

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rydapt 25 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 25 mg midostauriinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää noin 83 mg vedetöntä etanolia ja 415 mg makrogoliglyserolihydroksistearaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Pehmeä kapseli (kapseli).

Vaalean oranssi, pitkänomainen kapseli, jossa punaisella painettu merkintä ”PKC NVR”. Kapselin koko on noin 25,4 x 9,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rydapt on tarkoitettu käytettäväksi:

- äskettäin todetun akuutin myelooiden leukemian (AML) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat FLT3-mutaatiopositiivisia (ks. kohta 4.2). Rydaptia käytetään ensin yhdessä tavanomaisen daunorubiinilla ja sytarabiinilla toteutettavan induktiohoidon ja suuriannoksisella sytarabiinilla toteutettavan konsolidaatiosolunsalpaajahoidon kanssa, ja sen jälkeen täydellisen vasteen saavuttaneille potilaille ylläpitohoitona, jossa Rydapt on ainoa lääke;
- ainoana lääkkeenä aggressiivista systeemistä mastosytoosia (ASM), systeemistä mastosytoosia, johon liittyy hematologinen maligniteetti (SM-AHN), tai syöttösoluleukemiaa (MCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Rydapt-hoidon aloittamisesta vastaa syöpähoitojen toteuttamiseen perehtynyt lääkäri.

Ennen midostauriinin käyttöä AML-potilaiden FLT3-mutaatiostatus (internal tandem duplication [ITD] tai tyrosine kinase domain [TKD]) on vahvistettava validoidulla tutkimuksella.

Annostus

Rydapt otetaan suun kautta kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Kapselit otetaan ruoan kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Ennaltaehkäisevää pahoinvointilääkitystä annetaan paikallisen hoitokäytännön mukaisesti potilaan sietokyvyn mukaan.

AML

Suosittelava Rydapt-annos on 50 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Induktio- ja konsolidaatiohoidossa Rydapt annetaan solunsalpaajahoitojaksojen päivinä 8–21. Tämän jälkeen sitä käytetään täydellisen vasteen saavuttaneille potilaille joka päivä ylläpitohoitona ainoana lääkkeenä relapsiin saakka enintään 12 hoitojakson ajan siten, että kunkin hoitojakson pituus on 28 vuorokautta (ks. kohta 4.1). Potilailla, jotka saavat hematopoeettisen kantasolusiirron, Rydapt-hoito on lopetettava 48 tuntia ennen siirron esihoitoa.

Annosmuutokset AML:n hoidossa

Taulukossa 1 esitetään Rydapt-valmisteeseen annosmuutossuositukset AML:n hoidossa.

Taulukko 1 Rydapt-hoidon tauottamista, annoksen pienentämistä ja hoidon lopettamista koskevat suositukset AML:n hoidossa

Vaihe	Kriteerit	Rydapt-valmisteeseen annostelu
Induktio-, konsolidaatio- ja ylläpitohoito	Asteen 3/4 keuhkoinfiltraatit	Rydapt-hoito tauotetaan hoitojakson loppuun saakka. Rydapt-hoito aloitetaan uudestaan samalla annoksella, kun infiltraatit korjautuvat asteelle ≤ 1 .
	Muut asteen 3/4 ei-hematologiset toksisuudet	Rydapt-hoito tauotetaan, kunnes toksisuus, jonka katsotaan ainakin mahdollisesti liittyvän Rydapt-hoitoon, on korjaantunut asteelle ≤ 2 . Tämän jälkeen Rydapt aloitetaan uudestaan.
	QTc-aika > 470 msek, ≤ 500 msek	Rydapt-annostus pienennetään tasolle 50 mg kerran vuorokaudessa loppujakson ajaksi. Rydapt aloitetaan uudestaan aloitusannoksella seuraavassa hoitojaksossa, jos QTc-aika kohenee tasolle ≤ 470 msek kyseisen jakson alussa. Muussa tapauksessa jatketaan annostuksella 50 mg Rydaptia kerran vuorokaudessa.
	QTc-aika > 500 msek	Rydapt-hoito tauotetaan tai keskeytetään loppujakson ajaksi. Jos QTc kohenee tasolle ≤ 470 msek juuri ennen seuraavaa jaksoa, Rydapt aloitetaan uudestaan aloitusannoksella. Jos QTc-aika ei kohene seuraavan hoitojakson alkuun mennessä, Rydaptia ei anneta kyseisen jakson aikana. Rydapt-hoito voidaan tauottaa niin moneksi jaksoksi kuin tarpeen, kunnes QTc kohenee.
Vain ylläpitohoito	Asteen 4 neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$)	Rydapt-hoito tauotetaan, kunnes absoluuttinen neutrofiilien määrä on $\geq 1,0 \times 10^9/l$. Tämän jälkeen jatketaan annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Jos neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 1,0 \times 10^9/l$) jatkuu > 2 viikkoa ja sen epäillään liittyvän Rydapt-hoitoon, Rydapt-hoito lopetetaan.
	Pitkittänyt asteen 1/2 toksisuus	Pitkittänyt asteen 1 tai 2 toksisuus, joka on potilaan mielestä sietämätön, voi johtaa jopa 28 vrk pituiseen hoidon keskeytykseen.

ANC: Absoluuttinen neutrofiilimäärä

ASM, SM-AHN ja MCL

Rydapt-valmisteen suositeltava aloitusannos on 100 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa.

Hoitoa jatketaan niin pitkään kuin siitä on havaittavaa kliinistä hyötyä tai kunnes ilmenee sellaista toksisuutta joka voi olla hoidon esteenä.

Annosmuutokset ASM:n, SM-AHN:n ja MCL:n hoidossa

Taulukossa 2 esitetään Rydapt-valmisteen annosmuutossuositukset ASM:n, SM-AHN:n ja MCL:n hoidossa.

Taulukko 2 Rydapt-hoidon tauottamista, annoksen pienentämistä ja hoidon lopettamista koskevat suositukset ASM:n, SM-AHN:n ja MCL:n hoidossa

Kriteerit	Rydapt-valmisteen annostelu
Absoluuttinen neutrofiilimäärä (ANC) < 1,0 x 10 ⁹ /l potilailla, joilla ei ole syöttösoluleukemiaa, kun haitan katsotaan liittyvän Rydapt-hoittoon, tai ANC alle 0,5 x 10 ⁹ /l potilailla, joiden ANC-lähtöarvo on 0,5–1,5 x 10 ⁹ /l, kun haitan katsotaan liittyvän Rydapt-hoittoon	Rydapt tauotetaan, kunnes ANC on ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l. Tämän jälkeen Rydapt-hoitoa jatketaan annoksella 50 mg x 2. Jos potilas sietää tämän, annosta suurennetaan tasolle 100 mg x 2. Rydapt lopetetaan, jos ANC on alhainen > 21 vrk ajan ja tämän epäillään liittyvän Rydapt-hoittoon.
Trombosyytit alle 50 x 10 ⁹ /l potilailla, joilla ei ole syöttösoluleukemiaa, kun haitan katsotaan liittyvän Rydapt-hoittoon, tai trombosyytit alle 25 x 10 ⁹ /l potilailla, joiden trombosyyttien lähtöarvo on 25–75 x 10 ⁹ /l, kun haitan katsotaan liittyvän Rydapt-hoittoon	Rydapt tauotetaan, kunnes trombosyyttimäärä on ≥ 50 x 10 ⁹ /l. Tämän jälkeen Rydapt-hoitoa jatketaan annoksella 50 mg x 2. Jos potilas sietää tämän, annosta suurennetaan tasolle 100 mg x 2. Rydapt lopetetaan, jos trombosyyttimäärä on pieni > 21 vrk ajan ja tämän epäillään liittyvän Rydapt-hoittoon.
Hemoglobiini alle 8 g/dl potilailla, joilla ei ole syöttösoluleukemiaa, kun haitan katsotaan liittyvän Rydapt-hoittoon, tai henkeä uhkaava anemia potilailla, joiden hemoglobiinilähtöarvo on 8–10 g/dl, kun haitan katsotaan liittyvän Rydapt-hoittoon	Rydapt tauotetaan, kunnes hemoglobiini on ≥ 8 g/dl. Tämän jälkeen Rydapt-hoitoa jatketaan annoksella 50 mg x 2. Jos potilas sietää tämän, annosta suurennetaan tasolle 100 mg x 2. Rydapt lopetetaan, jos hemoglobiini on matala > 21 vrk ajan ja tämän epäillään liittyvän Rydapt-hoittoon.
Asteen 3/4 pahoinvointi ja/tai oksentelu optimaalisesta pahoinvointilääkityksestä huolimatta	Rydapt tauotetaan 3 päivän (6 annoksen) ajaksi. Tämän jälkeen Rydapt-hoitoa jatketaan annoksella 50 mg x 2. Jos potilas sietää tämän, annosta suurennetaan vähitellen tasolle 100 mg x 2.
Muut asteen 3/4 ei-hematologiset toksisuudet	Rydapt tauotetaan, kunnes tapahtuma on korjaantunut asteelle ≤ 2. Tämän jälkeen Rydapt-hoitoa jatketaan annoksella 50 mg x 2. Jos potilas sietää tämän, annosta suurennetaan tasolle 100 mg x 2. Rydapt-hoito lopetetaan, jos toksisuus ei korjaannu 21 vrk kuluessa asteelle ≤ 2 tai vaikea toksisuus uusiutuu pienennetyllä Rydapt-annoksella.
CTCAE -kriteerien mukaiset vaikeusasteluokat: aste 1 = lievät oireet; 2 = keskivaikeat oireet; 3 = vaikeat oireet; 4 = henkeä uhkaavat oireet.	

Väliin jääneet annokset

Jos annos jää väliin, potilaan on otettava seuraava annos tavanomaisen aikataulun mukaiseen aikaan.

Jos potilas oksentaa, hänen ei pidä ottaa ylimääräistä Rydapt-annosta. Seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)

Annostusta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaita potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2). Midostauriinin käytöstä 60–70-vuotiailla AML-potilailla on rajallisesti kokemusta, eikä sen käytöstä yli 70-vuotiailla AML-potilailla ole lainkaan kokemusta. 60-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla Rydaptia tulee käyttää vain, jos intensiivinen induktiokemoterapia soveltuu potilaalle, hänen toimintakykynsä on riittävä, eikä hänellä ole merkittäviä liitännäissairauksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on niukasti kliinistä kokemusta ja loppuvaiheen munuaistautilia sairastavien potilaiden hoidosta ei ole tietoja. (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2). Midostauriinin ja sen aktiivisen metaboliitin CGP62221:n altistus on merkittävästi pienempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaalia (ks. kohta 5.2). Tehoon liittyvät tiedot ovat kuitenkin puutteelliset annosmuutosten tarpeen arvioimiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Akuutti promyelosyyttinen leukemia

Rydaptin käyttöä potilaille, joilla on akuutti promyelosyyttinen leukemia ei ole tutkittu, eikä käyttöä näin ollen suositella tämän potilaspopulaation hoidossa.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden AML:n hoidossa Rydapt-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä intensiivisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon (mukaan lukien antrasykliinien, fludarabiinin ja sytarabiinin) kanssa, sillä tähän liittyy hitaan hematologisen toipumisen riski (kuten pitkittyneen, vaikean neutropenian ja trombosytopenian riski) (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Antotapa

Rydapt on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Kapselit niellään kokonaisina vesilasillisen kera. Niitä ei saa avata, murskata eikä pureskella, jotta varmistetaan asianmukainen annostus, ja vältetään kapselin sisällön epämiellyttävä maku.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen vahvojen CYP3A4-indusorien kuten rifampisiinin, mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), karbamatsepiinin, entsalutamidin tai fenytoiinin käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neutropenia ja infektiot

Neutropeniaa on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet Rydapt-valmistetta ainoana lääkkeenä tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (ks. kohta 4.8). Vaikea neutropenia (absoluuttinen neutrofiilien määrä $< 0,5 \times 10^9/l$) yleensä korjautui, kun Rydapt-lääkitys tauotettiin tilanteen korjautumiseen asti tai kun ASM:n, SM-AHN:n ja MCL:n tutkimuksissa hoito lopetettiin. Valkosolujen määriä on seurattava säännöllisesti etenkin hoidon aloitusvaiheessa.

Jos potilaalle kehittyy selittämätön, vaikea neutropenia, Rydapt-hoito tauotetaan, kunnes absoluuttinen neutrofiilien määrä on $\geq 1,0 \times 10^9/l$, kuten taulukoissa 1 ja 2 suositellaan. Rydapt-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy toistuva tai pitkittynyt vaikea neutropenia, jonka epäillään liittyvän Rydapt-hoitoon (ks. kohta 4.2).

Aktiiviset, vakavat infektiot on saatava hallintaan ennen Rydapt-monoterapian aloittamista. Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten, myös laitteisiin liittyvien infektioiden varalta. Jos potilaalla todetaan infektio, asianmukainen hoito on aloitettava ripeästi ja Rydapt-hoito on lopetettava tarvittaessa.

Sydämen toimintahäiriö

Potilaat, joilla oli oireinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. ASM:ia, SM-AHN:ia tai MCL:aa sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa esiintyi sydämen toimintahäiriöitä, kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (myös kuolemaan johtaneita tapauksia) ja vasemman kammion ejektiofraktion ohimenevää pienenemistä. Satunnaistetussa AML-potilailla tehdyssä tutkimuksessa Rydapt + solunsalpaajahoidon -ryhmän ja lumelääke + solunsalpaajahoidon -ryhmän välillä ei todettu eroja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan suhteen. Riskiryhmään kuuluvilla potilailla Rydapt-valmistetta on käytettävä varoen ja potilaan vointia on seurattava tarkoin arvioimalla vasemman kammion ejektiofraktio, kun se on kliinisesti aiheellista (lähtötilanteessa ja hoidon aikana).

QTc-ajan pitenemistä havaittiin midostauriinihoitoa saaneilla potilailla tavallista yleisemmin (ks. kohta 4.8). Tälle havainnolle ei kuitenkaan löydetty selittävää mekanismia. Varovaisuus on tarpeen potilailla, joilla on QTc-ajan pitenemisen riski (esim. samanaikaisten lääkehoitojen ja/tai elektrolyytitasapainon häiriöiden vuoksi). QT-ajan arviointia EKG:llä on harkittava, jos Rydaptia käytetään samanaikaisesti QT-aikaa mahdollisesti pidentävien lääkevalmisteiden kanssa.

Keuhkotoksisuus

Potilailla, jotka ovat saaneet Rydapt-valmistetta ainoana lääkkeenä tai yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa, on esiintynyt interstitiaalista keuhkosairautta ja pneumoniittia. Jotkin tapaukset ovat johtaneet kuolemaan. Potilaita on seurattava interstitiaaliseen keuhkosairauteen tai pneumoniittiin viittaavien keuhko-oireiden varalta, ja Rydapt-hoito on lopetettava, jos potilaalla todetaan interstitiaaliseen keuhkosairauteen tai pneumoniittiin ilman tarttuvaa etiologiaa viittaavia asteen ≥ 3 keuhko-oireita (NCI:n CTCAE-kriteerit).

Alkio- ja sikiötoksisuus ja imetys

Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on kehoitettava tekemään raskaudesta Rydapt-hoidon aloittamista edeltävien 7 vrk aikana ja käyttämään tehokasta ehkäisyä Rydapt-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

Rydapt saattaa aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia rintaruokittavalle lapselle, joten naisten on lopetettava rintaruokinta Rydapt-hoidon ajaksi ja vähintään 4 kuukaudeksi hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden AML:n hoidossa Rydapt-valmistetta ei pidä käyttää yhdessä intensiivisen yhdistelmäsolunsalpaajahoidon (mukaan lukien antrasykliinien, fludarabiinin ja sytarabiinin) kanssa, sillä tähän liittyy hitaan hematologisen toipumisen riski (kuten pitkittyneen, vaikean neutropenian ja trombosytopenian riski) (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta

Varovaisuutta on noudatettava, jos midostauriinin antoa harkitaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaistauti, ja näitä potilaita on seurattava tarkasti toksisuuden varalta (ks. kohta 5.2).

Yhteisvaikutukset

Varovaisuus on tarpeen, jos midostauriinia saavalle potilaalle määrätään samanaikaisesti CYP3A4-toimintaa voimakkaasti estäviä lääkevalmisteita kuten sienilääkkeitä (esim. ketokonatsoli), tiettyjä viruslääkkeitä (esim. ritonaviiri), makrolidiantibiootteja (esim. klaritromysiini) tai nefatsodonia, sillä ne saattavat suurentaa plasman midostauriini-pitoisuuksia, etenkin midostauriinihoitoa (uudelleen) aloitettaessa (ks. kohta 4.5). Tällöin on harkittava muita lääkevalmisteita, jotka eivät estä voimakkaasti CYP3A4-toimintaa. Jos muita tyydyttäviä hoitovaihtoehtoja ei ole, potilaiden vointia on seurattava tarkoin midostauriiniin liittyvän toksisuuden varalta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 666 mg alkoholia (etanolia) per 200 mg:n annos (enimmäisvuorokausiannos), joka vastaa 14 tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia. Alkoholimäärä 200 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 17 ml:aa olutta tai 7 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia. Alkoholi saattaa olla haitallista potilaille, joilla on alkoholiin liittyviä ongelmia, epilepsia tai maksavaivoja, tai raskauden tai rintaruokinnan aikana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Midostauriinilla on runsas pääasiassa CYP3A4-entsyymivälitteinen maksametabolia. Monet samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet joko kiihdyttävät tai estävät CYP3A4-entsyymitoimintaa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Rydapt-valmisteseen

Lääkevalmisteet tai aineet, joiden tiedetään vaikuttavan CYP3A4-toimintaan, saattavat vaikuttaa midostauriinin pitoisuuksiin plasmassa ja siten Rydapt-valmisteen turvallisuuteen ja/tai tehoon.

Voimakkaat CYP3A4:n induktorit

Rydapt-valmisteen ja voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. karbamatsepiini, rifampisiini, entsalutamidi, fenytoiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Voimakkaat CYP3A4:n induktorit pienentävät altistusta midostauriinille ja sen aktiivisille metaboliiteille (CGP52421 ja CGP62221). Kun terveillä tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa voimakkaan CYP3A4:n induktorin rifampisiinin (annostus 600 mg vuorokaudessa) suhteen vakaassa tilassa oleville tutkittaville annettiin 50 mg kerta-annos midostauriinia, pieneni midostauriinin C_{max} -arvo keskimäärin 73 % ja AUC_{inf} -arvo keskimäärin 96 %. Sama ilmiö toistui CGP62221:n kohdalla. CGP52421:n AUC_{last} -arvon keskiarvo pieneni 60 %.

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät

Voimakkaat CYP3A4:n estäjät saattavat suurentaa veren midostauriinipitoisuuksia. Tutkimuksessa, johon osallistui 36 tervettä tutkittavaa, ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) suhteen vakaassa tilassa oleville tutkittaville annettiin 50 mg kerta-annos midostauriinia. Midostauriinialtistus suureni merkittävästi (C_{\max} -arvo suureni 1,8-kertaiseksi ja AUC_{inf} -arvo 10-kertaiseksi) ja CGP62221:n AUC_{inf} -arvo suureni 3,5-kertaiseksi, kun taas aktiivisten metaboliittien (CGP62221 ja CGP52421) C_{\max} -arvo pieneni puoleen (ks. kohta 5.2). Potilaspopulaation osajoukossa ($N = 7$) jossa potilaat olivat vakaassa tilassa sekä midostauriinin (50 mg kahdesti vuorokaudessa) että itrakonatsolin (voimakas CYP3A4:n estäjä) suhteen, vakaan tilan midostauriinialtistus (C_{\min}) suureni 2,09-kertaiseksi. CGP52421:n C_{\min} suureni 1,3-kertaiseksi, kun taas CGP62221-altistukseen ei havaittu merkittävää vaikutusta (ks. kohta 4.4).

Rydapt-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

CYP-entsyymien substraatit

Bupropionin (CYP2B6:n substraatti) kerta-annos yhdessä toistuvien midostauriiniannosten (50 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa laski vakaassa tilassa bupropionin AUC_{inf} -arvoa 48 % ja AUC_{last} -arvoa 49 % ja C_{\max} -arvoa 55 % verrattuna pelkkään bupropioniin. Tämä osoittaa, että midostauriini on CYP2B6:n lievä indusioija. Lääkevalmisteiden, joilla on kapea terapeutinen leveys ja jotka ovat CYP2B6:n substraatteja (esim. bupropioni tai efavirensi), samanaikaisessa käytössä midostauriinin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta ja annoksen säätäminen voi olla tarpeen optimaalisen altistuksen ylläpitämiseksi.

In vitro -tietojen perusteella midostauriini ja sen metaboliitit CGP52421 ja CGP62221 ovat CYP1A2:n ja CYP2E1:n estäjiä ja CYP1A2:n indusioijia. Tämän vuoksi lääkevalmisteiden, joilla on kapea terapeutinen leveys ja jotka ovat CYP1A2:n (esim. tisanidiini) ja CYP2E1:n (esim. klooritsoksatsoni) substraatteja, samanaikaisessa käytössä midostauriinin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta ja annoksen säätäminen voi olla tarpeen optimaalisen altistuksen ylläpitämiseksi.

Kuljettajaproteiinien substraatit

Terveillä tutkittavilla rosuvastatiinin kerta-annos (BCPR:n substraatti) yhdessä midostauriinin kerta-annoksen (100 mg) kanssa nosti rosuvastatiinin AUC_{inf} -arvoa 37 % ja AUC_{last} -arvoa 48 % ja C_{\max} -arvo noin tuplaantui (2,01-kertaisesti) verrattuna pelkkään rosuvastatiiniin. Tämä osoittaa, että midostauriinilla on lievä estovaikutus BCRP:n substraatteihin. Lääkevalmisteiden, joilla on kapea terapeutinen leveys ja jotka ovat BCRP-kuljettajaproteiinien substraatteja (esim. rosuvastatiini tai atorvastatiini) samanaikaisessa käytössä midostauriinin kanssa tulee noudattaa varovaisuutta ja annoksen säätäminen voi olla tarpeen optimaalisen altistuksen ylläpitämiseksi.

Hormonaalinen raskaudenkehäisy

Toistuvien midostauriiniannosten (50 mg kahdesti vuorokaudessa) ja etinyyliestradiolia ja levonorgestreelia sisältävien suun kautta otettavien raskaudenkehäisyvalmisteiden välillä ei havaittu vakaassa tilassa kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia terveillä naisilla. Tämän vuoksi midostauriinin yhtäaikaisen käytön ei odoteta vaarantavan tämän yhdistelmän ehkäisytehoa.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Terveillä koehenkilöillä midostauriinin imeytyminen (AUC) lisääntyi keskimäärin 22 %, kun Rydapt otettiin tavanomaisen aterian kanssa, ja keskimäärin 59 %, kun se otettiin runsasrasvaisen aterian kanssa. Midostauriinin ottaminen tavanomaisen aterian kanssa pienensi lääkkeen huippupitoisuutta (C_{\max}) 20 % ja sen ottaminen runsasrasvaisen aterian kanssa 27 % verrattuna tilanteeseen, jossa lääke otettiin tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

On suositeltavaa ottaa Rydapt ruoan kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava midostauriinin aiheuttavan eläintutkimuksissa haittaa kehittyvälle sikiölle. Seksuaalisesti aktiivisia naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, kehoitetaan tekemään raskaustesti 7 päivän sisällä ennen Rydapt-hoidon aloittamista ja käyttämään tehokasta ehkäisyä (menetelmää, jonka raskausprosentti on alle 1 %) Rydapt-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan sen päättymisen jälkeen.

Raskaus

Midostauriinin anto raskaana olevalle naiselle voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja kontrolloituja tutkimuksia. Rotalla ja kanilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa todettiin, että midostauriini aiheutti sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3). Rydapt-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö midostauriini tai sen aktiiviset metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeista saatujen tietojen mukaan midostauriini ja sen aktiiviset metaboliitit erittyvät imettävien rottien maitoon. Imetys on lopetettava Rydapt-hoidon ajaksi ja vähintään 4 kuukaudeksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Rydapt-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa on havaittu hedelmällisyyden heikentymistä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Rydapt-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Heite- ja kiertohuimausta on ilmoitettu Rydapt-valmistetta ottavilla potilailla ja tämä on otettava huomioon, kun arvioidaan potilaan kykyä ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

AML

Rydapt-valmisteen (50 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuusarviointi äskettäin todettua FLT3-mutaatiopositiivista AML:aa sairastavilla potilailla perustuu satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun vaiheen III tutkimukseen, johon osallistui 717 potilasta. Altistuksen kokonaiskeston mediaani oli 42 vrk (vaihteluväli 2–576 vrk) Rydapt-valmistetta ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä ja 34 vrk (vaihteluväli 1–465 vrk) lumelääkettä ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneessa ryhmässä. Ylläpitovaiheeseen osallistuneilla 205 potilaalla (120 potilasta Rydapt-ryhmässä ja 85 lumelääkeryhmässä) altistuksen mediaanikesto oli ylläpitovaiheessa molemmissa ryhmissä 11 kk (16–520 vrk Rydapt-valmistetta saaneiden potilaiden ryhmässä ja 22–381 vrk lumelääkeryhmässä).

Yleisimpiä Rydapt-valmistetta saaneessa ryhmässä esiintyneitä haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (83,4 %), pahoinvointi (83,4 %), eksfoliatiivinen dermatiitti (61,6 %), oksentelu (60,7 %), päänsärky (45,9 %), petekiat (35,8 %) ja kuume (34,5 %). Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (83,5 %), lymfopenia (20,0 %), laitteeseen liittyvät infektiot (15,7 %), eksfoliatiivinen dermatiitti (13,6 %), hyperglykemia (7,0 %) ja pahoinvointi (5,8 %). Yleisimmät laboratorio-poikkeavuudet olivat hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen (97,3 %), absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen (86,7 %), ALAT-arvon suureneminen (84,2 %), ASAT-arvon suureneminen (73,9 %) ja hypokalemia (61,7 %). Yleisimmät asteen 3/4 laboratorio-poikkeavuudet olivat absoluuttisen neutrofiilimäärän pieneneminen (85,8 %), hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen (78,5 %), ALAT-arvon suureneminen (19,4 %) ja hypokalemia (13,9 %).

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi yhtä usein Rydapt-valmistetta saaneiden potilaiden ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Yleisin vakava haittavaikutus molemmissa ryhmissä oli kuumeinen neutropenia (16 %).

Rydapt-ryhmässä 3,1 % potilaista ja lumelääkeryhmässä 1,3 % potilaista lopetti hoidon minkä tahansa haittavaikutuksen vuoksi. Rydapt-ryhmässä yleisin hoidon lopettamiseen johtanut asteen 3/4 haittavaikutus oli eksfoliatiivinen dermatiitti (1,2 %).

Turvallisuusprofiili ylläpitovaiheessa

Taulukossa 3 esitetään haittavaikutusten ilmaantuvuus koko tutkimuksen aikana. Kun ylläpitovaiheen (Rydapt tai lumelääke monoterapiana) tiedot arvioitiin erikseen, haittavaikutusten tyypissä ja vaikeusasteessa todettiin eroja. Ylläpitovaiheessa haittavaikutusten kokonaisilmaantuvuus oli yleisesti pienempi kuin induktio- ja konsolidaatiovaiheessa. Haittavaikutusten ilmaantuvuudet olivat ylläpitovaiheessa kuitenkin suurempia Rydapt-ryhmässä kuin lumeryhmässä. Seuraavia haittavaikutuksia esiintyi ylläpito-hoidon aikana useammin midostauriini-ryhmässä kuin lumeryhmässä: pahoinvointi (46,4 % vs. 17,9 %), hyperglykemia (20,0 % vs. 12,5 %) oksentelu (19 % vs. 5,4 %) ja QT-ajan piteneminen (11,9 % vs. 5,4 %).

Useimmat ilmoitetuista hematologisista poikkeavuuksista ilmenivät induktio- ja konsolidaatiovaiheissa, kun potilaat saivat Rydapt- tai lumelääkehoitoa yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Ylläpitovaiheessa yleisimpiä Rydapt-ryhmässä ilmoitettuja asteen 3/4 hematologisia poikkeavuuksia olivat absoluuttisen neutrofiilien määrän lasku (20,8 % Rydapt- ja 18,8 % lumelääkeryhmässä) ja leukopenia (7,5 % Rydapt- ja 5,9 % lumelääkeryhmässä).

Ylläpitovaiheessa ilmoitetut haittavaikutukset johtivat hoidon lopettamiseen Rydapt-ryhmässä 1,2 %:lla potilaista ja lumelääkeryhmässä ei yhdelläkään.

ASM, SM-AHN ja MCL

Rydapt-monoterapian (100 mg kahdesti vuorokaudessa) turvallisuutta ASM:ia, SM-AHN:ia ja MCL:aa sairastavilla potilailla arvioitiin 142 potilaalla kahdessa yksihaaraisessa, avoimessa monikeskustutkimuksessa. Rydapt-altistuksen mediaanikesto oli 11,4 kk (vaihteluväli 0-81 kk).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (82 %), oksentelu (68 %), ripuli (51 %), ääreisosien turvotus (35 %) ja uupumus (31 %). Yleisimpiä asteen 3/4 haittavaikutuksia olivat uupumus (8,5 %), sepsis (7,7 %), keuhkokuume (7 %), kuumeinen neutropenia (7 %) ja ripuli (6,3 %). Yleisimpiä ei-hematologisia laboratorioarvojen poikkeavuuksia olivat hyperglykemia (93,7 %), kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen (40,1 %), lipaasipitoisuuden suureneminen (39,4 %), aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) -arvon nousu (33,8 %) ja alaniiniaminotransferaasi (ALAT) -arvon nousu (33,1 %). Yleisimpiä hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuuksia olivat absoluuttisen lymfosyttimäärän lasku (73,2 %) ja absoluuttisen neutrofiilimäärän lasku (58,5 %). Yleisimpiä asteen 3/4 laboratorioarvojen poikkeavuuksia olivat absoluuttisen lymfosyttimäärän lasku (45,8 %), absoluuttisen neutrofiilimäärän lasku (26,8 %), hyperglykemia (19 %) ja lipaasipitoisuuden suureneminen (17,6 %).

Haittavaikutukset johtivat annosmuutoksiin (hoidon tauottamiseen tai annoksen muuttamiseen) 31 %:lla potilaista. Yleisimpiä annosmuutukseen johtaneita haittavaikutuksia (ilmaantuvuus ≥ 5 %) olivat pahoinvointi ja oksentelu.

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittavaikutuksia ilmeni 9,2 %:lla potilaista. Yleisimpiä (ilmaantuvuus ≥ 1 %) olivat kuumeinen neutropenia, pahoinvointi, oksentelu ja pleuraeffuusio.

Haittavaikutustaulukot

Haittavaikutukset luetaan MedDRA-elinjärjestelmäluokan mukaisesti. Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyysjärjestyksessä yleisimmistä alkaen, perustuen seuraaviin määritelmiin (CIOMS III): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

AML

Taulukossa 3 esitettävät ilmoitettujen haittavaikutusten yleisyysluokat perustuvat vaiheen III tutkimukseen, jonka potilailla oli äskettäin todettu FLT3-mutaatiopositiivinen AML sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeisen vaiheen kokemuksiin.

Taulukko 3 AML:ssa havaitut haittavaikutukset

Haittavaikutus	Kaikki asteet	Asteet 3/4	Yleisyysluokka
	Rydapt + kemoterapia n = 229 ¹ %	Rydapt + kemoterapia n = 345 ¹ %	
Infektiot			
Laitteeseen liittyvä infektio	24	15,7	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektio	5,2	0,6	Yleinen
Neutropeeninen sepsis	0,9	3,5	Melko harvinainen
Veri ja imukudos			
Kuumeinen neutropenia	83,4	83,5	Hyvin yleinen
Petekiat	35,8	1,2	Hyvin yleinen
Lymfopenia	16,6	20	Hyvin yleinen
Immuunijärjestelmä			
Yliherkkyys	15,7	0,6	Hyvin yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyperurikemia	8,3	0,6	Yleinen
Psyykkiset häiriöt			
Unettomuus	12,2	0	Hyvin yleinen
Hermosto			
Päänsärky	45,9	2,6	Hyvin yleinen
Pyörtäminen	5,2	4,6	Yleinen
Vapina	3,9	0	Yleinen
Silmät			
Silmäluomien turvotus	3,1	0	Yleinen
Sydän			
Hypotensio	14,4	5,5	Hyvin yleinen
Sinustakykardia	9,6	1,2	Yleinen
Hypertensio	7,9	2,3	Yleinen
Perikardiumeffuusio	3,5	0,6	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Nenäverenvuoto	27,5	2,6	Hyvin yleinen
Kurkunpään kipu	11,8	0,6	Hyvin yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ²	11,4	4,9	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	10,9	5,5	Hyvin yleinen
Pleuraeffuusio	5,7	0,9	Yleinen
Nenänielutulehdus	8,7	0	Yleinen
Äkillinen hengitysvajausoireyhtymä	2,2	2,3	Yleinen
Ruoansulatuselimistö			
Pahoinvointi	83,4	5,8	Hyvin yleinen
Oksentelu	60,7	2,9	Hyvin yleinen
Suutulehdus	21,8	3,5	Hyvin yleinen
Ylävatsakipu	16,6	0	Hyvin yleinen
Peräpukamat	15,3	1,4	Hyvin yleinen
Epämukavat tuntemukset peräaukon ja peräsuolen alueella	7	0,9	Yleinen
Epämukava tunne vatsassa	3,5	0	Yleinen

Iho ja ihonalainen kudus			
Eksfoliatiivinen dermatiitti	61,6	13,6	Hyvin yleinen
Voimakas hikoilu	14,4	0	Hyvin yleinen
Kuiva iho	7	0	Yleinen
Sarveiskalvotulehdus	6,6	0,3	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Selkäkipu	21,8	1,4	Hyvin yleinen
Nivelkipu	14	0,3	Hyvin yleinen
Luustokipu	9,6	1,4	Yleinen
Raajakipu	9,6	1,4	Yleinen
Niskakipu	7,9	0,6	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Kuume	34,5	3,2	Hyvin yleinen
Katetriin liittyvä tromboosi	3,5	2	Yleinen
Tutkimukset			
Hemoglobiinipitoisuuden pieneneminen*	97,3	78,5	Hyvin yleinen
Absoluuttisen neutrofiilimäärän lasku*	86,7	85,8	Hyvin yleinen
ALAT-arvojen suureneminen*	84,2	19,4	Hyvin yleinen
ASAT-arvon suureneminen*	73,9	6,4	Hyvin yleinen
Hypokalemia*	61,7	13,9	Hyvin yleinen
Hyperglykemia	20,1	7	Hyvin yleinen
Hyponatremia*	20	1,2	Hyvin yleinen
QT-ajan pidentyminen EKG:ssä ³	19,7	5,8	Hyvin yleinen
Pidentynyt aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT)	12,7	2,6	Hyvin yleinen
Hyperkalsemia*	6,7	0,6	Yleinen
Painonnousu	6,6	0,6	Yleinen
<p>¹Pohjois-Amerikan tutkimuskeskuksissa kerättiin 13:n ennalta määritetyn hättätapahtuman osalta kaiken asteisten tapahtumien tiedot. Kaikkien muiden hättätapahtumien osalta kerättiin vain asteiden 3 ja 4 tiedot. Tästä syystä kaikkien asteiden hättätapahtumat esitetään yhteenvedona vain muiden kuin pohjoisamerikkalaisten keskusten potilaiden osalta, kun taas asteen 3 ja 4 haitat esitetään yhteenvedona kaikkien tutkimuskeskusten potilaiden osalta.</p> <p>²Tämä hättävaikeus sisällytettiin, kun se tunnistettiin Rydapt-valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä vaiheessa spontaanien tapaustutkimusten ja kirjallisuudessa esitettyjen tapauksien kautta. Vaiheen III tutkimuksessa ei raportoitu interstitiaalista keuhkosairautta.</p> <p>³Tämä hättävaikeus sisällytettiin, kun se tunnistettiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä vaiheessa.</p> <p>* Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin.</p>			

ASM, SM-AHN ja MCL

Taulukossa 4 esitettävät haittavaikutusten yleisyysluokat perustuvat yhdistettyihin tietoihin kahdesta tutkimuksesta, joiden potilailla oli ASM, SM-AHN tai MCL.

Taulukko 4 ASM:ssa, SM-AHN:ssa ja MCL:ssa havaitut haittavaikutukset

Haittavaikutus	Rydapt (100 mg x 2) N = 142		Yleisyysluokka
	Kaikki asteet %	Asteet 3/4 %	
Infektiot			
Virtsatieinfektio	13	2,8	Hyvin yleinen
Ylähengitystieinfektio	11	1,4	Hyvin yleinen
Keuhkokuume	8,5	7,0	Yleinen
Sepsis	7,7	7,7	Yleinen
Keuhkoputkitulehdus	5,6	0	Yleinen
Suun herpes	4,9	0	Yleinen
Virtsarakkotulehdus	4,2	0	Yleinen
Poskiontelotulehdus	4,2	0,7	Yleinen
Ruusu	3,5	1,4	Yleinen
Vyöruusu	3,5	0,7	Yleinen
Veri ja imukudos			
Kuumeinen neutropenia	7,7	7,0	Yleinen
Immuunijärjestelmä			
Yliherkkyys	2,1	0	Yleinen
Anafylaktinen sokki	0,7	0,7	Melko harvinainen
Hermosto			
Päänsärky	26	1,4	Hyvin yleinen
Heitehuimaus	13	0	Hyvin yleinen
Tarkkaavuuden häiriö	7	0	Yleinen
Vapina	6,3	0	Yleinen
Kuulo ja tasapainoelin			
Kiertohuimaus	4,9	0	Yleinen
Verisuoniston häiriöt			
Hypotensio	9,2	2,1	Yleinen
Hematooma	6,3	0,7	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			
Hengenahdistus	18	5,6	Hyvin yleinen
Yskä	16	0,7	Hyvin yleinen
Pleuraeffuusio	13	4,2	Hyvin yleinen
Nenäverenvuoto	12	2,8	Hyvin yleinen
Suunielun kipu	4,2	0	Yleinen
Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti ¹	2,1	0	Yleinen
Ruoansulatuselimistö			
Pahoinvointi	82	5,6	Hyvin yleinen
Oksentelu	68	5,6	Hyvin yleinen
Ripuli	51	6,3	Hyvin yleinen
Ummetus	29	0,7	Hyvin yleinen
Dyspepsia	5,6	0	Yleinen
Ruoansulatuskanavan verenvuoto	4,2	3,5	Yleinen

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Ääreisosien turvotus	35	3,5	Hyvin yleinen
Upumus	31	8,5	Hyvin yleinen
Kuume	27	4,2	Hyvin yleinen
Voimattomuus	4,9	0,7	Yleinen
Vilunväristykset	4,9	0	Yleinen
Turvotus	4,2	0,7	Yleinen
Tutkimukset			
Hyperglykemia (muu kuin paastoarvo)*	93,7	19,0	Hyvin yleinen
Absoluuttisen lymfosyttimäärän lasku*	73,2	45,8	Hyvin yleinen
Absoluuttisen neutrofiilimäärän lasku*	58,5	26,8	Hyvin yleinen
Veren kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen*	40,1	4,9	Hyvin yleinen
Lipaasipitoisuuden suureneminen*	39,4	17,6	Hyvin yleinen
ASAT-arvojen suureneminen*	33,8	2,8	Hyvin yleinen
ALAT-arvon suureneminen*	33,1	3,5	Hyvin yleinen
Amylaasiarvon suureneminen*	20,4	7,0	Hyvin yleinen
QT-ajan pidentyminen EKG:ssä ¹	10,6	0,7	Hyvin yleinen
Painonnousu	5,6	2,8	Yleinen
Vammat ja myrkytykset			
Kontuusio	6,3	0	Yleinen
Kaatuminen	4,2	0,7	Yleinen
* Esiintymistiheys perustuu laboratorioarvoihin.			
¹ Nämä haittavaikutukset sisällytettiin, kun ne tunnistettiin myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä vaiheessa.			

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistö

Pahoinvointia, oksentelua ja ripulia havaittiin AML-, ASM-, SM-AHN- ja MCL-potilailla. ASM-, SM-AHN- ja MCL-potilailla nämä tapahtumat johtivat annosmuutoksiin tai hoidon tauottamiseen 26 %:lla potilaista ja hoidon lopettamiseen 4,2 %:lla potilaista. Useimmat tapahtumat ilmenivät ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana, ja ne pystyttiin hoitamaan profylaktisella tukilääkityksellä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ihmisellä tapahtuneista yliannostuksista on olemassa hyvin niukasti tietoa. Enintään 600 mg kerta-annosten välitön siedettävyyden on ollut hyväksyttävä. Havaittuja haittavaikutuksia olivat ripuli, vatsakipu ja oksentelu.

Midostauriinille ei ole tiedossa spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkoin haittavaikutusten oireiden tai löydösten varalta, ja asianmukainen oireenmukainen hoito tai tukihoido on aloitettava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX10

Vaikutusmekanismi

Midostauriini estää useita reseptorityrosiinikinaaseja, kuten FLT3- ja KIT-kinaaseja. Midostauriini estää FLT3-reseptorisignalointia ja saa aikaan solusyklin pysähtymisen ja apoptoosin leukemiasoluissa, jotka ilmentävät FLT3-ITD- tai TKD-mutanttireseptoreja tai yli-ilmentävät FLT3-villityypin reseptoreja. *In vitro* -tietojen perusteella midostauriini estää D816V-mutatoituneiden KIT-reseptorien toimintaa potilailla saavutetuilla altistustasoilla (keskimääräinen saavutettu altistus yli IC_{50} -arvon). *In vitro* -tietojen perusteella villityypin KIT-reseptorien toiminta estyy paljon vähemmässä määrin näillä pitoisuuksilla (keskimääräinen saavutettu altistus alle IC_{50} -arvon). Midostauriini häiritsee poikkeavaa KIT D816V -välitteistä signalointia ja estää syöttösolujen proliferaatiota ja eloonjäämistä sekä histamiinin vapautumista.

Midostauriini estää myös useita muita reseptorityrosiinikinaaseja kuten PDGFR (verihitulekasvutekijäreseptori)- ja VEGFR2 (verisuonen endoteelikasvutekijäreseptori-2) -kinaaseja sekä PKC-seriini-treoniinikinaasiperheen (proteiinikinaasi C -perhe) kinaaseja. Se sitoutuu näiden kinaasien katalyyttiseen alueeseen ja estää kyseisten kasvutekijöiden mitogeenista signalointia soluissa, mikä johtaa kasvun pysähtymiseen.

Midostauriinin käyttö yhdessä eri solunsalpaajien kanssa (sytarabiini, doksorubisiini, idarubisiini ja daunorubisiini) esti synergistisesti solukasvua FLT3-ITD:tä ilmentävissä AML-solulinjoissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hiirimalleissa ja ihmisillä on tunnistettu kaksi päämetaboliittia, CGP62221 ja CGP52421. FLT3-ITD-mutanttireseptoria ilmentävillä soluilla tehdyissä proliferaatiokokeissa CGP62221 osoittautui yhtä tehokkaaksi kuin kanta-aine, kun taas CGP52421-metaboliitin teho oli noin kymmenesosa kanta-aineen tehosta.

Sydämen elektrofysiologia

QT-täsmätutkimuksessa 192 terveellä henkilöllä, jotka saivat 75 mg annoksen kahdesti vuorokaudessa, midostauriinin ja CGP62221-metaboliitin ei todettu pidentävän QT-aikaa kliinisesti merkittävästi. Tutkimuksen kesto ei riittänyt pitkävaikutteisen CGP52421-metaboliitin mahdollisen QT_c -aikaa pidentävän vaikutuksen arviointiin. QT_{cF} -ajan muutosta lähtötilanteesta suhteessa midostauriinin ja molempien metaboliittien pitoisuuksiin arvioitiin tarkemmin vaiheen II tutkimuksessa, johon osallistui 116 ASM:ia, SM-AHN:ia tai MCL:aa sairastavaa potilasta. Mediaanisilla C_{min} -huippupitoisuuksilla jotka saavutettiin annoksilla 100 mg kahdesti vuorokaudessa, ei midostauriinin eikä CGP62221- ja CGP52421-metaboliittien todettu aiheuttavan kliinisesti merkittävää QT_{cF} -ajan pitenemistä, sillä näillä pitoisuuksilla saavutettujen ennakoitujen muutosten ylärajat olivat alle 10 ms (midostauriinilla 5,8 ms ja CGP62221- ja CGP52421-metaboliiteilla 2,4 ms ja 4,0 ms). 25,4 %:lla ASM:ia, SM-AHN:ia tai MCL:aa sairastavista potilaista QT_{cF} -aika oli yli 450 ms ja 4,7 %:lla yli 480 ms vähintään yhdessä EKG-mittauksessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

AML

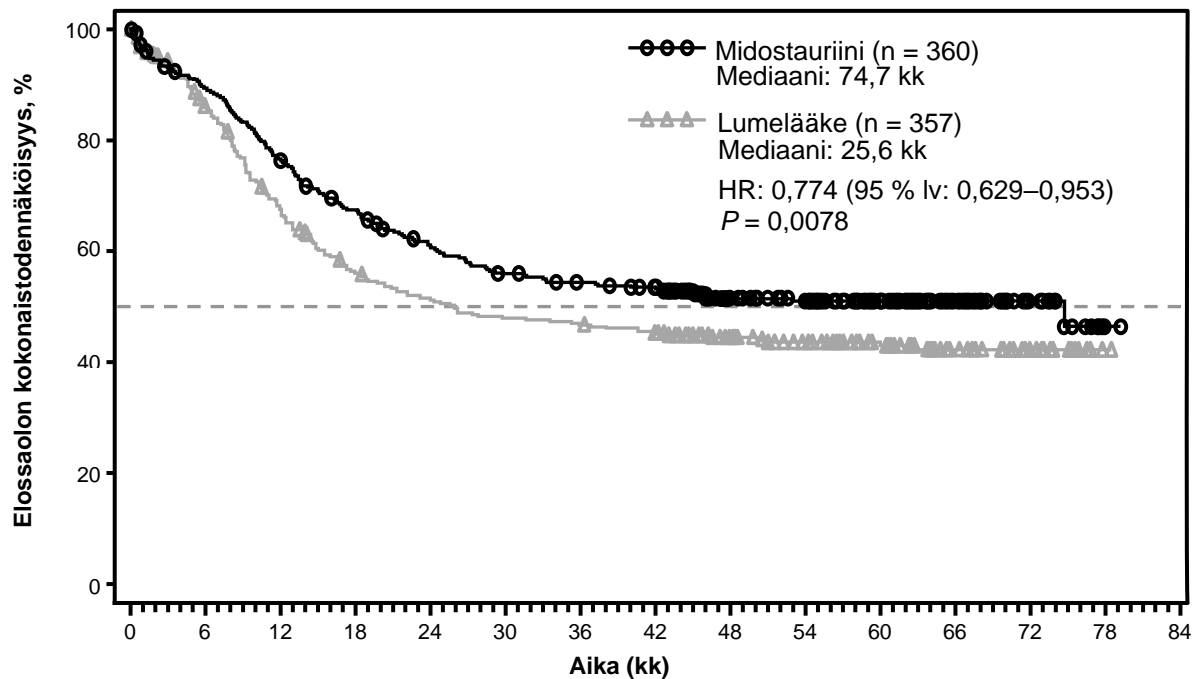
Midostauriinin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneet 717 potilasta olivat 18–60-vuotiaita. Tutkimuksessa arvioitiin Rydapt-valmisteen ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmähoitoa verrattuna lumelääkkeen ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmään, sekä Rydapt-monoterapiaa ylläpitohoitona. Potilaat, joilla oli kliiniseen tutkimukseen liittyvässä määrityksessä FLT3-mutaatiopositiviseksi todettu äskettäin diagnosoitu AML, satunnaistettiin (1:1) saamaan midostauriinia (50 mg kahdesti vuorokaudessa; n = 360) tai lumelääkettä (n = 357) sekventiaalisesti yhdessä tavanomaisen daunorubisiinilla (60 mg/m² vuorokaudessa päivinä 1–3)/sytarabiinilla (200 mg/m² vuorokaudessa päivinä 1–7) toteutetun induktiohoidon ja suuriannoksisen sytarabiinikonsolidaatiohoidon (3 g/m² 12 tunnin välein päivinä 1, 3, 5) kanssa, minkä jälkeen midostauriinia tai lumelääkettä annettiin yhtäjaksoisesti alkujaan määrätyn hoitoryhmän mukaan vielä enintään 12 hoitojakson ajan (28 vrk/hoitojakso). Tutkimukseen otetuilla potilailla sallittiin erilaisia AML:aan liittyviä sytogeneettisiä poikkeavuuksia. Akuuttia promyelosyyttistä leukemiaa (M3) tai hoitoon liittyvää AML:aa sairastavat potilaat suljettiin pois. Potilaat stratifioitiin FLT3-mutaatiostatuksen mukaan seuraaviin ryhmiin: TKD, ITD alleelisuhde < 0,7, tai ITD alleelisuhde ≥ 0,7.

Lähtötilanteen demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat yleisesti ottaen samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä. Potilaiden mediaani-ikä oli 47 vuotta (vaihteluväli: 18–60 v), valtaosan ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1 (88,3 %), ja useimmilla potilailla oli *de novo* AML (95 %). Niistä potilaista, joiden etninen tausta oli ilmoitettu, 88,1 % oli valkoihoisia. Valtaosalla potilaista (77,4 %) oli FLT3-ITD-mutaatio. Heistä useimmilla (47,6 %) alleelisuhde oli pieni (< 0,7). 22,6 %:lla oli FLT3-TDK-mutaatio. Midostauriiniryhmässä 48 % potilaista ja lumeryhmässä 41 % potilaista oli miehiä.

Potilaat, joille tehtiin veren kantasolusiirto, lopettivat tutkimushoidon ennen kantasolusiirtoon valmistavan hoidon aloittamista. Kantasolusiirto tehtiin yhteensä 59,4 %:lle (214/360) midostauriinia ja tavanomaista solunsalpaajahoidoa saaneista potilaista ja 55,2 %:lle (197/357) lumelääkettä ja tavanomaista solunsalpaajahoidoa saaneista potilaista. Kaikkien potilaiden elossaoloa seurattiin.

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselessaoloaika eli aika satunnaistamispäivästä kuolinpäivään kuolinsyystä riippumatta. Ensisijainen analyysi tehtiin, kun viimeisen potilaan satunnaistamisen jälkeinen seuranta-aika oli kestänyt vähintään noin 3,5 vuotta. Tutkimuksessa todettiin, että kokonaiselessaoloaika piteni tilastollisesti merkitsevästi ja kuoleman riski pieneni 23 % midostauriinin ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmäryhmässä verrattuna lumelääkkeen ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmäryhmään (ks. taulukko 6 ja kuva 1).

Kuva 1 Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä, ei tietojen rajausta kantasolusiirtojen suhteen



Riskille alttiina

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

Tärkein toissijainen päätetapahtuma oli tapahtumavapaa elossaoloaika (tapahtumaksi määriteltiin tilanne, jossa täydellistä remissiota ei saavutettu 60 päivän kuluessa tutkimussuunnitelman mukaisen hoidon aloittamisesta, relapsi tai mistä tahansa syystä johtuva kuolema). Tapahtumavapaa elossaoloaika oli midostauriinia ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneilla tilastollisesti merkitsevästi pidempi kuin lumelääkettä ja tavanomaista solunsalpaajahoitoa saaneilla (riskisuhde: 0,78 [95 % lv 0,66–0,93] p = 0,0024). Tapahtumavapaan elossaoloajan mediaani oli midostauriini + tavanomainen solunsalpaajahoito -ryhmässä 8,2 kk ja lume + tavanomainen solunsalpaajahoito -ryhmässä 3,0 kk; ks. taulukko 5.

Taulukko 5 Midostauriinin teho AML-potilaiden hoidossa

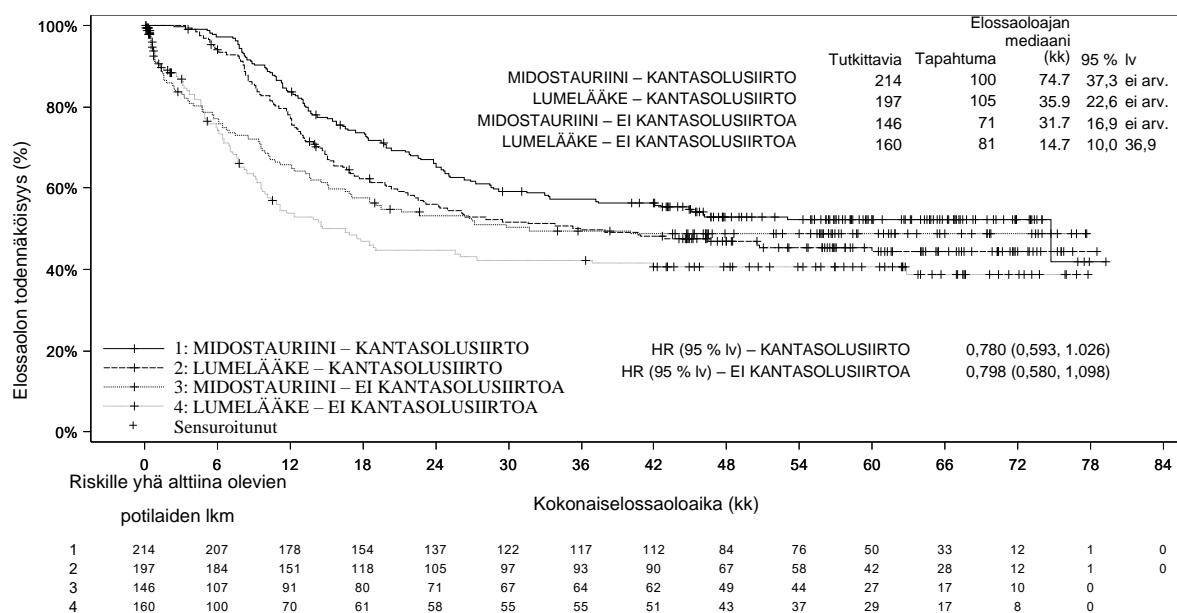
Tehoparametri	Midostauriini n = 360	Lumelääke n = 357	Riskisuhde* (95 % lv)	P-arvo[‡]
Kokonaiselossaoloaika¹				
Kokonaiselossaoloajan mediaani kuukausina (95 % lv)	74,7 (31,5–ei arvioitu)	25,6 (18,6–42,9)	0,77 (0,63–0,95)	0,0078
Kaplan-Meier estimaatti 5 vuoden kohdalla (95 % lv)	0,51 (0,45–0,56)	0,43 (0,38–0,49)		
Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS)²				
EFS mediaani kuukausina, ottaen huomioon potilaat, jotka saavuttivat täydellisen remission 60 päivän kuluessa hoidon alusta (95 % lv)	8,2 (5,4–10,7)	3,0 (1,9–5,9)	0,78 (0,66–0,93)	0,0024
EFS mediaani kuukausina, ottaen huomioon potilaat, jotka saavuttivat täydellisen remission milloin tahansa induktiovaiheen aikana (95 % lv)	10,2 (8,1–13,9)	5,6 (2,9–6,7)	0,73 (0,61–0,87)	0,0001
Tauditon elossaoloaika				
Tauditoman elossaoloajan mediaani kuukausina (95 % lv)	26,7 (19,4–ei arvioitu)	15,5 (11,3–23,5)	0,71 (0,55–0,92)	0,0051
Täydellinen remissio				
60 päivän kuluessa hoidon alusta (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	Ei arvioitu	0,073 [§]
milloin tahansa induktiovaiheen aikana (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	Ei arvioitu	0,027 [§]
Relapsien kumulatiivinen ilmaantuvuus (CIR)				
Mediaani (95 % lv)	Ei arvioitu (25,7–ei arvioitu)	17,6 (12,7–46,3)	0,68 (0,52–0,89)	0,0023
¹ ensisijainen päätetapahtuma ² tärkein toissijainen päätetapahtuma *Riskisuhde arvioitiin Coxin regressiomallilla, ja tietojen stratifiointitekijänä käytettiin satunnaistamishetken FLT3-mutaatiostatusta. [‡] 1-tahoinen p-arvo laskettiin log-rank-testillä ja stratifiointitekijänä käytettiin satunnaistamishetken FLT3-mutaatiostatusta. [§] Ei merkitsevä				

Midostauriinilla saavutettiin trendinomaisesti suurempi täydellisten remissioiden prosenttiosuus päivään 60 mennessä midostauriiniryhmässä (58,9 % vs. 53,5 %; p = 0,073), ja sama tulos säilyi, kun kaikki induktiovaiheessa saavutetut täydelliset remissiot otettiin huomioon (65,0 % vs. 58,0 %; p = 0,027). Täydellisen remission induktiovaiheessa saavuttaneilla potilaiden relapsien kumulatiivinen ilmaantuvuus 12 kuukauden kohdalla oli midostauriiniryhmässä 26 % ja lumelääkeryhmässä 41 %.

Kun tiedot rajattiin kantasolusiirron ajankohdan perusteella, kokonaiselossaoloajan ja tapahtumavapaan elossaoloajan herkkyysanalyysit tukivat käsitystä, että midostauriinin ja tavanomaisen solunsalpaajahoidon yhdistelmästä on kliinistä hyötyä verrattuna lumelääkkeeseen.

Kokonaiselossaoloajan tulokset kantasolusiirtostatuksen suhteen esitetään kuvassa 2. Tapahtumavapaan elossaoloajan (ottaen huomioon potilaat, jotka saavuttivat täydellisen remission 60 päivän kuluessa tutkimushoidon alusta) HR oli 0,602 [95 % lv: 0,372–0,974] potilailla, joilla kantasolusiirto oli tehty ja 0,827 [95 % lv: 0,689–0,993] potilailla, joilla kantasolusiirtoa ei ollut tehty; midostauriinin hyväksi.

Kuva 2 Kokonaiselossaoloajan Kaplan–Meier-käyrä kantasolusiirtostatuksen mukaisesti AML-potilailla



Alaryhmäanalyyseissä ei havaittu ilmeistä elossaoloetua naisilla. Naisilla havaittiin kuitenkin hyötyä kaikkien toissijaisten tehon päätetapahtumien osalta (ks. taulukko 6).

Taulukko 6 OS-, EFS-, CR-, DFS- ja CIR-vasteiden yleiskuva sukupuolen mukaan AML-potilailla

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

*Vetosuhteen laskutapa: (Ei täydellistä remissiota hoidon aikana/täydellinen remissio hoidon aikana) / (Ei täydellistä remissiota lumehoidon aikana/täydellinen remissio lumehoidon aikana)
HR = riskisuhde; OR = vetosuhte

Tehoa ja turvallisuutta > 60–70-vuotiailla potilailla, joilla oli FLT3-ITD-mutatoitunut AML, arvioitiin osana vaiheen II yksiryhmäistä, tutkijalähtöistä tutkimusta, jossa midostauriinia käytettiin intensiivisessä induktiohoidossa ja konsolidaatiohoidossa (sis. allogeeninen kantasolusiirto) yhdistelmänä sekä ylläpitovaiheessa monoterapiana. Loppuanalyyseissä perusteella tapahtumaton elossaolo 2 v kohdalla (ensisijainen päätetapahtuma) oli 34 % (95 % lv: 27–44), ja kokonaiselossaolon mediaani oli yli 60-vuotiailla potilailla 22,7 kk (128 potilasta 440:stä).

ASM, SM-AHN ja MCL

Midostauriinin tehoa arvioitiin kahdessa avoimessa, yksihaaraisessa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli ASM, SM-AHN tai MCL. Näitä tiloja kutsuttiin yhteisnimellä edennyt systeeminen mastosytoosi (SM). Mukana oli yhteensä 142 potilasta.

Avaintutkimus oli yksihaarainen vaiheen II monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 116 potilaalla oli edennyt SM (tutkimus CPKC412D2201). Midostauriinia annettiin suun kautta 100 mg kahdesti vuorokaudessa, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Mukaan otetuista 116 potilaasta 89:n katsottiin soveltuvan vasteen arviointiin. He muodostivat tutkimuksen ensisijaisen tehopopulaation. Heidän joukossaan oli 73 ASM-potilasta (joista 57 potilaalla oli tautiin liittyvä hematologinen maligniteetti) ja 16 MCL-potilasta (joista 6 potilaalla oli tautiin liittyvä hematologinen maligniteetti). Ensisijaisen tehopopulaation potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta, ja noin puolet potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita. Noin kolmannes (36 %) oli saanut aiempaa syöpähoitoa ASM:n, SM-AHN:n tai MCL:n hoitoon. Lähtötilanteessa 65 %:lla ensisijaisen tehopopulaation potilaista oli > 1 mitattavissa oleva C-löydös (trombosytopenia, hypoalbuminemia, anemia, korkea kokonaisbilirubiini, verensiirroilla hoidettava anemia, laihtuminen, neutropenia, korkea ALAT tai korkea ASAT). 82 %:lla potilaista todettiin KIT D816V -mutaatio.

Ensisijainen päätetapahtuma oli vasteiden kokonaismäärä. Vasteprosentit arvioitiin muokattujen Valentin ja Chesonin kriteerien perusteella, ja tutkimuksen ohjaustoimikunta vahvisti vasteet. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto, vasteen saavuttamiseen kulunut aika ja kokonaiselossaoloaika. Midostauriini-hoidolla saavutetut vasteet esitetään taulukossa 7. Hoidolla todettiin olevan tehoa aiempien hoitojen määrästä ja tautiin liittyvän hematologisen maligniteetin olemassaolosta tai puuttumisesta riippumatta. Vahvistettuja vasteita esiintyi sekä KIT D816V -mutaatiopositiivisilla potilailla (ORR = 63 %) että potilailla, joilla oli villityypin KIT D816V tai joiden mutaatiostatus ei ollut tiedossa (ORR = 43,8 %). KIT D816V -positiivisten potilaiden elossaoloajan mediaani oli kuitenkin pidempi, 33,9 kk (95 % lv: 20,7–42), kuin potilailla, joilla oli villityypin KIT D816V tai joiden mutaatiostatus ei ollut tiedossa. Näillä potilailla tämä aika oli 10 kk (95 % lv: 6,9–17,4). 46 %:lla potilaista todettiin yli 50 %:n pieneneminen luuytimen infiltraatiossa ja 58 %:lla todettiin yli 50 %:n pieneneminen seerumin tryptaasipitoisuuksissa. Pernan tilavuuden ≥ 10 % pienenemistä todettiin 68,9 %:lla niistä potilaista, joista oli saatavilla vähintään 1 lähtötilanteen jälkeinen arviointi (26,7 %:lla potilaista pernan tilavuus pieneni ≥ 35 %, mikä vastaa palpoiden arvioidun koon pienenemistä 50 %:lla).

Vasteen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika oli 0,3 kk (vaihteluväli 0,1–3,7 kk). Seurannan mediaanikesto oli 43 kk.

Taulukko 7 Midostauriinin teho potilailla, joilla oli ASM, SM-AHN tai MCL: ensisijainen tehopopulaatio

	Kaikki N = 89	ASM N = 16	SM-AHN N = 57	MCL N = 16
Ensisijainen päätetapahtuma				
Vasteiden kokonaismäärä, n (%) (95 % lv)	53 (59,6) (48,6–69,8)	12 (75,0) (47,6–92,7)	33 (57,9) (44,1–70,9)	8 (50,0) (24,7–75,3)
Merkittävä vaste, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Osittainen vaste, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Taudin eteneminen pysähtynyt, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Etenevä tauti, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Toissijaiset päätetapahtumat				
Vasteen mediaanikesto, kk (95 % lv)	18,6 (9,9–34,7)	36,8 (5,5–ei arvioitu)	10,7 (7,4–22,8)	ei saavutettu (3,6–ei arvioitu)
Kokonaiselossaoloajan mediaani, kk (95 % lv)	26,8 (17,6–34,7)	51,1 (28,7–ei arvioitu)	20,7 (16,3–33,9)	9,4 (7,5–ei arvioitu)
Kaplan-Meier estimaatti 5 vuoden kohdalla (95 % lv)	26,1 (14,6–39,2)	34,8 (1,7–76,2)	19,9 (8,6–34,5)	33,7 (12,3–56,8)
Tutkimukseen liittymätöntä syöpähoitoa saaneiden potilaiden taudin katsottiin edenneen uuden hoidon ajankohtana.				

Vaikkakin tutkimus suunniteltiin arvioitavaksi muokattujen Valentin ja Chesonin kriteerien perusteella eksploratiivisena jälkianalyysinä, tehoa arvioitiin myös vuoden 2013 IWG-MRT-ECNM-konsensuskriteerien (International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis) perusteella. Vaste Rydapt-hoidolle määritettiin laskennallisella algoritmillä, jota käytettiin ilman arviointia. 116 potilaasta 113:lla oli C-löydös IWG-vastekriteerien perusteella (pois lukien askites C-löydöksenä). Kaikki vasteet huomioitiin, ja 12 viikon vahvistusjakso vaadittiin (ks. taulukko 8).

Taulukko 8 Midostauriinin teho ASM:n, SM-AHN:n ja MCL:n hoidossa IWG-MRT-ECNM-konsensuskriteerien perusteella algoritmisella lähestymistavalla

	Kaikki arvioidut potilaat	ASM	SM-AHN	MCL	Alatyypin tuntematon
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Kokonaisvasteprocentti, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95 % lv)	(20,2–37,6)	(32,3–83,7)	(12,2–32,0)	(14,6–57,0)	(0,5–71,6)
Paras kokonaisvaste, n (%)					
Täydellinen remissio	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Osittainen remissio	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Kliinisen tilan koheneminen	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Vasteen kesto*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediaani (95 % lv)	Ei arv. (27,0–Ei arv.)	36,8 (10,3–36,8)	Ei arv. (17,3–Ei arv.)	Ei arv. (4,1–Ei arv.)	Ei arv.
Kokonaiselossaolo					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediaani (95 % lv)	29,9 (20,3–42,0)	51,1 (34,7–Ei arv.)	22,1 (16,8–32,2)	22,6 (8,3–Ei arv.)	Ei arv.

*Vasteen vahvistusjakso: 12 viikkoa

Analyysistä suljettiin pois askites C-löydöksenä.

Tutkimukseen liittymätöntä syöpähoitoa saaneiden potilaiden taudin katsottiin edenneen uuden hoidon ajankohtana.

Näyttöä tukeva tutkimus oli yksihaarainen, avoin vaiheen II monikeskustutkimus, johon osallistuneilla 26 potilaalla oli ASM, SM-AHN tai MCL (tutkimus CPKC412A2213). Midostauriinia annettiin suun kautta annoksella 100 mg kahdesti vuorokaudessa 28 vuorokauden hoitajaksoissa. Tutkimushoito oli lopetettava, jos potilas ei toisen hoitajakson loppuun mennessä saavuttanut merkittävää vastetta tai osittaista vastetta. Mukana oli 20 ASM-potilasta (76,9 %; heistä 17 potilaalla [85 %] oli AHN) ja 6 MCL-potilasta (23,1 %; heistä 2 potilaalla [33,3 %] oli AHN). Mediaani-ikä oli 64,5 vuotta, ja puolet potilaista oli \geq 65-vuotiaita. Lähtötilanteessa 88,5 %:lla oli $>$ 1 C-löydös ja 69,2 % oli saanut aiemmin ainakin yhtä syöpähoitoa.

Ensisijainen päätetapahtuma oli vasteiden kokonaismäärä, joka arvioitiin Valentin kriteereillä ensimmäisten kahden hoitajakson aikana. 19 potilasta (73,1 %; 95 % lv: 52,2–88,4) saavutti vasteen ensimmäisten kahden hoitajakson aikana (13 merkittävää ja 6 osittaista vastetta). Seurannan mediaanikesto oli 73 kk, eikä vasteen mediaanikestoa ole saavutettu. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli 40,0 kk (potilaiden elossaoloa seurattiin vain yhden vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen).

Pediatriset potilaat

Vaiheen II tutkimuksessa arvioitiin midostauriinin käyttöä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa pediatriassa potilailla, joilla oli äskettäin todettu FLT3-mutaatiopositiivinen AML. Tutkimukseen otettiin kolme potilasta, joilla oli FLT3-mutaatiopositiivinen AML. Heistä kahdella potilaalla (joiden iät olivat 10 vuotta ja 14 vuotta) todettiin annosta rajoittavaa toksisuutta heidän saatuaan toisen induktiohoitojakson, johon kuului midostauriinia (30 mg/m² kahdesti vuorokaudessa) yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (johon kuului sytarabiinia, 2 g/m²/vrk päivinä 1–5; fludarabiinia, 30 mg/m²/vrk päivinä 1–5; ja idarubisiinia, 12 mg/m²/vrk päivinä 2, 4 ja 6). Molemmilla potilailla todettiin merkittävästi hidastunut hematologinen toipuminen (eli pitkittynyttä asteen 4 trombosytopeniaa, joka kesti ensimmäisellä potilaalla 44 vrk ja toisella potilaalla 51 vrk, ja asteen 4 neutropeniaa, joka kesti toisella potilaalla 46 vrk). Ensimmäisen induktiohoitojakson aikana molemmat potilaat saivat midostauriinia yhdessä sytarabiinin, etoposidin ja idarubisiinin kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Rydapt-valmisteen käytöstä malignin mastosytoosin ja syöttösoluleukemian hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Rydapt-valmisteen käytöstä akuutin myelooisen leukemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Midostauriini on lääkeaine, joka imeytyy hyvin ja jolla on huono liukoisuus. Kaksi sen metaboliiteista on osoittautunut farmakologisesti aktiivisiksi (CGP52421 ja CGP62221). Usean annoksen annostelun jälkeen midostauriinin ja CGP62221:n farmakokinetiikka oli ajasta riippuvaista. Ensimmäisen viikon aikana havaittiin aluksi pitoisuuden suureneminen, jota seurasi pitoisuuden pieneneminen, kunnes vakaa tila saavutettiin päivänä 28. CGP52421:n pitoisuudet eivät näytä pienenevän yhtä merkittävästi kuin midostauriinin ja CGP62221:n pitoisuudet.

Imeytyminen

Midostauriinin absoluuttinen hyötyosuus suun kautta annostelun jälkeen ei ole tiedossa.

Ihmisellä suun kautta annettu midostauriini imeytyi nopeasti, ja kokonaisradioaktiivisuuden t_{max} havaittiin 1-3 tunnin kuluttua annoksesta. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan annoksilla > 50 mg x 2 lääkeaineen imeytyminen oli alle suhteessa annokseen.

Terveillä henkilöillä ruoan kanssa annetun midostauriinin 50 mg kerta-annoksen jälkeen midostauriinin AUC-arvo suureni tasolle 20800 ng*h/ml ja C_{max} pieneni tasolle 963 ng/ml (ks. kohta 4.5). Samaan tapaan CGP52421:n AUC suureni tasolle 19 000 ng*h/ml ja CGP62221:n AUC tasolle 29 200 ng*h/ml. CGP52421:n C_{max} pieneni tasolle 172 ng/ml ja CGP62221:n tasolle 455 ng/ml. Samanaikaisesti nautittu runsasrasvainen aterialla pidensi myös huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunutta aikaa. Kaikkien yhdisteiden T_{max} viivästy: midostauriinin t_{max} -ajan mediaani oli 3 h, CGP52421:n T_{max} oli 6 h ja CGP62221:n 7 h.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa tutkittiin Rydapt-valmisteen tehoa ja turvallisuutta, Rydapt annettiin kevyen aterian kanssa. Kun 100 mg midostauriinin kerta-annos annettiin aterioineille ASM-, SM-AHN- ja MCL-potilaille suun kautta, midostauriinin AUC_{inf} oli 49 600 ng*h/ml, C_{max} oli 2 940 ng/ml ja T_{max} oli 3 h. CGP52421:n AUC_{0-12h} oli 2 770 ng*h/ml ja C_{max} 299 ng/ml. CGP62221:n AUC_{0-12h} oli 8 700 ng*h/ml ja C_{max} 931 ng/ml. Kun toistuvia 100 mg x 2 midostauriiniannoksia annettiin suun kautta, midostauriinin $C_{min,ss}$ plasmassa oli AML-potilailla 919 ng/ml ja ASM-, SM-AHN- ja MCL-potilailla 1 060 ng/ml. CGP62221:n $C_{min,ss}$ oli AML-populaatiossa 1 610 ng/ml ja ASM-, SM-AHN- ja MCL-populaatiossa 2 020 ng/ml. CGP52421:n $C_{min,ss}$ oli AML-populaatiossa 8 630 ng/ml ja ASM-, SM-AHN- ja MCL-populaatiossa 2 860 ng/ml.

Jakautuminen

Midostauriini jakautuu kudoksiin, jakautumisen geometrinen keskiarvo on 95,2 l (V_z/F-arvo). Midostauriini ja sen metaboliitit jakautuvat lähinnä plasmassa pikemminkin kuin punasoluihin. *In vitro*-tietojen mukaan yli 98 % midostauriinista sitoutuu plasman proteiineihin kuten albumiiniin, happamaan α1-glykoproteiiniin ja lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

Midostauriini metaboloituu CYP3A4-välitteisesti lähinnä hapettamalla. Tärkeimmät plasmassa esiintyvät komponentit ovat midostauriini ja kaksi aktiivista päämetaboliittia, CGP62221 (O-demetylaation välityksellä) ja CGP52421 (hydroksylaation välityksellä), jotka tuottavat 27,7 ± 2,7 % ja 38,0 ± 6,6 % plasman kokonaisaltistuksesta 96 tunnin kohdalla midostauriinin 50 mg kerta-annoksen jälkeen.

Eliminaatio

Midostauriinin ja CGP62221- ja CGP52421-metaboliittien terminaalisten puoliintumisaikojen mediaanit plasmassa ovat noin 20,9 h (midostauriini), 32,3 h (CGP62221) ja 471 h (CGP52421). Näennäisen plasmapuhdistuman (CL/F) keskiarvo terveillä tutkittavilla oli 2,4-3,1 l/h. Populaatiofarmakokineettinen estimaatti midostauriinin puhdistumalle vakaassa tilassa oli AML-potilaille 5,9 l/h ja ASM:ia, SM-AHN:ia tai MCL:aa sairastaville potilaille 4,4 l/h. Ihmisellä tehdyn massatasapainotutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että tärkein eliminaatioreitti on erittyminen ulosteeseen (78 % annoksesta) ja valtaosa lääkkeestä erittyy metaboliitteina (73 % annoksesta). Muuttumattomana midostauriinina erittyy 3 % annoksesta. Vain 4 % annoksesta erittyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Yleisesti ottaen midostauriinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka ei ollut merkittävän epälineaarista suhteessa annokseen 25–100 mg kerta-annosten jälkeen. Toistuvilla 50–225 mg vuorokausiannoksilla altistus suureni kuitenkin vähemmän kuin suhteessa annokseen.

Toistuvien suun kautta otettujen annosten jälkeen midostauriinin farmakokinetiikka oli aikariippuvaista; midostauriinipitoisuudet plasmassa suurensivat aluksi ensimmäisen viikon aikana (C_{min}-huippuarvo) ja pienensivät sitten vähitellen vakaan tilan pitoisuuksiin noin 28 päivän jälkeen (2,5-kertainen pieneminen). Midostauriinipitoisuuksien pienemisen tarkkaa mekanismia ei tunneta, mutta syynä on todennäköisesti midostauriinin ja sen kahden aktiivisen metaboliitin (CGP52421 ja CGP62221) CYP3A4-entsyymiin kohdistuva autoinduktio. CGP62221-metaboliitin farmakokinetiikassa todettiin samankaltainen trendi. Yhden hoitokuukauden jälkeen CGP52421-pitoisuudet suurensivat midostauriinipitoisuuteen verrattuna jopa 2,5-kertaisiksi potilailla, joilla oli ASM, SM-AHN tai MCL, ja jopa 9-kertaisiksi AML-potilailla.

Lääkeaineinteraktioiden mahdollisuuden arviointi *in vitro*

In vitro-tietojen perusteella midostauriini ja sen aktiiviset metaboliitit CGP52421 ja CGP62221 katsotaan CYP1A2:n ja CYP2E1:n estäjiksi ja CYP2B6:n (induktion välittäjänä CAR) ja CYP1A2:n (induktion välittäjänä AhR) indusioijiksi.

In vitro-kokeet osoittivat, että midostauriini, CGP52421 ja CGP62221 voivat estää BCRP:n ja BSEP:n toimintaa. Fysiologiaan perustuviin farmakokineettisiin (PBPK) mallinuksisiin pohjautuvat simulaatiot ennustivat, että kahdesti vuorokaudessa otettu 50 mg tai 100 mg midostauriiniannos ei vakaassa tilassa todennäköisesti kliinisesti merkittävästi estä OATP1B:tä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokinetiikan analyysien perusteella iällä ei havaittu olevan merkitsevää vaikutusta midostauriinin eikä sen kahden aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan 65-85-vuotiailla potilailla. Midostauriiniannosta ei tarvitse muuttaa iän perusteella, jos kyseessä on aikuinen potilas, jolla on ASM, SM-AHN tai MCL tai AML.

Pediatriset potilaat

Rydapt-valmisteen käyttöä ei suositella lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2). Midostauriinin farmakokinetiikkaa lapsipotilailla arvioitiin populaatiofarmakokinetiikan menetelmin suurenevilla annoksilla toteutetussa vaiheen I monoterapiatutkimuksessa, johon osallistuneilla 22 potilaalla (12 potilaan ikä 0-2 vuotta ja 10 potilaan ikä 10-17 vuotta) oli AML tai MLL-geenin uudelleenjärjestymän omaava ALL. Midostauriinin farmakokinetiikka 30 mg/m² ja 60 mg/m² kerta-annosten ja useiden annosten jälkeen oli vähemmän kuin annosriippuvaista. Koska farmakokinetiikasta pediatriassa potilailla on vain rajoitetusti tietoa, vertailua midostauriinin farmakokinetiikkaan aikuisilla ei voida tehdä.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokinetiikan mallien analyysien perusteella sukupuolella ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta midostauriinin eikä sen aktiivisten metaboliittien puhdistumaan, eikä odotettavissa olevien altistusmuutosten (< 20 %) katsottu olevan kliinisesti merkittäviä. Midostauriiniannosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Rotu/etninen tausta

Lääkkeen farmakokineettisessa profiilissa ei todettu eroja kaukaasialaista syntyperää olevien ja mustaihoisten henkilöiden välillä. Terveillä japanilaisilla vapaaehtoisilla tehdyssä vaiheen I tutkimuksessa midostauriinin ja sen metaboliittien (CGP62221 ja CGP52421) farmakokineettiset profiilit vastasivat kaukaasialaista syntyperää olevilla ja mustaihoisilla henkilöillä toteutettujen farmakokinetiikan tutkimusten tuloksia. Midostauriiniannosta ei tarvitse muuttaa etnisen taustan perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa koskeneessa spesifisessä tutkimuksessa arvioitiin systeemistä midostauriini-altistusta, kun midostauriinia oli annettu suun kautta 50 mg kahdesti vuorokaudessa 6 vuorokauden ajan ja 50 mg kerta-annos päivänä 7 tutkittaville, joilla oli lähtötilanteessa lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokat A ja B), ja sen jälkeen 50 mg kerta-annos tutkittaville, joilla oli vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C) verrattuna henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. Suurin midostauriinipitoisuus saavutettiin kaikissa ryhmissä 2 ja 3 tunnin välillä kerta-annoksen tai toistuvien annosten jälkeen. Päivänä 1 terveillä tutkittavilla AUC₀₋₁₂ oli 8130 ng*h/ml ja C_{max} oli 1206 ng/ml. AUC₀₋₁₂ oli 39 % pienempi tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ja 36 % pienempi tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Päivänä 7 terveillä tutkittavilla AUC_{trough} (C_{trough}-käyrän alapuolinen altistus päivästä 1 päivään 7) oli 5410 ng*h/ml. AUC_{trough} oli 35 % pienempi tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ja 20 % pienempi tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta. Päivänä 7 AUC_{tau} oli 28 % pienempi tutkittavilla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ja 20 % pienempi tutkittavilla, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla midostauriinin geometriset C_{max}- ja AUC_{inf}-keskiarvot olivat alempia kontrolliryhmään verrattuna (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30100 ng.h/ml). Midostauriinin C_{max}-arvo laski keskimäärin 78 % ja AUC_{inf}-arvo keskimäärin 59 % vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla.

Lopuksi potilaiden pitkän aikavälin tiedot arvioitiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä. ASM-, SM-AHN-, MCL- ja AML-potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ei voitu todeta maksan vajaatoiminnan aiheuttamaa vaikutusta.

Kaiken kaikkiaan plasman midostauriinin ja sen metaboliittien (CGP62221 ja CGP5242) altistus (AUC) ei suurentunut, kun lievää, keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia tutkittavia verrattiin henkilöihin, joiden maksan toiminta oli normaali. Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lähtötilanteessa lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Midostauriinin ja sen aktiivisen metaboliitin CGP62221:n altistus on merkittävästi pienempi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin potilailla, joiden maksan toiminta on normaalia (ks. kohta 4.2). Tehoon liittyvät tiedot ovat kuitenkin puutteelliset annosmuutosten tarpeen arvioimiseksi vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten kautta tapahtuva eliminoituminen on midostauriinille vähäinen eliminaatioreitti. Midostauriinia ei ole arvioitu munuaisten vajaatoimintaa koskeneessa spesifisessä tutkimuksessa. Populaatiofarmakokinetiikan analyyseissa hyödynnettiin kliinisiä tutkimustietoja potilaista, joilla oli AML (n = 180) ja ASM, SM-AHN ja MCL (n = 141). Näistä 321 potilaasta 177 potilaalla oli entuudestaan lievä (n = 113), keskivaikea (n = 60) tai vaikea (n = 4) munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 15 ml/min, mutta < 90 ml/min). 144 potilaan munuaistoiminta oli lähtötilanteessa normaali (kreatiniinipuhdistuma > 90 ml/min). Näiden populaatiofarmakokinetiikan analyyseiden perusteella munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut merkittävästi midostauriinin puhdistumaan. Annosta ei siis tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Annosta rajoittavan toksisuuden vuoksi kliinisen hoidon altistustasoja ei voitu saavuttaa eläimillä. Kaikki alla kuvatut eläimillä tehdyt löydökset havaittiin huomattavasti hoitotasoa pienemmällä midostauriinialtistuksella.

Farmakologinen turvallisuus ja kerta-annosten/toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Farmakologista turvallisuutta koskevien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että midostauriini ei todennäköisesti häiritse keskushermoston vitaaleja toimintoja. *In vitro* midostauriini ei estänyt hERG-kanavien toimintaa enintään 12 μ M:n pitoisuuksina (liukoisuuden raja). Myös ihmisellä esiintyvät kaksi päämetaboliittia, GGP52421 ja CGP62221, testattiin liukoisuuden rajalla olevilla pitoisuuksilla ja ne estivät hERG-virtausta kohtuullisten turvallisuusrajojen puitteissa. Koirilla tehdyissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa todettiin yksittäisillä eläimillä syketiheyden laskua, PQ-ajan pitenemistä ja satunnaisesti ilmaantuvia eteis-kammiokatkoksia.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioivissa tutkimuksissa toksisuuden kohde-elimä olivat ruoansulatuskanava (oksentelu koirilla ja apinoilla, ripuli ja limakalvomutokset), kivekset (spermatogeneesin väheneminen), luuydin (hyposellulaarisuus) ja lymfaattiset elimet (depleetio/atrofia). Luuytimeen ja lymfaattisiin elimiin kohdistuvan vaikutuksen yhteydessä esiintyi hematologisia muutoksia eli valkosolumäärän ja lymfosyyttimäärän vähenemistä ja erytrosyyttiparametrien laskua. Maksientsyymiarvojen (ALAT ja ASAT) nousua todettiin rotilla johdonmukaisesti; koirilla ja apinoilla sitä todettiin ≥ 3 kk kestäneissä pitkäaikaistutkimuksissa. Histopatologisia korrelaatioita ei todettu.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa midostauriiniin liittyi alentunutta hedelmällisyyttä, kivesten degeneraatiota ja atrofiaa, siittiöiden liikkuvuuden vähentymistä, oligo- ja aspermiaa, alkioiden resorptioiden lisääntymistä, tiineysprosenttien laskua ja implantoituneiden alkioiden ja elävien alkioiden määrän laskua.

Alkion- ja sikiönkehitystutkimuksissa rotalla ja kanilla todettiin alkioiden myöhäisten resorptioiden lisääntymistä, sikiöiden painon pienenemistä ja luuston luutumisen vähenemistä.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa emoilla ilmeni dystokiaa ja pentuekoon pienenemistä. Pennuilla ilmeni painon laskua, nopeutunutta silmien täydellistä avautumista ja kuuloärsyksen tuottaman säpsähdysreaktion kehityksen viivästyistä.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Nuorilla rotilla tehdyssä tutkimuksessa midostauriinia annettiin elinpäivinä 7–70 syntymän jälkeen. Rotilla todettiin painon laskua sekä verenvuotoa ja eri solujen infiltraatiota keuhkoissa ja erytroosytoosia/erytrofagosytoosia suoliliepeen imusolmukkeissa. Fyysiseen kehitykseen, aistitoimintoihin tai käyttöön kohdistuvia vaikutuksia ei todettu. Paritteluindeksi, hedelmällisyysindeksi ja hedelmöittymisosuus pienenivät annoksilla 0, 5 ja 15 mg/kg/vrk, mutta eivät annoksella 2 mg/kg/vrk.

Geenitoksisuus

In vitro- ja *in vivo* -geenitoksisuustutkimuksissa, joissa arvioitiin oleellisia geenitoksisuuden päätapahtumia, ei todettu näyttöä mutageenisuudesta eikä klastogeenisuudesta. Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi (ERA)

ERA-tutkimusten perusteella midostauriini saattaa säilyä pitkään ympäristössä ja olla biokertyvä ja ympäristölle toksinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Makrogoliglyserolihydroksistearaatti
Makrogoli
Vedetön etanoli
Maissiöljyn mono-di-triglyseridit
All-rac-alfa-tokoferoli

Kapselin kuori

Liivate
Glyseroli
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)
Puhdistettu vesi

Painomuste

Karmiini (E120)
Hypromelloosi
Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukset. Yksi läpipainopakkaus sisältää 4 pehmeää kapselia.

Pakkaukset, joissa 56 (2 kpl 28 kapselin pakkausta) tai 112 (4 kpl 28 kapselin pakkausta) pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1218/001-002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. syyskuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30. toukokuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
PAES: Tehon selvittämiseksi vanhemmilla potilailla tulee myyntiluvan haltijan suorittaa ja toimittaa tulokset tutkimuksesta A2408, jossa arvioidaan midostauriinin tehoa ja turvallisuutta yhdessä tavanomaisen solunsalpaajahoidon kanssa induktio- ja konsolidaatiohoidon aikana, jonka jälkeen midostauriinia annetaan monoterapiana 12 kuukauden ajan aikuisille (≥ 18 vuoden ikäisille) potilaille, joilla on äskettäin diagnosoitu FLT3-mutatoitunut AML.	Loppuraportti: Joulukuu 2022

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rydapt 25 mg pehmeät kapselit
midostauriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pehmeä kapseli sisältää 25 mg midostauriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia ja vedetöntä etanolia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pehmeä kapseli

56 kapselia (2 kpl 28 kapselin pakkauksia)
112 kapselia (4 kpl 28 kapselin pakkauksia)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1218/001	112 kapselia (4 kpl 28 kapselin pakkauksia)
EU/1/17/1218/002	56 kapselia (2 kpl 28 kapselin pakkauksia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Rydapt 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

VÄLIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rydapt 25 mg pehmeät kapselit
midostauriini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi pehmeä kapseli sisältää 25 mg midostauriinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia ja vedetöntä etanolia. Ks. lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Pehmeä kapseli

28 kapselia. Ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1218/001	112 kapselia (4 kpl 28 kapselin pakkauksia)
EU/1/17/1218/002	56 kapselia (2 kpl 28 kapselin pakkauksia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Rydapt 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rydapt 25 mg kapselit
midostauriini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Rydapt 25 mg pehmeät kapselit midostauriini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rydapt on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rydapt-valmistetta
3. Miten Rydapt-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rydapt-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rydapt on ja mihin sitä käytetään

Mitä Rydapt on

Rydapt-lääkkeen vaikuttava aine on midostauriini. Se kuuluu proteiinikinaasin estäjien lääkeryhmään.

Mihin Rydapt-lääkettä käytetään

Rydapt-lääkettä käytetään akuutin myeloisen leukemian (AML) hoitoon aikuisilla, joilla on virhe FLT3-geenissä. Akuutti myelooinen leukemia on tiettyjen veren valkosolujen (ns. myelooisten solujen) syöpämuoto, jossa elimistö tuottaa liikaa näiden solujen poikkeavaa muotoa.

Rydapt-lääkettä käytetään myös aggressiivisen systeemisen mastosytoosin (ASM), systeemisen mastosytoosin, johon liittyy hematologinen maligniteetti (SM-AHN) ja syöttösoluleukemian (MCL) hoitoon aikuisilla. Näissä taudeissa elimistössä muodostuu liikaa syöttösoluja, jotka ovat eräs veren valkosolutyyppi. Oireet johtuvat siitä, että liialliset syöttösolut tunkeutuvat eri elimiin kuten maksaan, luuytimeen tai pernaan ja vapauttavat vereen eri aineita, mm. histamiinia.

Miten Rydapt vaikuttaa

Midostauriini salpaa tiettyjen entsyymien (kinaasien) vaikutusta poikkeavissa soluissa ja estää näiden solujen jakautumisen ja kasvun.

AML:n hoidon alussa Rydapt-lääkettä käytetään aina yhdessä kemoterapian (syöpälääkkeiden) kanssa.

Jos sinulla on kysyttävää Rydapt-lääkkeen vaikutuksesta tai siitä, miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Rydapt-valmistetta

Noudata lääkärin antamia ohjeita tarkoin. Ne saattavat erota tämän selosteen yleisohjeista.

Älä ota Rydapt-valmistetta

- jos olet allerginen midostauriinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.
- jos käytät jo jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - tuberkuloosilääkkeitä kuten rifampisiinia
 - epilepsialääkkeitä kuten karbamatsepiinia tai fenytoiinia
 - entsalutamidia eturauhassyövän hoitoon
 - mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), joka on masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Näitä lääkkeitä on vältettävä Rydapt-hoidon aikana. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinua kehoitetaan aloittamaan jonkin näistä käyttö Rydapt-hoidon aikana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Rydapt-valmistetta:

- jos sinulla on mikä tahansa infektio (tulehdus).
- jos sinulla on sydänvaivoja.
- jos sinulla on keuhko-ongelmia tai hengitysvaikeuksia.
- jos sinulla on munuaisongelmia.

Ota heti yhteys lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai sairaanhoitajaan, jos sinulla on mitä tahansa seuraavista oireista Rydapt-hoidon aikana:

- jos sinulla on kuumetta, kurkkukipua tai haavaumia suussa, sillä tämä voi johtua veren valkosoluarvojen laskusta.
- jos sinulla on uusia tai pahenevia oireita, esim. kuumetta, yskää ja mahdollisesti limaisuutta, rintakipua, hengitysvaikeuksia tai hengenahdistusta, sillä ne voivat olla keuhko-ongelmien merkkejä.
- jos sinulla on rintakipua tai epämukavia tuntemuksia rinnassa, sinua pyörryttää tai huimaa tai pyörryt, huulesi, kätesi tai jalkateräsi sinertävät tai sinulla on hengenahdistusta tai alaraajojen tai ihon turvotusta – nämä voivat olla sydänvaivojen merkkejä.

Lääkärin on ehkä muutettava Rydapt-annostasi, tauotettava Rydapt-hoitosi tai lopetettava se kokonaan.

Seuranta Rydapt-hoidon aikana

Lääkäri teettää Rydapt-hoidon aikana säännöllisiä verikokeita verisoluarvojen (veren valkosolu- ja punasoluarvojen ja verihiutalearvojen) ja elektrolyyttiarvojen (esim. kalsium-, kalium- ja magnesiumiarvojen) seuraamiseksi. Myös sydän- ja keuhkotoimintasi tutkitaan säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Rydapt-lääkettä ei pidä käyttää lasten eikä alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon, jos he saavat myös muuta solunsalpaajahoitoa, sillä tämä voi aiheuttaa eräiden verisolutyypin vaikeaa vähenemistä.

Muut lääkevalmisteet ja Rydapt

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Rydapt voi näet vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon tai muut lääkkeet voivat vaikuttaa Rydapt-hoidon tehoon.

Seuraavia lääkkeitä on vältettävä Rydapt-hoidon aikana:

- tuberkuloosilääkkeet kuten rifampisiini;
- epilepsialääkkeet kuten karbamatsepiini tai fenytoiini;
- entsalutamidi eturauhassyövän hoitoon;
- mäkikuisma (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*), masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- jotkin infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ketokonatsoli tai klaritromysiini;
- jotkin HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet kuten ritonaviiri tai efavirensi;
- jotkin masennuksen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten nefatsodoni tai bupropioni;
- jotkin veren rasva-arvojen hallintaan käytettävät lääkkeet kuten atorvastatiini tai rosuvastatiini;
- titsanidiini (lihasrelaksantti);
- klooritsoksatsoni (lihasrelaksantti).

Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, lääkäri saattaa määrätä Rydapt-hoitosi ajaksi sinulle jotakin muuta lääkettä.

Kerro myös lääkärille, jos käytät Rydapt-lääkettä ja sinulle määrätään jotakin uutta lääkettä, jota et ole aiemmin käyttänyt Rydapt-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta, jos et ole varma, onko lääkkeesi jokin edellä mainituista.

Raskaus ja imetys

Rydapt voi vahingoittaa sikiötä, eikä sen käyttöä suositella raskauden aikana. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Rydapt voi vahingoittaa vauvaa. Rydapt-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen ei saa imettää.

Ehkäisy naisille

Jos tulet raskaaksi Rydapt-hoidon aikana, lääke voi vahingoittaa sikiötä. Lääkäri pyytää sinua tekemään raskaustestin ennen Rydapt-hoidon aloittamista. Näin varmistetaan, että et ole raskaana. Rydapt-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan sen päättymisen jälkeen on käytettävä tehokasta ehkäisymenetelmää. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, mikä ehkäisymenetelmä sopii sinulle parhaiten.

Kerro heti hoitavalle lääkärille, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana.

Hedelmällisyys

Rydapt voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä. Keskustele asiasta hoitavan lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ole erityisen varovainen, jos ajat autoa tai käytät koneita, sillä Rydapt voi aiheuttaa huimausta ja pyörrytystä.

Rydapt sisältää vedetöntä etanolia (alkoholia)

Tämä lääkevalmiste sisältää 666 mg alkoholia (etanolia) per 200 mg:n annos (enimmäisvuorokausiannos), joka vastaa 14 tilavuusprosenttia vedetöntä etanolia. Alkoholimäärä 200 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa 17 ml:aa olutta tai 7 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia. Alkoholi voi olla haitallista, jos sinulla on alkoholiin liittyviä ongelmia, epilepsia tai maksasairaus, tai jos olet raskaana tai imetät.

Rydapt sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia (risiiniöljyä)

Tämä lääkevalmiste sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia, joka saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

3. Miten Rydapt-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkärin määräämää annosta ei saa ylittää.

Oikea Rydapt-annos

Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, montako kapselia sinun on otettava.

- *AML*
Tavanomainen vuorokausiannos on 50 mg (2 kapselia) kahdesti vuorokaudessa.
- *ASM, SM-AHN tai MCL*
Tavanomainen vuorokausiannos on 100 mg (4 kapselia) kahdesti vuorokaudessa.

Lääkäri saattaa pienentää annostasi tai tauottaa hoitosi. Tämä riippuu siitä, miten reagoit Rydapt-hoitoon.

Lääkkeen ottaminen

- Rydapt kannattaa ottaa samaan aikaan joka päivä, jotta sen ottaminen on helpompi muistaa.
- Ota Rydapt kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein (esim. aamiaisella ja ilta-aterian yhteydessä).
- Ota Rydapt ruoan kanssa.
- Kapselit nielaistaan kokonaisina vesilasillisen kanssa. Niitä ei saa avata, murskata eikä pureskella, jottet saisi väärää annosta ja maistaisi kapselin sisällön epämiellyttävää makua.
- *AML:n* hoidossa Rydapt-läkettä käytetään yhdessä syöpälääkkeiden kanssa. On hyvin tärkeää noudattaa hoitavan lääkärin ohjeita.
- Jos oksennat kapselien nielemisen jälkeen, älä ota enempää kapseleita ennen kuin normaalin lääkkeenottoaikataulusi mukaan on aika ottaa seuraava annos.

Rydapt-hoidon kesto

- Jatka Rydapt-lääkkeen käyttöä niin pitkään kuin lääkäri määrää. Lääkäri seuraa vointiasi säännöllisesti varmistaakseen, että hoito vaikuttaa halutulla tavalla.
- Jos Rydapt-läkettä käytetään *AML:n* hoitoon, sitä käytetään ensin yhdessä syöpälääkkeiden kanssa ja tämän jälkeen ainoana lääkkeenä enintään 12 kuukauden ajan.
- Jos kyseessä on *ASM:n*, *SM-AHN:n* tai *MCL:n* hoito, Rydapt-läkettä käytetään pitkäaikaishoitona mahdollisesti kuukausien tai vuosien ajan.

Jos sinulla on kysyttävää Rydapt-hoidon kestosta, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos otat enemmän Rydapt-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän kapseleita kuin sinun pitäisi tai jos joku muu ottaa lääkettäsi vahingossa, ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi. Saatat tarvita lääkärin hoitoa.

Jos unohtat ottaa Rydapt-valmistetta

Jos unohtat ottaa Rydapt-lääkettä, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Sen sijaan odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos.

Jos lopetat Rydapt-valmisteen oton

Rydapt-hoidon lopettaminen voi johtaa vointisi huononemiseen. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta Rydapt-lääkkeen käyttö ja kerro heti lääkärille, jos huomaat jonkin seuraavista oireista, sillä ne voivat olla allergisen reaktion merkkejä:

- hengitys- tai nielemisvaikeus
- huimaus
- kasvojen, huulten, kielen tai nielun turvotus
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai koholla olevia paukamia

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia AML:aa sairastavilla potilailla.

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista:

- heikotus, itsestään kehittyvät verenvuodot tai mustelmat, usein toistuvat infektiot, joiden merkkejä ovat esim. kuume, vilunväristykset, nielukipu tai suun haavaumat (veren solujen vähyyden merkkejä)
- kuume, limainen tai kuiva yskä, rintakipu, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus (ei-tarttuvan interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin merkkejä)
- vaikea hengenahdistus, työläs ja epätavallisen nopea hengitys, huimaus, pyörrytys, sekavuus ja äärimmäisen voimakas väsymys (akuutin hengitysvaikeusoireyhtymän merkkejä)
- infektiot, kuume, verenpaineen lasku, virtsanerityksen väheneminen, nopea syke, nopea hengitys (sepsiksen tai neutropeenisen sepsiksen merkkejä)

Muut mahdolliset haittavaikutukset AML:aa sairastavilla potilailla

Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea-asteinen, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman hoitoviikon jälkeen.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- katetrikohdan infektiot
- punaiset tai violetit, litteät, nuppineulan pään kokoiset täplät ihon alla (petekiat)
- nukahtamisvaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- hengenahdistus, työläs hengitys
- epänormaalit EKG-tulokset, jotka voivat olla lääkärillesi merkki poikkeavuudesta sydämesi sähköisessä toiminnassa, joka tunnetaan QT-ajan pitenemisenä
- huimaus, pyöritys (matala verenpaine)
- nenäverenvuoto
- nielukipu
- suun haavaumat (suutulehdus)
- pahoinvointi, oksentelu
- ylävatsakipu
- peräpukamat
- epänormaalin voimakas hikoilu
- ihottuma, johon liittyy ihon hilseilyä tai kesimistä (eksfoliatiivinen dermatiitti)
- selkäkipu
- nivelkipu
- kuume
- jano, virtsanerityksen lisääntyminen, virtsan tummuus, ihon kuivuus ja punoitus (korkeiden verensokeriarvojen eli hyperglykemian merkkejä)
- lihasheikkous, uneliaisuus, sekavuus, kouristukset, tajunnan tason muutokset (korkeiden veren natriumarvojen eli hypernatremian merkkejä)
- lihasheikkous, lihaskouristukset, sydämen rytmihäiriöt (matalien veren kaliumarvojen eli hypokalemian merkkejä)
- mustelmanmuodostus ja verenvuoto (veren hyytymishäiriö)
- verikokeiden epänormaalit tulokset, jotka voivat antaa lääkärille tietoja kehosi tiettyjen osien toiminnasta: korkeat alaniiniaminotransferaasiarvot (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvot (ASAT) (kertovat maksan toiminnasta).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- ylähengitystieinfektio
- pahoinvointi, oksentelu, ummetus, mahakipu, tiheä virtsaamistarve, jano, lihasheikkous ja lihasten nykiminen (korkeiden veren kalsiumarvojen eli hyperkalsemian merkkejä)
- pyörtyminen
- tahdosta riippumaton vartalon vapina
- päänsärky, huimaus (korkea verenpaine)
- nopea syke (sinustakykardia)
- nesteen kertyminen sydämen ympärille, mikä voi vaikeissa tapauksissa huonontaa sydämen pumppauskykyä (perikardiumeffuusio eli nesteen kertyminen sydänpussiin)
- nesteen kertyminen keuhkoihin/rintaonteloon, mikä voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa hengenahdistusta (pleuraeffuusio eli nesteen kertyminen keuhkopussiin)
- nielukipu ja nuha
- silmäluomien turvotus
- epämukavat tuntemukset peräaukon ja peräsuolen alueella
- vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus (epämukavat tuntemukset vatsassa)
- ihon kuivuus
- silmäkipu, näön sumeneminen, huono valon sieto (sarveiskalvotulehdus)
- niskakipu
- luukipu
- raajakipu
- painonnousu
- veren hyytyminen katetriin
- verikokeiden epänormaalit tulokset, jotka voivat antaa lääkärille tietoja kehosi tiettyjen osien toiminnasta: korkea virtsahapon määrä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia ASM:ia, SM-AHN:ia tai MCL:aa sairastavilla potilailla.

Kerro heti lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos huomaat jonkin seuraavista:

- voimattomuus, itsestään ilmaantuva verenvuoto tai mustelmat, usein toistuvat infektiot joihin liittyy oireita kuten kuume, vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat (merkkejä verisolujen vähäisestä määrästä)
- kuume, yskä, hengityksen työläisyys tai kivuliaisuus, hengityksen vinkuminen, rintakipu hengittämisen yhteydessä (keuhkokuumeen merkkejä)
- kuume, kuiva tai limainen yskä, rintakipu, hengitysvaikeudet tai hengenahdistus (ei-tarttuvan interstitiaalisen keuhkosairauden tai pneumoniitin merkkejä)
- infektiot, kuume, huimaus, pyöritys, vähentynyt virtsaaminen, nopea sydämen syke, nopea hengitys (sepsiksen tai neutropeenisen sepsiksen merkkejä)
- verioksennukset, mustat tai veriset ulosteet (ruoansulatuskanavan verenvuodon merkkejä)

Muut mahdolliset haittavaikutukset ASM:ia, SM-AHN:ia tai MCL:aa sairastavilla potilailla
Muita haittavaikutuksia luetellaan jäljempänä. Jos jokin näistä haittavaikutuksista on vaikea-asteinen, kerro siitä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai keskivaikeita ja häviävät yleensä muutaman hoitoviikon jälkeen.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- virtsatieinfektio
- ylähengitystieinfektio
- päänsärky
- huimaus
- hengenahdistus, työläs hengitys
- yskä
- nesteen kertyminen keuhkoihin/rintaonteloon, mikä voi vaikeissa tapauksissa aiheuttaa hengenahdistusta (pleuraeffuusio eli nesteen kertyminen keuhkopussiin)
- epänormaalit EKG-tulokset, jotka voivat olla lääkärillesi merkki poikkeavuudesta sydämesi sähköisessä toiminnassa, joka tunnetaan QT-ajan pitenemisenä
- nenäverenvuoto
- pahoinvointi, oksentelu
- ripuli
- ummetus
- raajojen turvotus (pohkeissa, nilkoissa)
- voimakas väsymys
- kuume
- jano, virtsanerityksen lisääntyminen, virtsan tummuus, ihon kuivuus ja punoitus (korkeiden verensockeriarvojen eli hyperglykemian merkkejä)
- ihon ja silmien keltaisuus (merkki veren korkeasta bilirubiinimäärästä)
- verikokeiden epänormaalit tulokset, jotka viittaavat mahdollisiin haimaongelmiin (korkeat lipaasi- tai amylaasimäärät) tai maksaongelmiin (korkeat alaniiniaminotransferaasin (ALAT) tai aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) määrät).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- vartalon tahaton tärinä
- limainen yskä, rintakipu, kuume (keuhkoputkitulehdus)
- suun yskänrokko (huuliherpes, johtuu virusinfektiosta)
- kipu virtsatesassa ja tiheä virtsaamistarve (virtsarakkotulehdus)
- paineen tunne tai kipu poskien ja otsan alueella (nenän sivuontelotulehdus)
- punoittava, turvonnut ja kivulias ihottuma millä tahansa ihoalueella (ruusu)
- yöruusu (herpes zoster)
- tarkkaavuushäiriöt
- kiertohuimaus
- mustelmanmuodostus (verenpurkaumat)
- mahavaivat, ruoansulatushäiriöt
- voimattomuus
- vilunväristykset
- yleistynyt turvotus
- painonnousu
- ruhjevammat
- kaatumiset
- huimaus, pyörrytys (matala verenpaine)
- kurkkukipu
- nopea painonnousu.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Rydapt-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos pakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rydapt sisältää

- Vaikuttava aine on midostauriini. Yksi pehmeä kapseli sisältää 25 mg midostauriinia.
- Muut aineet ovat: makrogoliglyserolihydroksistearaatti (ks. kohta 2 ”Rydapt sisältää makrogoliglyserolihydroksistearaattia (risiiniöljyä”), liivate, makrogoli, glyseroli, vedetön etanoli (ks. kohta 2 ”Rydapt sisältää vedetöntä etanolia (alkoholia)”), maissiöljyn mono-di-triglyseridit, titaanidioksidi (E171), all-rac-alfa-tokoferoli, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), karmiini (E120), hypromelloosi, propyleeniglykoli, puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rydapt 25 mg pehmeät kapselit (kapselit) ovat vaaleanoransseja, pitkänomaisia kapseleita, joissa on punaisella painettu merkintä ”PKC NVR”.

Kapselit on pakattu läpipainopakkauksiin ja ne taas 56 kapselin (2 kpl 28 kapselin pakkauksia) tai 112 kapselin pakkauksiin (4 kpl 28 kapselin pakkauksia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä maassasi.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>