febrilní neutropenie (83,5 %), lymfopenie (20,0 %), infekce související se zdravotnickým prostředkem (15,7 %), exfoliativní dermatitida (13,6 %), hyperglykemie (7,0 %) a nauzea (5,8 %). Nejčastějšími laboratorními abnormalitami byly snížená hladina hemoglobinu (97,3 %), snížený ANC (86,7 %), zvýšená hladina ALT (84,2 %), zvýšená hladina AST (73,9 %) a hypokalemie (61,7 %). Nejčastějšími laboratorními abnormalitami stupně 3/4 byly snížený ANC (85,8 %), snížená hladina hemoglobinu (78,5 %), zvýšená hladina ALT (19,4 %) a hypokalemie (13,9 %).

Závažné nežádoucí účinky se objevily u pacientů v rameni s přípravkem Rydapt oproti rameni s placebem v podobných četnostech. Nejčastějším závažným nežádoucím účinkem u pacientů v obou ramenech byla febrilní neutropenie (16 %).

K trvalému ukončení léčby z důvodu nežádoucích účinků došlo u 3,1 % pacientů v rameni s přípravkem Rydapt oproti 1,3 % v rameni s placebem. Nejčastějším nežádoucím účinkem stupně 3/4 vedoucí k trvalému ukončení léčby v rameni s přípravkem Rydapt byla exfoliativní dermatitida (1,2 %).

Bezpečnostní profil během udržovací fáze

Období udržovací fáze (monoterapie přípravkem Rydapt nebo placebem) bylo posuzováno samostatně, v tabulce 3 je přehledně popsán výskyt nežádoucích účinků týkající se období trvání celé studie, přičemž rozdíl v typu a závažnosti nežádoucích účinků byl patrný. Celkový výskyt nežádoucích účinků v průběhu udržovací fáze byl obecně nižší než během indukční a konsolidační fáze. Výskyt nežádoucích účinků byl však v období udržovací fáze vyšší v rameni s přípravkem Rydapt oproti rameni s placebem. Nežádoucí účinky objevující se v udržovací fázi častěji v rameni s midostaurinem versus placebo zahrnovaly: nauzeu (46,4 % versus 17,9 %), hyperglykemii (20,2 % versus 12,5 %), zvracení (19 % versus 5,4 %) a prodloužení QT intervalu (11,9 % versus 5,4 %).

Většina hlášených hematologických abnormalit se vyskytla během indukční a konsolidační fáze u pacientů užívajících přípravek Rydapt nebo placebo v kombinaci s chemoterapií. Nejčastěji se vyskytujícími hematologickými abnormalitami stupně 3/4 v období udržovací fáze léčby u pacientů užívajících přípravek Rydapt byly snížený absolutní počet neutrofilů (20,8 % oproti 18,8 %) a leukopenie (7,5 % oproti 5,9 %).

Nežádoucí účinky hlášené během udržovací fáze vedly k trvalému ukončení léčby u 1,2 % pacientů v rameni s přípravkem Rydapt a u žádného pacienta v rameni s placebem.

ASM, SM-AHN a MCL

Bezpečnost přípravku Rydapt (100 mg dvakrát denně) v monoterapii u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL byla hodnocena u 142 pacientů ve dvou jednoramenných, otevřených, multicentrických klinických studiích. Medián trvání expozice přípravku Rydapt byl 11,4 měsíců (rozmezí: 0 až 81 měsíců).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea (82 %), zvracení (68 %), průjem (51 %), periferní otok (35 %) a únava (31 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně 3/4 byly únava (8,5 %), sepse (7,7 %), pneumonie (7 %), febrilní neutropenie (7 %) a průjem (6,3 %). Nejčastějšími nehematologickými laboratorními abnormalitami byly hyperglykemie (93,7 %), zvýšená hladina celkového bilirubinu (40,1 %), zvýšená hladina lipázy (39,4 %), zvýšená hladina (AST) aspartátaminotransferázy (33,8 %) a zvýšená hladina (ALT) alaninaminotransferázy (33,1 %), zatímco nejčastějšími hematologickými laboratorními abnormalitami byly snížený absolutní počet lymfocytů (73,2 %) a snížený absolutní počet neutrofilů (58,5 %). Nejčastěji se vyskytující laboratorní abnormality stupně 3/4 byly snížený absolutní počet lymfocytů (45,8 %), snížený ANC (26,8 %), hyperglykemie (19 %) a zvýšená hladina lipázy (17,6 %).

Nutnost úpravy dávky nebo přerušování léčby z důvodu nežádoucích účinků se vyskytla u 31 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 5 %), které vedly k úpravě či přerušování dávky, byly nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky, které vedly k trvalému ukončení léčby, se objevily u 9,2 % pacientů. Nejčastějšími nežádoucími účinky (incidence ≥ 1 %) byly febrilní neutropenie, nauzea, zvracení a pleurální výpotek.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů databáze MedDRA. V rámci každé třídy orgánových systémů jsou nežádoucí účinky řazeny podle frekvence výskytu s nejčastějšími reakcemi jako prvními za použití následující konvence (CIOMS III): velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uváděny sestupně dle závažnosti.

AML

Tabulka 3 představuje jednotlivé kategorie frekvence nežádoucích účinků hlášených v klinické studii fáze III u pacientů s nově diagnostikovanou AML s mutací FLT3 genu a po uvedení přípravku na trh.

Tabulka 3 Nežádoucí účinky zjištěné u pacientů s AML

Nežádoucí účinek	Všechny stupně	Stupně 3/4	Skupina četnosti
	Rydapt + chemo n=229 ¹ %	Rydapt + chemo n=345 ¹ %	
Infekce a infestace			
Infekce související se zdravotnickým prostředkem	24	15,7	Velmi časté
Infekce horních cest dýchacích	5,2	0,6	Časté
Neutropenická sepse	0,9	3,5	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Febrilní neutropenie	83,4	83,5	Velmi časté
Petechie	35,8	1,2	Velmi časté
Lymfopenie	16,6	20	Velmi časté

Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	15,7	0,6	Velmi časté
Poruchy metabolismu a výživy			
Hyperurikemie	8,3	0,6	Časté
Psychiatrické poruchy			
Insomnie	12,2	0	Velmi časté
Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	45,9	2,6	Velmi časté
Synkopa	5,2	4,6	Časté
Tremor	3,9	0	Časté
Poruchy oka			
Oční edém	3,1	0	Časté
Srdeční poruchy			
Hypotenze	14,4	5,5	Velmi časté
Sinusová tachykardie	9,6	1,2	Časté
Hypertenze	7,9	2,3	Časté
Perikardiální výpotek	3,5	0,6	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Epistaxe	27,5	2,6	Velmi časté
Bolest hrtanu	11,8	0,6	Velmi časté
Intersticiální plicní onemocnění/Pneumonitida ²	11,4	4,9	Velmi časté
Dyspnoe	10,9	5,5	Velmi časté
Pleurální výpotek	5,7	0,9	Časté
Nazofaryngitida	8,7	0	Časté
Syndrom akutní respirační tísně	2,2	2,3	Časté
Gastrointestinální poruchy			
Nauzea	83,4	5,8	Velmi časté
Zvracení	60,7	2,9	Velmi časté
Stomatitida	21,8	3,5	Velmi časté
Bolest v nadbříšku	16,6	0	Velmi časté
Hemoroidy	15,3	1,4	Velmi časté
Anorektální diskomfort	7	0,9	Časté
Abdominální diskomfort	3,5	0	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Exfoliativní dermatitida	61,6	13,6	Velmi časté
Hyperhidróza	14,4	0	Velmi časté
Suchá kůže	7	0	Časté
Keratitida	6,6	0,3	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Bolest zad	21,8	1,4	Velmi časté
Artralgie	14	0,3	Velmi časté
Bolest kostí	9,6	1,4	Časté
Bolest končetin	9,6	1,4	Časté
Bolest šije	7,9	0,6	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Pyrexie	34,5	3,2	Velmi časté
Trombóza související s katétre	3,5	2	Časté

Vyšetření			
Snížená hladina hemoglobinu*	97,3	78,5	Velmi časté
Snížený ANC*	86,7	85,8	Velmi časté
Zvýšená hladina ALT*	84,2	19,4	Velmi časté
Zvýšená hladina AST*	73,9	6,4	Velmi časté
Hypokalemie*	61,7	13,9	Velmi časté
Hyperglykemie	20,1	7	Velmi časté
Hypernatremie*	20	1,2	Velmi časté
Prodloužený QT interval na EKG ³	19,7	5,8	Velmi časté
Prodloužený aktivovaný parciální tromboplastinový čas	12,7	2,6	Velmi časté
Hyperkalcemie*	6,7	0,6	Časté
Zvýšení tělesné hmotnosti	6,6	0,6	Časté

¹U klinických studií prováděných na území Severní Ameriky byly shromážděny všechny stupně pro 13 předem určených nežádoucích účinků. Pro všechny ostatní nežádoucí účinky byly shromážděny pouze stupně 3 a 4. Proto nežádoucí účinky všech stupňů uvádějí informace pouze u pacientů v jiných než severoamerických klinických studiích, zatímco nežádoucí účinky stupně 3 a 4 zahrnují informace u pacientů ve všech klinických studiích.

²Tento nežádoucí účinek byl zahrnut po zkušenostech s uvedením přípravku na trh. Intersticiální plicní onemocnění bylo zahrnuto na základě zkušeností s uvedením přípravku Rydapt na trh prostřednictvím spontánních kazuistik a literárních případů. V klinické studii fáze III nebyly hlášeny žádné případy intersticiálního plicního onemocnění.

³Tento nežádoucí účinek byl zahrnut na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

* Frekvence byla stanovena na základě laboratorních hodnot.

ASM, SM-AHN a MCL

Tabulka 4 představuje kategorie frekvencí nežádoucích účinků na základě údajů shromážděných ze dvou studií u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL.

Tabulka 4 Nežádoucí účinky zjištěné u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL

Nežádoucí účinek	Rydapt (100 mg dvakrát denně) N=142		Skupina četnosti
	Všechny stupně %	Stupeň 3/4 %	
Infekce a infestace			
Infekce močových cest	13	2,8	Velmi časté
Infekce horních cest dýchacích	11	1,4	Velmi časté
Pneumonie	8,5	7,0	Časté
Sepse	7,7	7,7	Časté
Bronchitida	5,6	0	Časté
Orální herpes	4,9	0	Časté
Cystitida	4,2	0	Časté
Sinusitida	4,2	0,7	Časté
Erysipel	3,5	1,4	Časté
Herpes zoster	3,5	0,7	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému			
Febrilní neutropenie	7,7	7,0	Časté
Poruchy imunitního systému			
Hypersenzitivita	2,1	0	Časté
Anafylaktický šok	0,7	0,7	Méně časté

Poruchy nervového systému			
Bolest hlavy	26	1,4	Velmi časté
Závrať	13	0	Velmi časté
Porucha pozornosti	7	0	Časté
Tremor	6,3	0	Časté
Poruchy ucha a labyrintu			
Vertigo	4,9	0	Časté
Cévní poruchy			
Hypotenze	9,2	2,1	Časté
Hematom	6,3	0,7	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			
Dyspnoe	18	5,6	Velmi časté
Kašel	16	0,7	Velmi časté
Pleurální výpotek	13	4,2	Velmi časté
Epistaxe	12	2,8	Velmi časté
Orofaryngeální bolest	4,2	0	Časté
Intersticiální plicní onemocnění/Pneumonitida ¹	2,1	0	Časté
Gastrointestinální poruchy			
Nauzea	82	5,6	Velmi časté
Zvracení	68	5,6	Velmi časté
Průjem	51	6,3	Velmi časté
Zácpa	29	0,7	Velmi časté
Dyspepsie	5,6	0	Časté
Gastrointestinální krvácení	4,2	3,5	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Periferní otok	35	3,5	Velmi časté
Únava	31	8,5	Velmi časté
Pyrexie	27	4,2	Velmi časté
Astenie	4,9	0,7	Časté
Zimnice	4,9	0	Časté
Edém	4,2	0,7	Časté
Vyšetření			
Hyperglykemie (ne nalačno)*	93,7	19,0	Velmi časté
Snížený absolutní počet lymfocytů*	73,2	45,8	Velmi časté
Snížený ANC*	58,5	26,8	Velmi časté
Zvýšená hladina celkového bilirubinu*	40,1	4,9	Velmi časté
Zvýšená hladina lipázy*	39,4	17,6	Velmi časté
Zvýšená hladina AST*	33,8	2,8	Velmi časté
Zvýšená hladina ALT*	33,1	3,5	Velmi časté
Zvýšená hladina amylázy*	20,4	7,0	Velmi časté
Prodloužení QT intervalu na EKG ¹	10,6	0,7	Velmi časté
Zvýšení tělesné hmotnosti	5,6	2,8	Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace			
Kontuze	6,3	0	Časté
Pády	4,2	0,7	Časté

* Frekvence byla stanovena na základě laboratorních hodnot.

¹Tyto nežádoucí účinky byly zahrnuty na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální poruchy

U pacientů s AML, ASM, SM-AHN a MCL byly pozorovány nauzea, zvracení a průjem. U pacientů s ASM, SM-AHN a MCL vedly tyto příhody k úpravě dávky nebo přerušení u 26 % pacientů a k trvalému ukončení u 4,2 % pacientů. Většina těchto příhod se objevila v prvních 6 měsících léčby a byly zvládnuty s pomocí podpůrných profylaktických léčivých přípravků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkování u člověka jsou velmi omezené. Jednotlivé dávky až do 600 mg byly dobře tolerovány. Byly pozorovány nežádoucí účinky jako je průjem, bolesti břicha a zvracení.

Není známo žádné specifické antidotum k midostaurinu. V případě předávkování musí být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a musí být zahájena odpovídající symptomatická a podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX10

Mechanismus účinku

Midostaurin inhibuje několik receptorů tyrosinkináz a to včetně FLT3 a KIT kinázy. Midostaurin inhibuje signalizaci FLT3 receptoru a indukuje zastavení buněčného cyklu a apoptózu leukemických buněk exprimujících FLT3 ITD nebo TKD mutantní receptory nebo zvýšeně exprimující FLT3 divoké typy receptorů. Údaje *in vitro* ukazují, že midostaurin inhibuje D816V mutantní KIT receptory při hladinách expozic dosahovaných u pacientů (průměrná dosažená expozice vyšší než IC_{50}). Údaje *in vitro* ukazují, že divoké typy KIT receptorů jsou v těchto koncentracích inhibovány v mnohem menším rozsahu (průměrná dosažená expozice nižší než IC_{50}). Midostaurin interferuje se signalizací zprostředkovanou aberantní KIT D816V a inhibuje proliferaci žírných buněk, jejich přežití a uvolňování histaminu.

Kromě toho midostaurin inhibuje několik dalších receptorových tyrosinkináz jako je PDGFR (receptor pro destičkový růstový faktor) nebo VEGFR2 (receptor typu 2 vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) a i enzym PKC (proteinkináza C) patřící do skupiny serin/threonin kináz. Midostaurin se váže na katalytické domény těchto kináz a inhibuje mitogenní signalizaci příslušných růstových faktorů v buňkách, což vede k zastavení růstu.

Midostaurin v kombinaci s chemoterapeutiky (cytarabin, doxorubicin, idarubicin a daunorubicin) vede k synergické inhibici růstu AML buněčných linií exprimujících FLT3-ITD receptory.

Farmakodynamické účinky

U myších modelů a u člověka byly identifikovány dva hlavní metabolity, tj. CGP62221 a CGP52421. V proliferčních testech s buňkami exprimujícími FLT3-ITD receptory je zřejmá podobná účinnost CGP62221 ve srovnání s mateřskou sloučeninou, zatímco CGP52421 byl přibližně 10krát méně účinný.

Srdeční elektrofyzilogie

Ve studii sledující QT intervaly u 192 zdravých subjektů užívajících dávku 75 mg dvakrát denně nebylo zjištěno klinicky významné prodloužení QT intervalu vlivem midostaurinu a CGP62221 metabolitu, ale trvání studie bylo příliš krátké na závěry týkající se prodloužení QTc intervalu dlouhodobě působícím metabolitem CGP52421. Proto v klinické studii fáze II zahrnující midostaurin a oba metabolity byla u 116 pacientů s ASM, SM-AHN nebo MCL dále zkoumána změna oproti výchozím hodnotám QTcF. Při mediánu hodnot koncentrací C_{min} dosažených při dávkování 100 mg dvakrát denně neprokázal midostaurin, CGP62221 ani CGP52421 žádné klinicky významné prodloužení QTcF, jelikož potřebná hodnota horní hranice nepřesáhla 10 ms (5,8, 2,4 a 4,0 ms). U pacientů s ASM, SM-AHN a MCL mělo 25,4 % pacientů alespoň jedno měření EKG s QTcF delším než 450 ms a 4,7 % delším než 480 ms.

Klinická účinnost a bezpečnost

AML

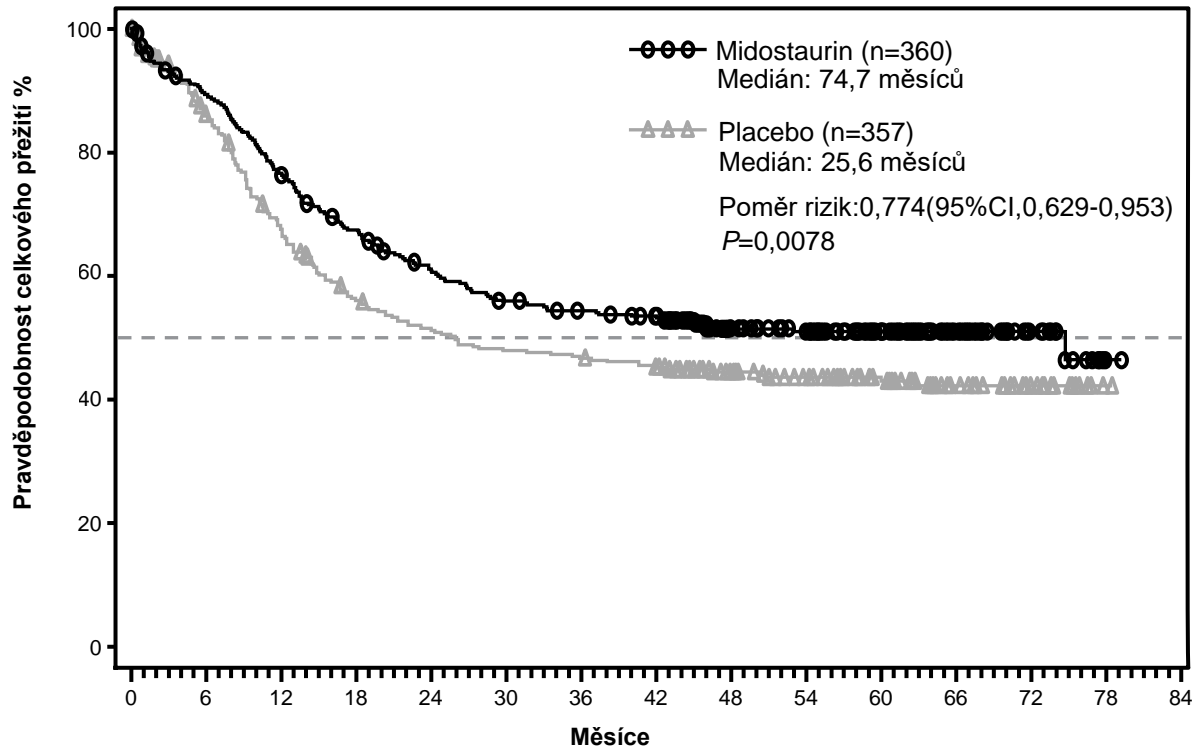
Účinnost a bezpečnost midostaurinu v kombinaci se standardní chemoterapií versus placebo a standardní chemoterapie a jako udržovací monoterapie byla hodnocena prostřednictvím randomizované, dvojitě zaslepené studie fáze III u 717 pacientů (ve věku 18 až 60 let). Na základě klinické studie byli pacienti s nově diagnostikovanou AML s mutací FLT3 randomizováni v poměru 1:1 do skupiny užívající midostaurin v dávce 50 mg dvakrát denně (n=360) a skupiny s placebem (n=357) podávanými postupně v kombinaci se standardní indukční léčbou obsahující daunorubicin (60 mg/m² denně ve dnech 1-3)/cytarabin (200 mg/m² denně ve dnech 1-7) a s konsolidační léčbou vysokou dávkou cytarabinu (3 g/m² každých 12 hodin ve dnech 1, 3 a 5), s následnou kontinuální léčbou midostaurinem popř. placebem v souladu s počátečním dávkováním po dobu až 12 cyklů (28 dní/cyklus). Do studie byli zařazeni pacienti s AML s různým typem cytogenetické abnormality, byli však vyloučeni pacienti s akutní promyelocytární leukémií (M3) nebo s AML související s léčbou. Pacienti byli rozděleni podle typu FLT3 mutace na TKD, ITD s poměrem mutovaných alel <0,7 a na ITD s poměrem mutovaných alel ≥0,7.

Demografické charakteristiky a počáteční charakteristiky onemocnění byly u obou skupin pacientů vyvážené. Medián věku pacientů byl 47 let (rozmezí 18 až 60 let), většina pacientů měla dle ECOG výkonnostní stav 0 nebo 1 (88,3 %) a většina pacientů měla nově diagnostikovanou AML (95 %). Z celkového počtu pacientů bylo 88,1 % bělochů. Většina pacientů (77,4 %) měla FLT3 mutaci na ITD, většina z nich (47,6 %) s nízkým poměrem mutovaných alel (<0,7) a 22,6 % pacientů mělo FLT3 mutaci na TKD. Mužů bylo 48 % v rameni s midostaurinem a 41 % v rameni s placebem.

U pacientů, kteří podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk (SCT), byla ukončena léčba před zahájením přípravy SCT. Celkový výskyt SCT byl 59,4 % (214/360) pacientů v rameni s midostaurinem a standardní chemoterapií oproti 55,2 % (197/357) v rameni s placebem a standardní chemoterapií. Všichni pacienti byli sledováni z hlediska celkové doby přežití.

Primárním cílovým parametrem této studie bylo celkové přežití (OS) hodnocené od data randomizace až do úmrtí z jakékoliv příčiny. Primární analýza byla provedena přibližně 3,5 roku po randomizaci posledního pacienta. Studie prokázala statisticky významné zlepšení OS s redukcí rizika úmrtí o 23 % v rameni s midostaurinem a standardní chemoterapií oproti rameni s placebem a standardní chemoterapií (viz tabulka 6 a obrázek 1).

Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (necenzorována pro SCT)



Počet pacientů v riziku

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

Klíčovým sekundárním cílovým parametrem bylo přežití bez příhody (EFS, event-free survival, EFS příhoda je definována jako nedosažení kompletní remise (CR) do 60 dnů od zahájení léčby dle protokolu, relaps nebo úmrtí z jakékoli příčiny). Hodnoty EFS ukazují statisticky významné zlepšení v případě midostaurinu v kombinaci se standardní chemoterapií oproti placebu se standardní chemoterapií; (poměr rizik: 0,78 [95% CI, 0,66 až 0,93] p = 0,0024) a medián EFS je 8,2 měsíců a 3,0 měsíce; viz tabulka 5.

Tabulka 5 Účinnost midostaurinu u AML

Parametr účinnosti	Midostaurin n=360	Placebo n=357	HR* (95% CI)	P- hodnota [‡]
Celkové přežití (OS)¹				
Medián OS v měsících (95% CI)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Odhad dle Kaplan-Meiera v 5 letech (95% CI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Přežití bez příhody (EFS)²				
Medián EFS v měsících s ohledem na dosažení kompletní remise do 60 dnů od zahájení léčby (95% CI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Medián EFS v měsících s ohledem na dosažení kompletní remise kdykoli během indukční fáze (95% CI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Přežití bez známek nemoci (DFS)				
Medián DFS v měsících (95% CI)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Kompletní remise (CR)				
do 60 dnů od zahájení léčby (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
během indukční fáze (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Kumulativní incidence recidivy (CIR)				
Medián (95% CI)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023

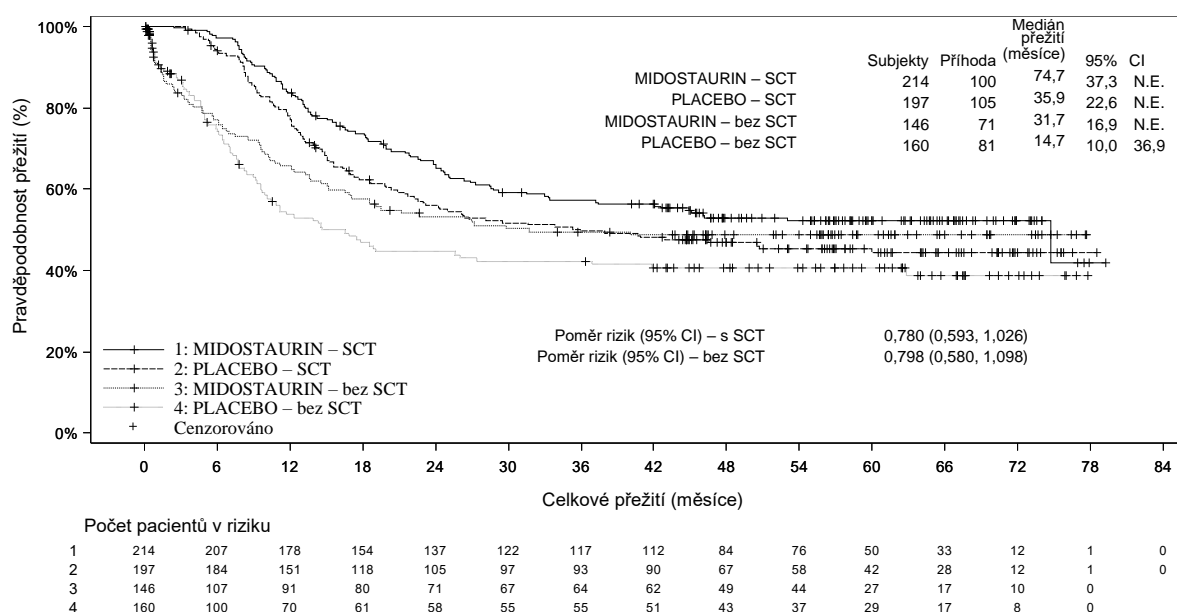
¹primární cílový parametr. ²klíčový sekundární cílový parametr; NE: nelze odhadnout
*Poměr rizik (HR) získaný pomocí stratifikovaného Coxova modelu na základě FLT3 randomizace.
[‡]Jednostranná p-hodnota vypočítaná ze stratifikovaného log-rank testu na základě FLT3 randomizace.
[§]Nevýznamné

Byl zaznamenán trend k dosažení CR do 60. dne v rameni s midostaurinem, který upřednostňuje použití midostaurinu (58,9 % vs. 53,5 %; p=0,073), a který pokračoval, pokud se vezme v úvahu dosažení všech CR během indukční fáze léčby (65,0 % vs. 58,0 %; p=0,027). Kumulativní výskyt recidivy během 12 měsíců byl u pacientů, kteří dosáhli kompletní remise v průběhu indukční fáze léčby, 26% v rameni s midostaurinem oproti 41% v rameni s placebem.

Citlivostní analýzy pro OS a EFS při cenzorování v době SCT také prokázaly klinicky významný prospěch léčby midostaurinem spolu se standardní chemoterapií oproti placebu.

Výsledky OS s SCT jsou znázorněny na obrázku 2. V případě EFS, s ohledem na dosažení kompletní remise do 60 dnů od zahájení léčby, byl HR 0,602 (95% CI: 0,372, 0,974) u pacientů s SCT a 0,827 (95% CI: 0,689, 0,993) u pacientů bez SCT, upřednostňující midostaurin.

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka celkového přežití AML dle provedení SCT



Na základě analýzy nebyly u žen v hodnocené podskupině pozorovány žádné zjevné přínosy týkající se OS, nicméně léčebný přínos byl u žen pozorován ve všech sekundárních cílových parametrech (viz tabulka 6).

Tabulka 6 Přehled OS, EFS, CR, DFS a CIR u AML na základě pohlaví

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

*Poměr koeficientů vypočtený jako (Neúplná remise po léčbě/Úplná remise po léčbě) / (Neúplná remise po placebo/Úplná remise po placebo)
HR= Poměr rizik; OR= Poměr šancí

Účinnost a bezpečnost u pacientů ve věku >60-70 let byly hodnoceny jako součást fáze II jednoramenné, zkoušejícím uspořádané studii midostaurinu v kombinaci s intenzivní indukcí, konsolidací zahrnující alogenní transplantaci kmenových krvetvorných buněk a udržovací monoterapií u AML pacientů s FLT3-ITD mutací. Na základě konečné analýzy byla hodnota EFS (primární cílový parametr) po 2 letech 34 % (95% CI: 27, 44) a medián OS byl 22,7 měsíců u pacientů starších 60 let (128 ze 440 pacientů).

ASM, SM-AHN a MCL

Účinnost midostaurinu u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL, souhrnně označovanými jako pokročilá systémová mastocytóza (SM), byla hodnocena ve dvou otevřených jednoramenných multicentrických klinických studiích (celkem 142 pacientů).

Pivovní klinickou studií byla multicentrická jednoramenná studie fáze II zahrnující 116 pacientů s pokročilou SM (klinická studie CPKC412D2201). Midostaurin byl podáván perorálně v dávce 100 mg dvakrát denně až do progresu onemocnění nebo netolerovatelné toxicity. Z celkového počtu 116 pacientů zařazených do studie bylo 89 pacientů považováno za vhodné z hlediska hodnocení odpovědi na léčbu a byli tak primární skupinou z pohledu účinnosti. Celkem 73 z těchto pacientů mělo ASM (57 pacientů s AHN) a 16 pacientů MCL (6 pacientů s AHN). Medián věku této skupiny pacientů, primárně určené ke zhodnocení účinnosti, byl 64 let, přičemž zhruba polovina pacientů byla ve věku ≥ 65 let. Přibližně jedna třetina těchto pacientů (36 %) již dříve podstoupila cytostatickou terapii ASM, SM-AHN nebo MCL. Na začátku studie mělo 65 % pacientů ze zmíněné primární skupiny pacientů >1 měřitelný C nález (trombocytopenie, hypoalbuminemie, anemie, zvýšená hladina celkového bilirubinu, anemie s transfuzní dependencí, ztráta tělesné hmotnosti, neutropenie, zvýšená hladina ALT nebo zvýšená hladina AST). KIT D816V mutace byla zjištěna u 82 % pacientů.

Primárním cílovým parametrem byl celkový výskyt odpovědi (ORR). Výskyt odpovědi byl hodnocen na základě modifikovaných kritérií podle Valenta a Chesona a odpovědi byly posuzovány správním výborem. Sekundární cílové parametry zahrnovaly délku trvání odpovědi, čas do dosažení odpovědi a celkové přežití. Odpovědi na léčbu midostaurinem jsou uvedeny v tabulce 7. Aktivita byla pozorována bez ohledu na počet předchozích terapií a přítomnost či nepřítomnost AHN. Potvrzené odpovědi byly pozorovány jak u pacientů s KIT D816V mutací (ORR = 63 %), tak i s divokým typem KIT receptoru D816V, nebo u pacientů s neznámým původem (ORR = 43,8 %). Avšak průměrná doba celkového přežití u pacientů s KIT D816V mutací byla delší, tj. 33,9 měsíců (95% CI: 20,7, 42) než u divokého typu KIT receptoru D816V nebo u pacientů s neznámým původem, tj. 10 měsíců (95% CI: 6,9, 17,4). U 46 % pacientů došlo k >50 % snížení infiltrace kostní dřeně a u 58 % pacientů došlo ke snížení hladin sérové tryptázy, přesahujícímu 50 %. Objem sleziny se u 68,9 % pacientů s alespoň 1 ponáborovým posouzením snížil o ≥ 10 % (26,7 % pacientů mělo pokles o ≥ 35 %, což koreluje s 50% palpačním zmenšením).

Medián trvání odpovědi byl 0,3 měsíce (rozmezí: 0,1 až 3,7 měsíce). Medián trvání následného sledování byl 43 měsíců.

Tabulka 7 Účinnost midostaurinu u ASM, SM-AHN a MCL: skupina pacientů primárně určená k posouzení účinnosti

	Celkem n=89	ASM n=16	SM-AHN n=57	MCL n=16
Primární cílový parametr				
Celková odpověď, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(95% CI)	(48,6; 69,8)	(47,6; 92,7)	(44,1; 70,9)	(24,7; 75,3)
Velká odpověď, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Částečná odpověď, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabilní onemocnění, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresivní onemocnění, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundární cílové parametry				
Medián délky trvání odpovědi, měsíce (95% CI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4; 22,8)	NR (3,6; NE)
Medián celkového přežití, měsíce (95% CI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NE)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NE)
Odhad v 5 letech dle Kaplan-Meiera (95% CI)	26,1 (14,6; 39,2)	34,8 (1,7; 76,2)	19,9 (8,6; 34,5)	33,7 (12,3; 56,8)
NE: Nelze odhadnout, NR: Nedosaženo				
U pacientů, kteří dostávali nestudijní protinádorovou léčbu, bylo onemocnění považováno za progresivní v době nové terapie.				

Ačkoli studie byla navržena tak, aby byla hodnocena pomocí upravených kritérií Valenta a Chesona jako *post-hoc* exploratorní analýza, byla účinnost hodnocena také na základě konsenzuálních kritérií Mezinárodní pracovní skupiny pro výzkum a léčbu myeloproliferativních novotvarů z roku 2013 Evropské skupiny pro mastocytózu (IWG-MRT-ECNM). Odpověď na přípravek Rydapt byla stanovena pomocí výpočetního algoritmu aplikovaného bez jakékoliv adjudikace. Ze 116 pacientů byl u 113 zjištěn C nález definovaný kritérii IWG (s výjimkou ascitu jako C nálezu). Všechny odpovědi byly zváženy a vyžadovaly potvrzení po 12 týdnech (viz tabulka 8).

Tabulka 8 Účinnost midostaurinu u ASM, SM-AHN a MCL dle konsenzuálních kritérií IWG-MRT-ECNM za použití algoritmického přístupu

	Všichni hodnocení pacienti n=113	ASM n=15	SM-AHN n=72	MCL n=21	Neznámý podtyp n=5
Celkový výskyt odpovědi na léčbu, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% CI)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Nejlepší celková odpověď, n (%)					
Úplná remise	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Částečná remise	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinické zlepšení	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Trvání odpovědi*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
Medián (95% CI)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Celkové přežití					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
Medián (95% CI)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (34,7; NE)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NE)	NE

*Doba pro potvrzení odpovědi: 12 týdnů

Analýza nezahrnuje ascites jako C nález.

U pacientů, kteří dostávali nestudijní protinádorovou léčbu, bylo onemocnění považováno za progresivní v době nové terapie.

Podpůrnou studií byla jednoramenná, multicentrická, otevřená klinická studie fáze II s 26 pacienty s ASM, SM-AHN a MCL (klinická studie CPKC412A2213). Midostaurin byl podáván perorálně v dávce 100 mg dvakrát denně v 28denních cyklech. K ukončení studijní léčby došlo při nedosažení velké odpovědi (MR) nebo částečné odpovědi (PR) na konci druhého cyklu. Dvacet (76,9 %) pacientů mělo ASM (17 [85 %] s AHN) a 6 pacientů (23,1 %) mělo MCL (2 [33,3 %] s AHN). Medián věku byl 64,5 roku, přičemž polovina pacientů byla ≥ 65 let. Na začátku studie mělo 88,5 % pacientů > 1 měřitelný C nález a 69,2 % pacientů již dříve dostávalo alespoň jednu protinádorovou terapii.

Primárním cílovým parametrem byl výskyt objektivní odpovědi hodnocený na základě kritérií podle Valenta během prvních dvou cyklů léčby. Devatenáct pacientů (73,1 %; 95% CI = [52,2, 88,4]) dosáhlo odpovědi v průběhu prvních dvou cyklů léčby (13 MR; 6 PR). Medián trvání následného sledování byl 73 měsíců, mediánu trvání odpovědi nebylo dosaženo. Medián celkového přežití byl 40,0 měsíců (pacienti byli sledováni z důvodu přežití po dobu jednoho roku po ukončení klinické studie).

Pediatrická populace

V klinické studii fáze II byl midostaurin podáván v kombinaci s chemoterapií u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s AML s mutací genu FLT3. Z celkově tří pacientů s AML s mutací genu FLT3 zařazených do studie došlo u dvou pacientů (ve věku 10 a 14 let) k toxicitě omezující dávku po druhém indukčním cyklu s midostaurinem (v dávce 30 mg/m² dvakrát denně) v kombinaci s chemoterapií (obsahující cytarabin 2 g/m²/den, 1. - 5. den; fludarabin 30 mg/m²/den, 1. - 5. den a idarubicin 12 mg/m²/den, ve dnech 2, 4 a 6). Oba pacienti vykazovali výrazně opožděné hematologické zotavení (tj. prodloužená trombocytopenie 4. stupně přetrvávající po dobu 44 dnů u prvního pacienta a 51 dnů u druhého pacienta a neutropenie 4. stupně přetrvávající po dobu 46 dnů u druhého pacienta). V prvním indukčním cyklu dostávali oba pacienti midostaurin v kombinaci s cytarabinem, etoposidem a idarubicinem.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rydapt u všech podskupin pediatrické populace v léčbě maligní formy mastocytózy a mastocytární leukemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Rydapt u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě akutní myeloidní leukemie (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Midostaurin je sloučeninou s dobrou absorpcí a špatnou rozpustností. Dva z jeho metabolitů vykazují farmakologickou aktivitu (CGP52421 a CGP62221). Byla pozorována časová závislost farmakokinetiky midostaurinu a jeho metabolitu CGP62221 po opakovaných dávkách, v prvním týdnu bylo pozorováno počáteční zvýšení, následně došlo k poklesu koncentrací až do dosažení rovnovážného stavu ve dni 28. Oproti tomu koncentrace metabolitu CGP52421 neklesala tak významně jako u midostaurinu a jeho metabolitu CGP62221.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost midostaurinu po perorálním podání není známa.

Midostaurin je u člověka po perorálním podání rychle absorbován s T_{max} celkové radioaktivity dosažené během 1 až 3 hodin po podání dávky. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že absorpce u pacientů byla nižší než úměrná dávce při dávkách > 50 mg dvakrát denně.

U zdravých jedinců se po podání jedné 50mg dávky midostaurinu s jídlem biologická dostupnost midostaurinu (AUC) zvýšila na 20800 ng*h/ml a C_{max} se snížila na 963 ng/ml (viz bod 4.5). Podobný trend byl pozorován u CGP52421 a CGP62221, kdy se AUC zvýšila na 19000 a 29200 ng*h/ml a koncentrace C_{max} se snížila na 172 a 455 ng/ml v uvedeném pořadí. Čas potřebný pro dosažení maximální koncentrace se s jídlem s vysokým obsahem tuku také prodloužil. Doba T_{max} se prodloužila jak v případě midostaurinu, kdy medián T_{max} byl 3 hodiny, tak i v případě CGP52421 a CGP62221 s T_{max} 6 a 7 hodin v uvedeném pořadí.

Účinnost a bezpečnost přípravku Rydapt byla v klinických studiích zkoumána po podání s lehkým jídlem. Po perorálním podání jednorázové dávky 100 mg midostaurinu po jídle u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL byly v případě midostaurinu hodnoty AUC_{inf} , C_{max} a T_{max} 49600 ng*h/ml, 2940 ng/ml a 3 hodiny v uvedeném pořadí. U CGP52421 byly hodnoty AUC_{0-12h} a C_{max} 2770 ng*h/ml a 299 ng/ml v tomto pořadí. AUC_{0-12h} a C_{max} v případě CGP62221 byly 8700 ng*h/ml a 931 ng/ml v uvedeném pořadí. Po opakovaných 100mg perorálních dávkách midostaurinu dvakrát denně byla $C_{min, ss}$ plazmatického midostaurinu u AML a ASM, SM-AHN, MCL pacientů 919 a 1060 ng/ml v uvedeném pořadí. V případě AML a ASM, SM-AHN a MCL populace bylo $C_{min, ss}$ pro CGP62221 1610 ng/ml a 2020 ng/ml v uvedeném pořadí. V případě AML a ASM, SM-AHN a MCL populace bylo $C_{min, ss}$ pro CGP52421 8630 ng/ml a 2860 ng/ml v uvedeném pořadí.

Distribuce

Midostaurin má tkáňovou distribuci vyjádřenou geometrickým průměrem 95,2 l (Vz/F). Midostaurin je spolu s metabolity distribuován spíše prostřednictvím plazmy než erytrocyty. Údaje *in vitro* ukázaly, že se midostaurin z více než 98 % váže na proteiny v lidské plazmě, jako je albumin, α 1-kyselé glykoprotein (AGP) a lipoprotein.

Biotransformace

Midostaurin je metabolizován CYP3A4 převážně oxidativními cestami. Midostaurin a jeho dva hlavní metabolity CGP62221 (výsledek O-demetylace) a CGP52421 (výsledek hydroxylace), jako hlavní složky plazmy, představují 27,7 \pm 2,7 % a 38,0 \pm 6,6 % celkové lékové expozice v plazmě 96 hodin po podání jedné 50mg dávky midostaurinu.

Eliminace

Medián poločasů eliminace midostaurinu a jeho metabolitů CGP62221 a CGP52421 z plazmy jsou přibližně 20,9, 32,3 a 471 hodin. Průměrná hodnota clearance v krevní plazmě (Cl/F) byla u zdravých jedinců 2,4 - 3,1 l/hod. Na základě populačních farmakokinetických modelů byly stanoveny hodnoty clearance midostaurinu v rovnovážném stavu na 5,9 l/h u pacientů s AML a 4,4 l/h u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL. Z výsledků studie hmotnostní rovnováhy vyplynulo, že hlavní cestou vylučování je vylučování stolicí (78 % dávky) a to většinou ve formě metabolitů (73 % dávky), zatímco nezměněná forma midostaurinu představuje pouze 3 % dávky. Vylučování močí představuje pouze 4 % dávky.

Linearita/nelinearita

Obecně platí, že midostaurin a jeho metabolity nevykazovaly žádnou významnou odchylku od dávkové proporcionality po jedné dávce v rozmezí od 25 mg do 100 mg. Nicméně bylo zjištěno menší než dávkové úměrné zvýšení expozice po opakovaných dávkách v rozmezí 50 mg až 225 mg denně.

Po podání opakovaných perorálních dávek midostaurin vykazoval časově závislou farmakokinetiku s počátečním zvýšením plazmatických koncentrací během prvního týdne (vrchol C_{min}), s následným poklesem na ustálenou hladinu po 28 dnech (2,5násobné snížení). Přesný mechanismus klesající koncentrace midostaurinu není zcela jasný, důvodem jsou pravděpodobně autoindukční vlastnosti midostaurinu a jeho dvou aktivních metabolitů CGP52421 a CGP62221 na CYP3A4. Podobný trend vykazovala i farmakokinetika metabolitu CGP62221. Po jednom měsíci léčby došlo u CGP52421, v porovnání s midostaurinem, až k 2,5násobnému zvýšení koncentrace v případě ASM, SM-AHN a MCL a až k 9násobnému nárůstu u AML.

In vitro hodnocení potenciálu pro vznik lékové interakce

Na základě údajů *in vitro* midostaurin a jeho dva hlavní metabolity CGP52421 a CGP62221 jsou považovány za inhibitory CYP1A2 a CYP2E1 a induktory CYP2B6 (indukce zprostředkovaná CAR) a CYP1A2 (indukce zprostředkovaná AhR).

Experimenty *in vitro* prokázaly, že midostaurin, CGP52421 a CGP62221 mohou potenciálně inhibovat BCRP a BSEP. Simulace využívající fyziologicky založené farmakokinetické (PBPK) modely naznačují, že midostaurin podávaný v dávce 50 mg nebo 100 mg dvakrát denně v ustáleném stavu pravděpodobně nezpůsobí klinicky relevantní inhibici OATP1B.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl zjištěn žádný významný vliv věku u pacientů ve věku 65 až 85 let na farmakokinetiku midostaurinu a jeho dvou aktivních metabolitů. U dospělých pacientů s ASM, SM-AHN a MCL nebo s AML není na základě věku nutná žádná úprava dávkování midostaurinu.

Paediatrická populace

Přípravek Rydapt se nedoporučuje podávat dětem a dospívajícím (viz bod 4.2). Na základě populačního farmakokinetického modelu byla v monoterapeutické klinické studii fáze I s eskalací dávky u 22 pediatrikálních pacientů (12 pacientů ve věku 0 až 2 roky a 10 pacientů ve věku 10 až 17 let), s AML nebo MLL+ALL, hodnocena farmakokinetika midostaurinu. Farmakokinetika midostaurinu byla nižší než v případě jednorázového a opakovaného podání dávek 30 mg/m² a 60 mg/m². Vzhledem k omezenému množství farmakokinetických údajů u pediatrikálních pacientů nelze provést srovnání s farmakokinetikou midostaurinu u dospělých pacientů.

Pohlaví

Na základě populačních farmakokinetických modelových analýz, týkajících se vlivu pohlaví na clearance midostaurinu a jeho dvou hlavních metabolitů, nebyl zjištěn žádný statisticky významný nález a předpokládané změny v expozici (< 20 %) nebyly považovány za klinicky významné. Na základě pohlaví není nutná žádná úprava dávkování midostaurinu.

Rasa/etnický původ

Neexistují žádné rozdíly ve farmakokinetickém profilu bělochů a černochů. Na základě klinické studie fáze I u zdravých japonských dobrovolníků bylo zjištěno, že farmakokinetický profil midostaurinu a jeho metabolitů (CGP62221 a CGP52421) je podobný ve srovnání s hodnotami pozorovanými u jiných farmakokinetických studií prováděných u bělochů a černochů. Na základě etnického původu není nutná žádná úprava dávkování midostaurinu.

Porucha funkce jater

Ve specializované klinické studii byla hodnocena systémová expozice midostaurinu po perorálním podání 50mg dávky dvakrát denně po dobu 6 dnů a jednorázová dávka 50 mg ve dni 7 u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída A nebo B) a po podání jednorázové dávky 50 mg u subjektů s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh třída C) ve srovnání s kontrolními subjekty s normální funkcí jater. U všech hodnocených skupin bylo dosaženo maximální koncentrace midostaurinu 2 až 3 hodiny po jednorázovém nebo opakovaném podání dávky. Ve dni 1 byly u zdravých subjektů hodnoty AUC₀₋₁₂ a C_{max} 8130 ng*h/ml a 1206 ng/ml. Hodnota AUC₀₋₁₂ se snížila o 39 % a 36 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v uvedeném pořadí. Ve dni 7 byla u zdravých subjektů hodnota AUC_{trough} (expozice plochy pod křivkou ve dni 1 až 7) 5410 ng*h/ml, hodnota se snížila o 35 % a 20 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater v uvedeném pořadí. AUC_{tau} se snížila o 28 % a 20 % ve dni 7.

Pacienti s těžkou poruchou funkce jater měli nižší geometrický průměr C_{max} a AUC_{inf} midostaurinu ve srovnání s kontrolní skupinou (C_{max} : 1360 ng/ml, AUC_{inf} : 30100 ng.h/ml). C_{max} a AUC_{inf} midostaurinu se snížily v průměru o 78 % a 59 % u subjektů s těžkou poruchou funkce jater.

Na základě populačních farmakokinetických modelů byly nakonec analyzovány výsledky dlouhodobých studií u pacientů. U pacientů s ASM, SM-AHN, MCL a u pacientů s AML s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater nebyl zjištěn žádný významný dopad na poruchu funkce jater.

Celkově nebylo zjištěno žádné zvýšení plazmatické expozice (AUC) midostaurinu a jeho metabolitů (CGP62221 a CGP5242) u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater oproti subjektům s normální funkcí jater. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Expozice midostaurinu a jeho aktivnímu metabolitu CGP62221 je podstatně nižší u pacientů s těžkou poruchou funkce jater než u pacientů s normální funkcí jater (viz bod 4.2). Neexistují však dostatečné údaje o účinnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, které by naznačovaly nutnost úpravy dávky.

Porucha funkce ledvin

Minoritní formou vylučování midostaurinu je renální eliminace. Nebyla provedena žádná klinická studie s midostaurinem týkající se poruchy funkce ledvin. Pouze proběhla analýza na základě populačního farmakokinetického modelu s použitím údajů z klinických studií u pacientů s AML (n=180) a s ASM, SM-AHN a MCL (n=141). Z celkového počtu 321 pacientů vykazovalo 177 pacientů preexistující lehkou (n=113), středně těžkou (n=60) nebo těžkou (n=4) poruchu funkce ledvin (15 ml/min \leq clearance kreatininu [CrCl] <90 ml/min). Na počátku vykazovalo 144 pacientů normální funkci ledvin (CrCl >90 ml/min). Na základě populačního farmakokinetického modelu nebyla clearance midostaurinu významně ovlivněna poruchou funkce ledvin, a proto u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k toxicitě limitující dávku nebylo možné dosáhnout terapeutické hladiny klinické expozice u zvířat. Všechny níže popsané nálezy u zvířat byly pozorovány při expozici midostaurinem signifikantně nižší než je terapeutická hladina.

Farmakologická studie bezpečnosti a toxicity po jednorázovém/opakovaném podávání

Z farmakologických studií bezpečnosti vyplývá, že není pravděpodobná souvislost mezi midostaurinem a ovlivněním vitálních funkcí centrálního nervového systému. Až do hranice rozpustnosti 12 μ m midostaurin *in vitro* neinhiboval aktivitu hERG kanálu. Jeho dva hlavní metabolity GGP52421 a CGP62221 (také testovány na hranici rozpustnosti) hERG kanál inhibovaly se středně silnými bezpečnostními rezervami. V klinických studiích s opakovanými dávkami u psů bylo u jednotlivých zvířat pozorováno snížení srdeční frekvence, prodloužení P-Q intervalu a sporadicky se vyskytující atrioventrikulární blokády.

V klinických studiích s opakovanými dávkami byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt (zvracení u psů a opic, průjem a změny na sliznici), varlata (snížená spermatogeneze), kostní dřev (hypocelularita) a lymfatické orgány (vyčerpání/atrofie). Účinek na kostní dřev a lymfatické orgány byl doprovázen hematologickými změnami projevujícími se sníženým počtem leukocytů, lymfocytů a parametrů erytrocytů. V dlouhodobých studiích trvajících \geq 3 měsíce byla pozorována konzistentně u potkanů, psů a opic zvýšená hodnota jaterních enzymů (ALT a AST) bez histopatologických korelátů.

Reprodukční toxicita

V klinické studii zkoumající fertilitu potkanů byla pozorována spojitost midostaurinu se sníženou fertilitou, testikulární degenerací a atrofií, sníženou pohyblivostí spermií, oligo- a aspermií, zvýšenou resorpcí, sníženou frekvencí zabřeznutí a sníženým počtem živých embryí.

V klinických studiích embryofetálního vývoje u potkanů a u králíků byl pozorován zvýšený počet pozdních resorpcí, snížená hmotnost plodů a snížená osifikace kostí.

V klinické studii zaměřující se na prenatální a postnatální vývoj byla u samic pozorována porucha děložních kontrakcí, snížená velikost vrhu a dále nižší tělesná hmotnost mláďat, urychlení úplného otevírání očí a opoždění vývoje úlekové reakce na akustický podnět.

Studie na juvenilních zvířatech

V klinické studii zkoumající toxicitu u mladých potkanů byl podáván midostaurin od 7. do 70. dne po porodu. Byla pozorována snížená tělesná hmotnost, krvácení a smíšená buněčná plicní infiltrace a erytrocytóza/erytrofagocytóza v mezenterických lymfatických uzlinách. Nebyly zjištěny žádné účinky na tělesný vývoj ani na smyslové nebo behaviorální funkce. Index porodu, index fertility a míra početí se snížily při dávce 0,5 a 15 mg/kg/den, ke snížení však nedošlo při dávce 2 mg/kg/den.

Genotoxicita

V klinických studiích genotoxicity *in vitro* a *in vivo*, zahrnující relevantní cílové parametry genotoxicity, nebyl prokázán žádný mutagenní ani klastogenní účinek. Nebyla provedena žádná studie týkající se kancerogenity.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Studie ERA ukázaly, že midostaurin má potenciál být perzistentní, bioakumulativní a toxický pro životní prostředí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Glyceromakrogol-hydroxystearát
Makrogol
Bezvodý ethanol
Čištěný kukuřičný olej
Tokoferol-alfa

Tobolka

Želatina
Glycerol 85%
Oxid titaničitý (E 171)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Červený oxid železitý (E 172)
Čištěná voda

Inkoust potisku

Karmín (E 120)
Hypromelóza
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC/Al blistry. Blistr obsahuje 4 měkké tobolky.

Balení obsahují 56 (2 balení po 28) nebo 112 (4 balení po 28) měkkých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1218/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. září 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 30. května 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): Za účelem zjištění účinnosti u starších pacientů má držitel rozhodnutí o registraci provést a předložit výsledky studie A2408 hodnotící účinnost a bezpečnost midostaurinu v kombinaci se standardní chemoterapií během indukce a konsolidace, následované 12 měsíci monoterapie midostaurinem u dospělých pacientů (ve věku ≥ 18 let) s nově diagnostikovanou AML s mutací genu FLT3.	Finální zpráva o klinické studii (CSR): prosinec 2022

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ OBAL

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rydapt 25 mg měkké tobolky
midostaurinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje midostaurinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát a bezvodý ethanol. Pro více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka

56 (2 balení po 28) tobolek
112 (4 balení po 28) tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1218/001	112 (4 balení po 28) tobolek
EU/1/17/1218/002	56 (2 balení po 28) tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rydapt 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rydapt 25 mg měkké tobolky
midostaurinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna měkká tobolka obsahuje midostaurinum 25 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát a bezvodý ethanol. Pro více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka

28 tobolek: Neprodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1218/001	112 (4 balení po 28) tobolek
EU/1/17/1218/002	56 (2 balení po 28) tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rydapt 25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rydapt 25 mg tobolky
midostaurinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Rydapt 25 mg měkké tobolky midostaurinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rydapt a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rydapt užívat
3. Jak se přípravek Rydapt užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rydapt uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rydapt a k čemu se používá

Co je přípravek Rydapt

Přípravek Rydapt obsahuje léčivou látku midostaurin, patřící do skupiny látek zvaných inhibitory proteinkináz.

K čemu se přípravek Rydapt používá

Přípravek Rydapt se používá k léčbě akutní myeloidní leukemie (AML) u dospělých, kteří mají defekt genu nazývaného FLT3. Akutní myeloidní leukemie je druh rakoviny určitého typu bílých krvinek (tzv. myeloidní buňky), kdy tělo produkuje příliš mnoho abnormálních typů těchto buněk.

Přípravek Rydapt se také používá u dospělých k léčbě agresivní systémové mastocytózy (ASM), systémové mastocytózy spojené s dalším nádorovým onemocněním krve (SM-AHN) nebo mastocytární leukemie (MCL). Jedná se o poruchy, při kterých tělo produkuje příliš mnoho mastocytů (žírných buněk), což je typ bílých krvinek. Příznaky se projeví při nahromadění příliš velkého počtu mastocytů v orgánech, jako jsou játra, kostní dřeň nebo slezina, a dochází k uvolnění látky zvané histamin do krve.

Jak přípravek Rydapt působí

Midostaurin cíleně blokuje účinek některých enzymů (kináz) v abnormálních buňkách a tím zastavuje jejich dělení a růst.

Přípravek Rydapt se na začátku léčby AML užívá vždy spolu s chemoterapií (přípravky k léčbě rakoviny).

Jestliže máte jakékoli dotazy týkající se působení přípravku Rydapt nebo důvodu, proč Vám byl předepsán, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rydapt užívat

Řiďte se pokyny svého lékaře, které se někdy mohou lišit od obecných informací v této příbalové informaci.

Neužívejte přípravek Rydapt

- jestliže jste alergický(á) na midostaurin nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.
- pokud již užíváte některý z následujících léků:
 - přípravky užívané k léčbě tuberkulózy, jako je rifampicin;
 - přípravky užívané k léčbě epilepsie, jako je karbamazepin nebo fenytoin;
 - enzalutamid, přípravek užívaný k léčbě rakoviny prostaty;
 - třezalka tečkovaná (také známá jako *Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese.

Během léčby přípravkem Rydapt se musíte těmto lékům vyhnout. Sdělte svému lékaři, pokud Vám bylo řečeno, že musíte začít užívat některý z těchto léků během léčby přípravkem Rydapt.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Rydapt se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou:

- jestliže máte nějaké infekční onemocnění.
- jestliže máte srdeční potíže.
- jestliže trpíte onemocněním plic nebo máte problémy s dýcháním.
- jestliže máte problémy s ledvinami.

Během léčby přípravkem Rydapt okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků:

- pokud máte horečku, bolest v krku nebo vředy v ústech, protože to může znamenat, že máte snížený počet bílých krvinek.
- pokud máte nové nebo zhoršené příznaky, jako je horečka, suchý nebo vlhký kašel, bolest na hrudi, potíže s dýcháním nebo dušnost, protože to mohou být příznaky onemocnění plic.
- pokud máte bolest či nepříjemný pocit na hrudi, točí se Vám hlava, máte mdloby, závratě, modré zbarvení rtů, rukou nebo nohou, dušnost či otoky dolních končetin (edém) nebo kůže, protože to mohou být příznaky srdečních potíží.

Lékař Vám může upravit, dočasně zastavit nebo zcela ukončit léčbu přípravkem Rydapt.

Sledování během léčby přípravkem Rydapt

Během léčby přípravkem Rydapt Vám bude lékař provádět pravidelné krevní testy, aby zkontroloval množství krvinek (bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček) a hladiny elektrolytů (jako je vápník, draslík, hořčík) v těle. Pravidelně Vám budou kontrolovány také funkce srdce a plic.

Děti a dospívající

Přípravek Rydapt není určen pro použití u dětí a dospívajících do 18 let, kteří současně dostávají jinou chemoterapii, protože by mohl způsobit závažné snížení počtu určitých typů krvinek.

Další léčivé přípravky a přípravek Rydapt

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je to kvůli tomu, že přípravek Rydapt může ovlivňovat účinek jiných léků. Některé další léky mohou také ovlivňovat účinek přípravku Rydapt.

Během léčby přípravkem Rydapt se musíte vyhnout následujícím lékům:

- přípravky užívané k léčbě tuberkulózy (jako je rifampicin);
- přípravky užívané k léčbě epilepsie (jako je karbamazepin nebo fenytoin);
- enzalutamid, přípravek k léčbě rakoviny prostaty;
- třezalka tečkovaná (také známá jako *Hypericum perforatum*), což je rostlinný přípravek užívaný k léčbě deprese.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud užíváte některý z následujících léků:

- některé přípravky užívané k léčbě infekcí, jako je ketokonazol nebo klarithromycin;
- některé přípravky užívané k léčbě HIV, jako je ritonavir nebo efavirenz;
- některé přípravky užívané k léčbě deprese, jako je nefazodon nebo bupropion;
- některé přípravky užívané ke kontrole hladin lipidů (tuků) v krvi, jako je atorvastatin nebo rosuvastatin;
- tizanidin, přípravek užívaný k uvolnění svalů;
- chlorzoxazon, přípravek užívaný k léčbě nepříjemných pocitů způsobených svalovými křečemi.

Pokud užíváte jakýkoli z těchto přípravků, může Vám lékař během léčby přípravkem Rydapt předepsat jiný.

Během léčby přípravkem Rydapt byste také měl(a) informovat svého lékaře, pokud Vám byl předepsán další lék, který jste dříve neužíval(a).

Porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud si nejste jistý(á), zda je některý z léků, které užíváte, uveden v seznamu výše.

Těhotenství a kojení

Přípravek Rydapt může poškodit nenarozené dítě a jeho užívání se během těhotenství nedoporučuje. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, porad'te se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Přípravek Rydapt může poškodit Vaše dítě. Během léčby a nejméně 4 měsíce po ukončení léčby přípravkem Rydapt nekojte.

Antikoncepce u žen

Pokud během léčby otěhotníte, přípravek Rydapt může poškodit Vaše dítě. Lékař Vás požádá o provedení těhotenského testu před zahájením léčby přípravkem Rydapt k ověření, že nejste těhotná. Během léčby a ještě po dobu nejméně 4 měsíců po ukončení léčby přípravkem Rydapt musíte používat účinný způsob antikoncepce. Lékař s Vámi probere nejlepší metodu antikoncepce.

Pokud otěhotníte nebo se domníváte, že můžete být těhotná, okamžitě informujte svého lékaře.

Plodnost

Přípravek Rydapt může snížit plodnost mužů i žen. Před zahájením léčby se porad'te se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Buďte opatrný(á), pokud řídíte nebo obsluhujete stroje, protože během léčby přípravkem Rydapt můžete mít závratě a točit se Vám hlava.

Přípravek Rydapt obsahuje bezvodý ethanol (alkohol)

Tento léčivý přípravek obsahuje 666 mg alkoholu (ethanolu) v jedné 200mg dávce (maximální denní dávka), což odpovídá 14 objemovým procentům bezvodého ethanolu. Množství alkoholu v tomto přípravku v dávce 200 mg odpovídá 17 ml piva nebo 7 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky. Alkohol může být škodlivý, pokud máte problémy s alkoholem, máte epilepsii nebo jaterní onemocnění, nebo pokud jste těhotná nebo kojíte.

Přípravek Rydapt obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát (ricinový olej)

Tento léčivý přípravek obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát, který může vyvolat podráždění žaludku a průjem.

3. Jak se přípravek Rydapt užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nepřekračujte dávku, kterou Vám předepsal lékař.

Kolik přípravku Rydapt užívat

Lékař Vám řekne, kolik tobolek máte užívat.

- *Pacienti s AML*
Obvyklá denní dávka přípravku je 50 mg (2 tobolky) dvakrát denně.
- *Pacienti s ASM, SM-AHN nebo MCL*
Obvyklá denní dávka přípravku je 100 mg (4 tobolky) dvakrát denně.

V závislosti na tom, jak budete na léčbu přípravkem Rydapt reagovat, může lékař dávku snížit nebo léčbu dočasně přerušit.

Užívání tohoto léku

- Užívejte přípravek Rydapt každý den ve stejnou dobu, to Vám pomůže lépe si zapamatovat, kdy máte přípravek užívat.
- Užívejte přípravek Rydapt dvakrát denně přibližně v 12hodinovém odstupu (např. při snídani a při večeři).
- Užívejte přípravek Rydapt s jídlem.
- Polykejte tobolky celé, zapijte je sklenicí vody. Tobolky neotvírejte, nedrťte ani nežvýkejte, aby bylo zajištěno správné dávkování a vyhnul(a) jste se nepříjemné chuti obsahu tobolky.
- U pacientů s AML se přípravek Rydapt užívá s dalšími chemoterapeutiky. Je velice důležité, abyste se řídil(a) se pokyny svého lékaře.
- Pokud po spolknutí tobolek zvracíte, neužívejte žádné další tobolky až do další naplánované dávky.

Jak dlouho užívat přípravek Rydapt

- Pokračujte v užívání přípravku Rydapt tak dlouho, jak Vám doporučí lékař. Lékař bude pravidelně sledovat Váš zdravotní stav, aby zjistil, zda má léčba požadovaný účinek.
- U pacientů s AML: po ukončení užívání přípravku Rydapt s chemoterapeutiky budete přípravek Rydapt užívat ještě dalších 12 měsíců.
- U pacientů s ASM, SM-AHN nebo MCL jde o dlouhodobou léčbu trvající měsíce, případně i roky.

Pokud máte otázky ohledně délky užívání přípravku Rydapt, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Rydapt, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), nebo pokud někdo jiný užije Váš přípravek, poraďte se s lékařem nebo okamžitě jděte do nemocnice a vezměte si s sebou balení přípravku, protože můžete potřebovat lékařské ošetření.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rydapt

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Rydapt, neužívejte zmeškanou dávku a pokračujte v užívání další dávkou v obvyklý čas. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Vyčkejte do další naplánované dávky.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Rydapt

Ukončení léčby přípravkem Rydapt může způsobit zhoršení onemocnění. Neukončujte léčbu, pokud Vám to lékař neřekne.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Přestaňte užívat přípravek Rydapt a okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující obtíže, protože může jít o známky alergické reakce:

- potíže s dýcháním nebo polykáním
- závrať
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vystouplými pupeny

Některé nežádoucí účinky u pacientů s AML mohou být závažné

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete některého z těchto nežádoucích účinků:

- slabost, spontánní krvácení nebo tvorba modřin, časté infekce s příznaky jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (příznaky nízkého počtu krevních destiček).
- horečka, kašel s nebo bez vykašlávání, bolest na hrudi, obtížné dýchání nebo dušnost (příznaky neinfekčního intersticiálního onemocnění plic nebo zánětu plic).
- silná dušnost, namáhavé a neobvykle zrychlené dýchání, závratě, točení hlavy, zmatenost a extrémní únava (příznaky syndromu akutního respiračního selhání).
- infekce, horečka, nízký krevní tlak, snížená frekvence močení, zrychlený tep, zrychlené dýchání (příznaky sepse nebo neutropenické sepse).

Další možné nežádoucí účinky u pacientů s AML

Další nežádoucí účinky zahrnují ty, které jsou uvedeny níže. Pokud se některý z níže uvedených nežádoucích účinků projeví v závažné míře, informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Většinou jsou nežádoucí účinky lehké až středně těžké a obvykle vymizí po několika týdnech léčby.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- infekce v místě katétru
- červené nebo nachové, ploché, kulaté skvrny pod kůží velikosti špendlíkové hlavičky (petechie)
- problémy s usínáním (nespavost)
- bolest hlavy
- obtížné dýchání nebo dušnost
- neobvyklé výsledky na elektrokardiogramu, které mohou lékaři naznačovat, že máte poruchu elektrické aktivity srdce známou jako prodloužení QT intervalu
- závratě, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- krvácení z nosu
- bolest v krku (bolest hrtanu)
- zánět v dutině ústní (stomatitida)
- pocit na zvracení, zvracení
- bolest v nadbřišku
- hemoroidy
- nadměrné pocení
- kožní vyrážka s olupováním kůže (exfoliativní dermatitida)
- bolest zad
- bolest kloubů (artralgie)
- horečka
- žízeň, zvýšené močení, tmavá moč, suchá zarudlá kůže (známky vysoké hladiny cukru v krvi zvané hyperglykemie)
- svalová slabost, ospalost, zmatenost, epileptické záchvaty (křeče), porucha vědomí (známky vysoké hladiny sodíku v krvi zvané hypernatremie)
- svalová slabost, svalové křeče, abnormální srdeční rytmus (známky nízké hladiny draslíku v krvi zvané hypokalemie)
- modřiny a krvácení (porucha krevní srážlivosti)
- výsledky krevních testů odchylující se od normy, které mohou lékaři naznačit, jak určité části Vašeho těla fungují: vysoké hladiny alaninaminotransferáz (ALT) a/nebo aspartátaminotransferáz (AST) (naznačující možné ovlivnění funkce jater)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- infekce horních cest dýchacích
- pocit na zvracení, zvracení, zácpa, bolest břicha, časté močení, žízeň, svalová slabost a záškuby (známky vysoké hladiny vápníku v krvi zvané hyperkalcemie)
- mdloby
- mimovolní třes těla
- bolest hlavy, závratě (vysoký krevní tlak)
- zrychlená srdeční činnost (sinusová tachykardie)
- nahromadění tekutiny v okolí srdce, které může v těžkých případech snížit schopnost srdce pohánět krev do krevního oběhu (perikardiální výpotek)
- nahromadění tekutiny v prostoru mezi plícemi a hrudní stěnou, které v těžkých případech může způsobit dušnost (pleurální výpotek)
- bolest v krku a rýma
- otok očních víček
- nepříjemný pocit v oblasti konečníku
- bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, zácpa (břišní diskomfort)
- suchá kůže
- bolest očí, rozmazané vidění, citlivost na světlo (zánět rohovky)
- bolest šíje
- bolest kostí
- bolest končetin
- zvýšení tělesné hmotnosti
- tvorba krevní sraženiny v katétru
- výsledky krevních testů odchylovající se od normy, které mohou lékaři naznačit, jak určité části Vašeho těla fungují: vysoká hladina kyseliny močové

Některé nežádoucí účinky u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL mohou být závažné.

Okamžitě informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud si všimnete některého z těchto nežádoucích účinků:

- slabost, spontánní (samovolné) krvácení nebo tvorba modřin, časté infekce s příznaky, jako je horečka, zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech (známky nízkého počtu krevních destiček).
- horečka, kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při dýchání (známka zápalu plic, pneumonie).
- horečka, kašel s vykašláváním nebo bez vykašlávání, bolest na hrudi, obtížné dýchání nebo dušnost (známky neinfekčního intersticiálního onemocnění plic nebo pneumonitidy).
- infekce, horečka, závratě, točení hlavy, snížená frekvence močení, zrychlený tep, zrychlené dýchání (známky sepse nebo neutropenické sepse).
- zvracení krve, černá nebo krvavá stolice (známka krvácení do trávicího traktu).

Další možné nežádoucí účinky u pacientů s ASM, SM-AHN a MCL

Další nežádoucí účinky zahrnují ty, které jsou uvedeny níže. Pokud se některý z níže uvedených nežádoucích účinků projeví v závažné míře, informujte svého lékaře nebo lékárníka.

Většinou jsou nežádoucí účinky lehké až středně těžké a obvykle vymizí po několika týdnech léčby.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů)

- infekce močových cest
- infekce horních cest dýchacích
- bolest hlavy
- závratě
- obtížné dýchání nebo dušnost
- kašel
- nahromadění tekutiny v prostoru mezi plícemi a hrudní stěnou, které v těžkých případech může způsobit dušnost (pleurální výpotek)
- neobvyklé výsledky na elektrokardiogramu, které mohou lékaři naznačovat, že máte poruchu elektrické aktivity srdce známou jako prodloužení QT intervalu
- krvácení z nosu
- pocit na zvracení, zvracení
- průjem
- zácpa
- otok dolních končetin (lýtka, kotníky)
- pocit velké únavy
- horečka
- žízeň, zvýšené močení, tmavá moč, suchá zarudlá kůže (známky vysoké hladiny cukru v krvi zvané hyperglykemie)
- žlutá barva kůže a očí (známka vysoké hladiny bilirubinu v krvi)
- výsledky krevních testů odchylující se od normy, které ukazují na možné problémy se slinivkou břišní (vysoké hladiny lipázy nebo amylázy) a játry (vysoké hladiny alaninaminotransferázy (ALT) nebo aspartátaminotransferázy (AST))

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů)

- mimovolní třes těla
- kašel s vykašláváním hlenu, bolest na hrudi, horečka (zánět průdušek)
- opary v ústech v důsledku virové infekce (orální herpetická infekce)
- bolestivé a časté močení (zánět močového měchýře)
- pocit tlaku nebo bolesti v oblasti tváří a na čele (zánět vedlejších dutin nosních)
- červená, oteklá bolestivá vyrážka na jakékoli části kůže (růže)
- pásový opar (herpes zoster)
- porucha pozornosti
- pocit závratě a točení hlavy (vertigo)
- modřiny (hematomy)
- žaludeční nevolnost, poruchy trávení
- pocit slabosti (astenie)
- zimnice
- generalizovaný otok (edém)
- zvýšení tělesné hmotnosti
- zhmožděniny (modřiny)
- pády
- závratě, točení hlavy (nízký krevní tlak)
- bolest v krku
- rychlé zvýšení tělesné hmotnosti

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rydapt uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce nebo blistru za "EXP". Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu nebo známek manipulace s ním.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rydapt obsahuje

- Léčivou látkou je midostaurinum. Jedna měkká tobolka obsahuje midostaurinum 25 mg.
- Dalšími složkami jsou: glyceromakrogol-hydroxystearát (viz „Přípravek Rydapt obsahuje glyceromakrogol-hydroxystearát (ricinový olej)“ v bodě 2), želatina, makrogol, glycerol 85%, bezvodý ethanol (viz „Přípravek Rydapt obsahuje bezvodý ethanol (alkohol)“ v bodě 2), čištěný kukuřičný olej, oxid titaničitý (E 171), tokoferol-alfa, žlutý oxid železitý (E 172), červený oxid železitý (E 172), karmín (E 120), hypromelóza, propylenglykol, čištěná voda.

Jak přípravek Rydapt vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rydapt 25 mg měkké tobolky (tobolky) jsou světle oranžové podlouhlé tobolky s červeným potiskem "PKC NVR".

Tobolky se dodávají v blistrech a jsou dostupné v baleních obsahujících 56 tobolek (2 balení po 28 tobolekách) nebo 112 tobolek (4 balení po 28 tobolekách). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.

Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB

Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics

Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited

Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>