

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Rydapt 25 mg mjúk hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 25 midostaurin.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert mjúkt hylki inniheldur um það bil 83 mg vatnsfrítt etanól og 415 mg macrogolglycerol hydroxystearat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki (hylki)

Ljósappelsínugul, ílöng hylki með „PKC NVR“ áprentuðu með rauðu lettri. Stærð hylkisins er um það bil 25,4 x 9,2 mm.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Rydapt er ætlað

- samhliða hefðbundinni innleiðingu með daunorubicini og cytarabini og háskammta upprætingarkafli krabbameinslyfjameðferðar með cytarabini, og hjá sjúklingum með algjöra svörun sem síðan fá viðhaldsmeðferð með einu lyfi, Rydapt, hjá fullorðnum sjúklingum með nýgreint bráðamergfrumuhvítblæði (AML) sem eru með FLT3 stökkbreytingu (sjá kafla 4.2);
- sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum með ágengt altækt mastfrumnager (ASM), altækt mastfrumnager ásamt æxlisvexti í blóði og blóðmyndandi vef (SM-AHN) eða mastfrumuhvítblæði (MCL).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af krabbameinsmeðferð skal hefja meðferð með Rydapt.

Áður en meðferð með midostaurini hefst verður að staðfesta FLT3 stökkbreytingu (ITD [internal tandem duplication] eða TKD [tyrosine kinase domain]) hjá sjúklingum með bráðamergfrumuhvítblæði, með gilduðu prófi.

### Skammtar

Rydapt á að taka inn tvisvar á sólarhring með um það bil 12 klst. millibili. Hylkin á að taka með mat (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Gefa skal fyrirbyggjandi ógleðistillandi meðferð samkvæmt starfsvenjum á hverjum stað í samræmi við þol sjúklings.

### Bráðamergrumuhvítblæði (AML)

Ráðlagður skammtur af Rydapt er 50 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Rydapt er gefið á degi 8-21 í innleiðingar- og uppræt看arköflum krabbameinslyfjameðferðar og síðan hjá sjúklingum með algjöra svörun á hverjum degi sem einlyfja viðhaldsmeðferð þar til sjúkdómurinn versnar í allt að 12 meðferðarlotur sem hver stendur í 28 daga (sjá kafla 4.1). Hjá sjúklingum sem fá ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna skal hætta meðferð með Rydapt 48 klst. áður en undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumuígræðslu fer fram.

### *Breytingar á skömmum við AML*

Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum Rydapt hjá sjúklingum með AML eru gefnar í töflu 1.

**Tafla 1 Ráðleggingar varðandi hlé á skömmtum með Rydapt, minnkun skammta og stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með AML**

| Kafli                          | Forsendur  | Skömmtum Rydapt   |
|--------------------------------|--|---|
| Innleiðing, uppræt看 og viðhald | 3./4. stigs íferð í lungum                             | Gera hlé á Rydapt það sem eftir er meðferðarlotunnar. Hefja aftur meðferð með Rydapt með sama skammti þegar íferðin er orðin $\leq 1$ . stigs.  |
|                                | Aðrar 3./4. stigs eiturvekanir sem ekki eru á blóðmynd | Gera hlé á Rydapt þar til eiturvekanir sem taldar eru að minnsta kosti mögulega tengdar Rydapt eru orðnar $\leq 2$ . stigs, hefja síðan meðferð með Rydapt að nýju.   |
|                                | QTc bil $>470$ msek. og $\leq 500$ msek.               | Minnka Rydapt skammt í 50 mg einu sinni á sólarhring það sem eftir er af meðferðarlotunni. Hefja aftur meðferð með Rydapt við upphafsskammt í næstu meðferðarlotu að því tilskildu að lenging QTc bils hafi gengið til baka að $\leq 470$ msek. við upphaf þeirrar meðferðarlotu. Annars á að halda áfram með Rydapt 50 mg einu sinni á sólarhring  |
|                                | QTc bil $>500$ msek                                    | Stöðva eða gera hlé á Rydapt það sem eftir er meðferðarlotunnar. Ef lenging QTc bils hefur gengið til baka að $\leq 470$ msek. rétt fyrir næstu meðferðarlotu skal hefja aftur meðferð með Rydapt við upphafsskammt. Ef lenging QTc bils hefur ekki gengið til baka tímanlega til að hefja næstu meðferðarlotu á ekki að gefa Rydapt í þeirri meðferðarlotu. Stöðva má meðferð með Rydapt í eins margar meðferðarlotur og þörf er á þar til lenging QTc bils hefur gengið til baka. |
| Einungis viðhald               | 4. stigs daufkyrningafæð (ANC $<0,5 \times 10^9/l$ )   | Gera hlé á Rydapt þar til ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , hefja síðan meðferð að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring. Ef daufkyrningafæð (ANC $<1,0 \times 10^9/l$ ) er enn til staðar eftir $>2$ vikur og er talin tengjast Rydapt, skal stöðva meðferð með Rydapt.   |
|                                | Viðvarandi 1./2. stigs eiturvekanir                    | Viðvarandi 1./2. stigs eiturvekanir sem sjúklingar telja óásættanlegar geta leitt til hlés í allt að 28 sólarhringa.  |

ANC: Heildar daufkyrningafjöldi

Ágengt altækt mastfrumnager (ASM), altækt mastfrumnager ásamt æxlisvexti í blóði og blóðmyndandi vef (SM-AHN) og mastfrumuhvítblæði (MCL)

Ráðlagður upphafsskammtur af Rydapt er 100 mg til inntöku tvisvar á sólarhring.

Halda skal meðferð áfram eins lengi og klínískur ávinningur er til staðar eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

*Breytingar á skömmtum við ASM, SM-AHN og MCL*

Ráðleggingar varðandi breytingar á skömmtum Rydapt hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL eru gefnar í töflu 2.

**Tafla 2 Ráðleggingar varðandi hlé á skömmtum með Rydapt, minnkun skammta og stöðvun meðferðar hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL**

| <b>Forsendur</b>   | <b>Skömmtun Rydapt</b>  |
|--|---|
| ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l sem rekja má til Rydapt hjá sjúklingum sem ekki voru með mastfrumuhvítblæði (MCL), eða ANC innan við 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l sem rekja má til Rydapt hjá sjúklingum með gildi ANC á bilinu 0,5-1,5 x 10 <sup>9</sup> /l við upphaf  | Gera hlé á Rydapt þar til ANC ≥1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, hefja síðan meðferð að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring og ef það þolist vel þá auka í 100 mg tvisvar á sólarhring.<br>Stöðva meðferð með Rydapt ef lágt gildi ANC er viðvarandi í >21 dag og það er talið tengjast Rydapt.   |
| Blóðflagnafjöldi er innan við 50 x 10 <sup>9</sup> /l sem rekja má til Rydapt hjá sjúklingum sem ekki voru með mastfrumuhvítblæði (MCL), eða blóðflagnafjöldi innan við 25 x 10 <sup>9</sup> /l sem rekja má til Rydapt hjá sjúklingum með blóðflagnafjölda á bilinu 25-75 x 10 <sup>9</sup> /l við upphaf | Gera hlé á Rydapt þar til blóðflagnafjöldi er meiri en eða jafnt og 50 x 10 <sup>9</sup> /l, hefja síðan meðferð með Rydapt að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring og ef það þolist vel þá auka í 100 mg tvisvar á sólarhring.<br>Stöðva meðferð með Rydapt ef gildi blóðflagna er viðvarandi lágt í >21 dag og það er talið tengjast Rydapt.                                       |
| Hemóglóbín er innan við 8 g/dl sem rekja má til Rydapt hjá sjúklingum sem ekki voru með mastfrumuhvítblæði (MCL), eða lífshættulegt blóðleysi sem rekja má til Rydapt hjá sjúklingum með gildi hemóglóbíns á bilinu 8-10 g/dl við upphaf   | Gera hlé á Rydapt þar til hemóglóbín er meira en eða jafnt og 8 g/dl, hefja síðan meðferð með Rydapt að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring og ef það þolist vel þá auka í 100 mg tvisvar á sólarhring.<br>Stöðva meðferð með Rydapt ef gildi hemóglóbíns er viðvarandi lágt í >21 dag og það er talið tengjast Rydapt.   |
| 3./4. stigs ógleði og/eða uppköst þrátt fyrir ákjósanlegustu ógleðistillandi meðferð   | Gera hlé á Rydapt í 3 daga (6 skammta), hefja síðan meðferð að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring og ef það þolist vel þá auka smám saman í 100 mg tvisvar á sólarhring.   |
| Aðrar 3./4. stigs eiturverkanir sem ekki eru á blóðmynd  | Gera hlé á Rydapt þar til áhrifin eru ≤2. stigs, hefja síðan meðferð með Rydapt að nýju með 50 mg tvisvar á sólarhring og ef það þolist vel þá auka í 100 mg tvisvar á sólarhring.<br>Stöðva meðferð með Rydapt ef eiturverkanir ganga ekki til baka að því marki að þær verði ≤2. stigs innan 21 dags eða þegar verulegar eiturverkanir koma aftur við minnkaðan skammt af Rydapt. |
| ANC: Heildardaufkyrningafjöldi<br>CTCAE alvarleikaflokkun: 1. stig=væg einkenni; 2.=miðlungsmikil einkenni; 3.=veruleg einkenni; 4.=lífshættuleg einkenni.   |   |

### Skammtar sem gleymast

Ef skammtur gleymist á sjúklingurinn að taka næsta skammt á áætluðum tíma.

Ef sjúklingurinn kastar upp á hann ekki að taka viðbótarskammt af Rydapt heldur taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

### Sérstakir hópar

#### Aldraðir ( $\geq 65$ ára)

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.2). Takmörkuð reynsla er af notkun midostaurins hjá sjúklingum með bráðamergfrumuhvítblæði (AML) á aldrinum 60-70 ára og engin reynsla er hjá sjúklingum með AML sem eru eldri en 70 ára. Hjá sjúklingum á aldrinum  $\geq 60$  ára skal einungis nota Rydapt hjá sjúklingum sem koma til greina fyrir öflugra innleiðingu krabbameinslyfjameðferðar með fullnægjandi færnistöðu og án verulegra fylgisjúkdóma.

#### Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Klínísk reynsla hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi er takmörkuð og engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

#### Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta (Child-Pugh A eða B) lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Útsetning fyrir midostaurini og virku umbrotsefni þess, CGP62221, er talsvert minni hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Hins vegar liggja ekki fyrir nægar upplýsingar um verkun hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi til þess að gefa til kynna hvort þörf sé á aðlögun skammta.

#### Brátt formerglingahvítblæði (promyelocytic leukaemia)

Rydapt hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með brátt formerglingahvítblæði og því er notkun þess ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum.

#### Börn

Ekki skal nota Rydapt samhliða öflugri samsettri krabbameinslyfjameðferð við AML hjá börnum sem tekur til antracyclina, fludarabins og cytarabins vegna hættu á að bati með tilliti til blóðmyndar dragist á langinn (t.d. langvarandi veruleg daufkyrningafæð og blóðflagnafæð) (sjá kafla 4.4 og 5.1).

### Lyfjagjöf

Rydapt er ætlað til inntöku.

Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Þau má ekki opna, mylja eða tyggja til að tryggja rétta skömmtun og til að koma í veg fyrir óþægilegt bragð af innihaldi hylkisins.

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðameðferð með öflugum CYP3A4 virkjum t.d. rifampicini, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), carbamazepini, enzalutamídi, fenytoini (sjá kafla 4.5).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Daufkyrningafæð og sýkingar

Daufkyrningafæð hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Rydapt einu sér og samhliða krabbameinslyfjameðferð (sjá kafla 4.8). Veruleg daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga  $<0,5 \times 10^9/l$ ) gekk yfirleitt til baka þegar gert var hlé á meðferð með Rydapt og meðferð hætt í rannsóknum á ASM, SM-AHN og MCL. Hafa skal reglulegt eftirlit með fjölda hvíttra blóðkorna, sérstaklega við upphaf meðferðar.

Hjá sjúklingum sem fá verulega óútskýrða daufkyrningafæð skal gera hlé á meðferð með Rydapt þar til heildarfjöldi daufkyrninga er  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ , samkvæmt ráðleggingum í töflum 1 og 2. Stöðva skal meðferð með Rydapt hjá sjúklingum sem fá endurtekna eða langvarandi verulega daufkyrningafæð sem grunur er um að tengist Rydapt (sjá kafla 4.2).

Hafa skal stjórn á öllum virkum alvarlegum sýkingum áður en meðferð með Rydapt einu sér er hafin. Hafa skal eftirlit með vísbendingum og einkennum sýkingar hjá sjúklingum, þar með talið öllum tækja-tengdum sýkingum, og ef sýking greinist skal veita viðeigandi meðferð fljótt, þar með talið stöðva meðferð með Rydapt ef þörf krefur.

##### Truflun á starfsemi hjarta

Sjúklingar með hjartabilun með einkennum voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Í rannsóknunum á ASM, SM-AHN og MCL kom fram truflun á starfsemi hjarta, eins og hjartabilun (þar með talið nokkur dauðsföll) og tímabundin minnkun á útfallsbroti vinstri slegils. Í slembuðu AML rannsókninni var enginn munur á hjartabilun á hópnum sem fékk Rydapt + krabbameinslyfjameðferðar og hópnum sem fékk lyfleysu + krabbameinslyfjameðferð. Gæta skal varúðar við notkun Rydapt hjá sjúklingum í áhættuhópi og hafa náði eftirlit með sjúklingunum með því að meta útfallsbrot vinstri slegils þegar við á klínískt (upphafsgildi og meðan á meðferð stendur).

Fram kom aukin tíðni lengingar QTc bils hjá sjúklingum sem fengu meðferð með midostaurini (sjá kafla 4.8), hins vegar var ekki hægt að skýra þetta í tengslum við verkunarhátt. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum í hættu á lengingu QTc bils (t.d. vegna samhliða lyfjameðferðar og/eða breytinga á blóðsöltum). Íhuga skal mat á QT bili með hjartarafriti ef Rydapt er tekið samtímis lyfjum sem geta lengt QT bil.

##### Eiturverkanir á lungu

Millivefslungnasjúkdómur og millivefslungnabólga (pneumonitis), í sumum tilvikum banvænt, hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með Rydapt einu sér eða samhliða krabbameinslyfjameðferð. Hafa skal eftirlit með sjúklingunum með tilliti til einkenna frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms eða millivefslungnabólgu og stöðva meðferð með Rydapt hjá sjúklingum sem fá einkenni frá lungum sem benda til millivefslungnasjúkdóms eða millivefslungnabólgu sem eru  $\geq 3$ . stigs (NCI CTCAE) og ekki má rekja til sýkingar.

##### Eiturverkanir á fósturvísi/fóstur og brjóstgjöf

Upplýsa skal konur á meðgöngu um hugsanlega hættu fyrir fóstur. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að taka þungunarpróf innan 7 sólarhringa áður en meðferð með Rydapt hefst og nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rydapt stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð er hætt.

Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum af völdum Rydapt eiga konur að hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með Rydapt stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.6).

## Börn

Ekki skal nota Rydapt samhliða öflugri samsettri krabbameinslyfjameðferð við AML hjá börnum sem tekur til antracyclina, fludarabins og cytarabins vegna hættu á að bati með tilliti til blóðmyndar dragist á langinn (t.d. langvarandi veruleg daufkyrningafæð og blóðflagnafæð) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

## Verulega skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar gjöf midostaurins er íhuguð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi og hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til eiturverkana (sjá kafla 5.2).

## Milliverkanir

Gæta skal varúðar þegar midostaurini er ávísað samhliða lyfjum sem eru öflugir hemlar CYP3A4, t.d. en ekki takmarkað við, sveppalyf (t.d. ketoconazol), ákveðin lyf við veirusýkingum (t.d. ritonavir), sýklalyf af flokki makrólíða (t.d. claritromycin) og nefazodon því þau geta aukið plasmabéttni midostaurins, sérstaklega þegar meðferð með þeim er hafin (á ný) samhliða midostaurinmeðferð (sjá kafla 4.5). Íhuga skal notkun annarra lyfja sem eru ekki öflugir CYP3A4 hemlar. Í þeim tilvikum þar sem önnur fullnægjandi meðferð er ekki fyrir hendi skal hafa náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til eiturverkana sem tengjast midostaurini.

## Hjálpæfni

Lyfið inniheldur macrogolglycerol hydroxystearat, sem getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

Lyfið inniheldur 666 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 200 mg skammti (hámarksdagsskammtur) sem samsvarar 14% rúmmálsprósentu vatnsfrís etanóls. Magnið samsvarar allt að 17 ml bjórs eða 7 ml léttvins í 200 mg skammti. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif. Alkóhól getur verið skaðlegt sjúklingum með vandamál tengd áfengi, flogaveiki eða lifrarsjúkdóma eða á meðgöngu og við brjóstgjöf.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Umbrot midostaurins í lifur eru umfangsmikil einkum fyrir tilstilli CYP3A4 ensíma sem eru annaðhvort virkjuð eða þeim hamlað af fjölda lyfja sem notuð eru samhliða.

### Áhrif annarra lyfja á Rydapt

Lyf eða efni sem vitað er að hafa áhrif á virkni CYP3A4 geta haft áhrif á plasmabéttni midostaurins og þar með á öryggi og/eða verkun Rydapt.

### Öflugir CYP3A4 virkjar

Ekki má nota Rydapt og öfluga virkja CYP3A4 (t.d. carbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenytoin, jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) samhliða (sjá kafla 4.3). Öflugir CP3A4 virkjar draga úr útsetningu fyrir midostaurini og virkum umbrotsefnum þess (CGP52421 og CGP62221). Í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum dró samhliðanotkun öfluga CYP3A4 virkjans rifampicins (600 mg á sólarhring) að jafnvægi með 50 mg stökum skammti af midostaurini úr  $C_{max}$  fyrir midostaurin um 73% og  $AUC_{inf}$  um 96% að meðaltali. CGP62221 sýndi svipað mynstur. Meðaltal  $AUC_{last}$  fyrir CGP52421 lækkaði um 60%.

### Öflugir CYP3A4 hemlar

Öflugir CYP3A4 hemlar geta aukið þéttni midostaurins í blóði. Í rannsókn hjá 36 heilbrigðum einstaklingum, olli samhliðanotkun öfluga CYP3A4 hemilsins ketoconazols að jafnvægi og staks 50 mg skammts af midostaurini marktækt aukinni útsetningu fyrir midostaurini (1,8 föld aukning á  $C_{max}$  og 10 föld aukning á  $AUC_{inf}$ ) og 3,5 faldri aukningu á  $AUC_{inf}$  fyrir CGP62221 en  $C_{max}$  virku umbrotsefnanna (CGP62221 og CGP52421) minnkaði um helming (sjá kafla 5.2). Við jafnvægi midostaurins (50 mg tvisvar á sólarhring í 21 dag) ásamt öfluga CYP3A4 hemlinum itraconazoli við jafnvægi hjá undirhóp sjúklinga (N=7), jókst útsetning fyrir midostaurini við jafnvægi ( $C_{min}$ ) 2,09 falt.  $C_{min}$  fyrir CGP52421 jókst 1,3 falt en engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir CGP62221 komu fram (sjá kafla 4.4).

### Áhrif Rydapt á önnur lyf

#### Hvarfefni CYP ensíma

Hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði  $AUC_{inf}$  fyrir búprópíón (hvarfefni CYP2B6) um 48%,  $AUC_{last}$  um 49% og  $C_{max}$  um 55% þegar stakur skammtur af búprópíóni var gefinn samhliða mörgum skömmtum af midostaurini (50 mg tvisvar á sólarhring) við jafnvægi samanborið við gjöf búprópíóns eingöngu. Þetta táknar að midostaurin er vægur virkir CYP2B6. Lyf sem eru með þröngt meðferðarbil og eru hvarfefni CYP2B6 (t.d. búprópíón eða efavirenz) skal nota af varúð við gjöf samhliða midostaurini og hugsanlega þarf að aðlaga skammta til að viðhalda ákjósanlegustu útsetningu.

Byggt á *in-vitro* gögnum eru midostaurin og virk umbrotsefni þess, CGP52421 og CGP62221, hemlar CYP1A2 og CYP2E1 og virkjar CYP1A2. Þess vegna skal gæta varúðar við notkun lyfja sem eru með þröngt meðferðarbil og eru hvarfefni CYP1A2 (t.d. tizanidin) og CYP2E1 (t.d. chlorzoxazon) við gjöf samhliða midostaurini og hugsanlega þarf að aðlaga skammta til að viðhalda ákjósanlegustu útsetningu.

#### Hvarfefni flutningspróteina

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst  $AUC_{inf}$  fyrir rosuvastatin (hvarfefni BCRP) um 37%,  $AUC_{last}$  um 48% og  $C_{max}$  gildi tvöfaldaðist um það bil (2,01 sinnum) þegar stakur skammtur af rosuvastatini var gefinn samhliða stökum skammti af midostaurini (100 mg) samanborið við gjöf rosuvastatins eingöngu. Þetta gefur til kynna að midostaurin hafi væg hamlandi áhrif á hvarfefni BCRP. Gæta skal varúðar við notkun lyfja sem eru með þröngt meðferðarbil og eru hvarfefni flutningspróteinsins BCRP (t.d. rosuvastatin eða atorvastatin) við gjöf samhliða midostaurini og hugsanlega þarf að aðlaga skammta til að viðhalda ákjósanlegustu útsetningu.

#### Hormónagetnaðarvarnir

Engar klínískt marktækar lyfjahvarfamilliverkanir komu fram við notkun margra skammta af midostaurini (50 mg tvisvar á sólarhring) við jafnvægi og getnaðarvarnalyfja til inntöku sem innihéldu etínýlestradíól og levónorgestrel hjá heilbrigðum konum. Því er ekki gert ráð fyrir að gjöf midostaurins samhliða skerði öryggi getnaðarvarnar með þessa samsetningu.

#### Milliverkanir við mat

Hjá heilbrigðum einstaklingum jókst frásog midostaurins (AUC) um að meðaltali 22% þegar Rydapt var gefið samhliða hefðbundinni máltíð og um að meðaltali 59% þegar það var gefið samhliða fituríkri máltíð. Hámarksþéttni midostaurins ( $C_{max}$ ) minnkaði um 20% með hefðbundinni máltíð og um 27% með fituríkri máltíð, samanborið við fastandi ástand (sjá kafla 5.2).

Ráðlagt er að gefa Rydapt með mat.



## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Konur á barneignaraldri

Upplýsa skal konur á barneignaraldri um að dýrarannsóknir sýni að midostaurin hafi skaðleg áhrif á fóstur. Konum á barneignaraldri sem stunda kynlíf er ráðlagt að taka þungunarpróf innan 7 daga áður en meðferð með Rydapt er hafin og að nota örugga getnaðarvörn (aðferð sem veldur innan við 1% líkum á þungun) meðan á meðferð með Rydapt stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð með Rydapt er hætt.

### Meðganga

Midostaurin getur valdið fósturskaða þegar það er notað af konum á meðgöngu. Engar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir hafa verið gerðar hjá konum á meðgöngu. Rannsóknir á æxlun hjá rottum og kaninum sýndu að midostaurin hefur eiturverkun á fóstur (sjá kafla 5.3). Rydapt er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

### Brjóstagjöf

Ekki þekkt hvort midostaurin eða virku umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar hjá dýrum hafa sýnt að midostaurin og virk umbrotsefni þess skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Hætta skal brjóstagjöf meðan á meðferð með Rydapt stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

### Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Rydapt á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir á midostaurini hafa sýnt skerta frjósemi (sjá kafla 5.3).

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rydapt hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá sundli og svima hjá sjúklingum á meðferð með Rydapt og hafa skal það í huga við mat á hæfni sjúklinga til aksturs og notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

### Samantekt á upplýsingum um öryggi

#### Bráðamergfrumuhvítblæði (AML)

Mat á öryggi Rydapt (50 mg tvisvar á sólarhring) hjá sjúklingum með nýgreint AML með FLT3 stökkbreytingu byggist á III. stigs, slembaðri tvíblindri rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá 717 sjúklingum. Heildarmiðgildi á lengd útsetningar fyrir lyfinu var 42 dagar (á bilinu 2 til 576 dagar) hjá sjúklingum sem fá Rydapt auk hefðbundinnar krabbameinslyfjameðferðar samanborið við 34 daga (á bilinu 1 til 465 dagar) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu auk hefðbundinnar krabbameinslyfjameðferðar. Hjá þeim 205 sjúklingum (120 í Rydapt hópnum og 85 í lyfleysuhópnum) sem fóru yfir í viðhaldskaflann, var miðgildi á lengd útsetningar fyrir lyfinu í viðhaldskaflanum 11 mánuðir hjá báðum hópnum (16 til 520 dagar hjá sjúklingum í Rydapt hópnum og 22 til 381 dagur í lyfleysuhópnum).

Algengustu aukaverkanirnar hjá þeim sem fengu Rydapt voru daufkyrningafæð með hita (83,4%), ógleði (83,4%), skinnflagningsbólga (61,6%), uppköst (60,7%), höfuðverkur (45,9%), depilblæðingar (35,8%) og hiti (34,5%). Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð með hita (83,5%), eitilfrumnafæð (20,0%), tækja-tengd sýking (15,7%), skinnflagningsbólga (13,6%), blóðsykurshækkun (7,0%) og ógleði (5,8%). Algengustu óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar voru minnkað hemóglóbín (97,3%), fækkun á heildarfjölda daufkyrninga (86,7%), aukning ALT (84,2%), aukning AST (73,9%) og blóðkalíumlækkun (61,7%). Algengustu 3./4. stigs óeðlilegu rannsóknaniðurstöðurnar voru fækkun á heildarfjölda daufkyrninga (85,5%), minnkað hemóglóbín (78,5%), aukning ALT (19,4%) og blóðkalíumlækkun (13,9%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir með svipaðri tíðni hjá sjúklingum sem fengu Rydapt og sjúklingum sem fengu lyfleysu. Algengasta alvarlega aukaverkunin hjá báðum hópum var daufkyrningafæð með hita (16%).

Meðferð var hætt vegna einherrar aukaverkunar hjá 3,1% sjúklinga sem fengu Rydapt samanborið við 1,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Algengasta 3./4. stigs aukaverkunin sem leiddi til þess að meðferð var hætt hjá þeim sem fengu Rydapt var skinnflagningsbólga (1,2%).

#### *Upplýsingar um öryggi í viðhaldskafla*

Í töflu 3 er gefin upp tíðni aukaverkana fyrir rannsóknina í heild, en viðhaldskaflinn (Rydapt eingöngu eða lyfleysa) var metinn sér og kom fram munur á gerð og alvarleika aukaverkana. Heildartíðni aukaverkana í viðhaldskaflanum var yfirleitt lægri en meðan á innleiðingar- og upprætningarkaflanum stóð. Tíðni aukaverkana var samt sem áður hærri hjá þeim sem fengu Rydapt en hjá þeim sem fengu lyfleysu í viðhaldskaflanum. Aukaverkanir sem komu oftast fram hjá þeim sem fengu midostaurin en þeim sem fengu lyfleysu í viðhaldskaflanum voru: ógleði (46,4% samanborið við 17,9%), blóðsykurshækkun (20,2% samanborið við 12,5%), uppköst (19% samanborið við 5,4%) og lenging á QT bili (11,9% samanborið við 5,4%).

Flestar breytingarnar á blóðmynd sem greint var frá komu fram í innleiðingar- og upprætningarkaflanum þegar sjúklingarnir fengu Rydapt eða lyfleysu auk krabbameinslyfjameðferðar. Algengustu 3./4. stigs breytingarnar á blóðmynd sem greint var frá hjá sjúklingum í viðhaldskafla með Rydapt voru lækkun á heildarfjölda daufkyrninga (20,8% samanborið við 18,8%) og hvítfrumnafæð (7,5% samanborið við 5,9%).

Aukaverkanir sem greint var frá í viðhaldskaflanum leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 1,2% sjúklinga sem fengu Rydapt og engum sem fékk lyfleysu.

#### ASM, SM-AHN og MCL

Lagt var mat á öryggi Rydapt (100 mg tvisvar á sólarhring) þegar það er gefið eitt sér hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL, hjá 142 sjúklingum í tveimur stakarma, opnum, fjölsetra rannsóknum. Miðgildi tímalengdar útsetningar fyrir Rydapt var 11,4 mánuðir (á bilinu: 0 til 81 mánuður).

Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði (82%), uppköst (68%), niðurgangur (51%), bjúgur á útlimum (35%) og þreyta (31%). Algengustu 3./4. stigs aukaverkanirnar voru þreyta (8,5%), sýklasótt (7,7%), lungnabólga (7%), daufkyrningafæð með hita (7%) og niðurgangur (6,3%). Algengust breytingarnar á rannsóknaniðurstöðum sem ekki tengdust blóðmynd voru blóðsykurshækkun (93,7%), aukning heildarbilirúbíns (40,1%), aukning lípasa (39,4%), aukning aspartat amínótransferasa (AST) (33,8%) og alanín amínótransferasa (ALT) (33,1%) en algengustu breytingarnar á rannsóknaniðurstöðum sem tengdust blóðmynd voru fækkun á heildarfjölda eitilfrumna (73,2%) og fækkun á heildarfjölda daufkyrninga (58,5%). Algengustu 3./4. stigs breytingarnar á rannsóknaniðurstöðum voru fækkun á heildarfjölda eitilfrumna (45,8%), fækkun á heildarfjölda daufkyrninga (26,8%), blóðsykurshækkun (19%) og aukning lípasa (17,6%).

Breytingar á skömmtum (hlé eða breytingar) vegna aukaverkana urðu hjá 31% sjúklinga. Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til breytinga á skömmtum (tíðni  $\geq 5\%$ ) voru ógleði og uppköst.

Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt komu fyrir hjá 9,2% sjúklinga. Algengustu (tíðni  $\geq 1\%$ ) aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð með hita, ógleði, uppköst og vökvasöfnun í fleiðruholi.

#### Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir eru flokkaðar samkvæmt MedDRA líffæraflokkunarkerfi. Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst, samkvæmt eftirfarandi venju (CIOMS III): mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/100$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks er aukaverkununum raðað eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

#### Bráðamergfrumuhvítblæði (AML)

Tafla 3 sýnir tíðniflokkun aukaverkana sem greint var frá í III. stigs rannsókninni hjá sjúklingum með nýgreint bráðamergfrumuhvítblæði (AML) og FLT3 stökkbreytingu og eftir markaðssetningu lyfsins.

**Tafla 3 Aukaverkanir sem komið hafa fram í tengslum við bráðamergfrumuhvítblæði (AML)**

| Aukaverkun   | Öll stig  | 3./4. stig  | Tíðniflokkur  |
|--|---|---|---------------|
|  | Rydapt + krabbameinslyfjameðferð<br>n=229 <sup>1</sup><br>% | Rydapt + krabbameinslyfjameðferð<br>n=345 <sup>1</sup><br>% |               |
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>              |   |   |               |
| Tækja-tengd sýking   | 24  | 15,7  | Mjög algengar |
| Sýking í efri öndunarferum                                 | 5,2   | 0,6   | Algengar      |
| Sýklasótt af völdum daufkyrningafæðar (neutropenic sepsis) | 0,9   | 3,5   | Sjaldgæfar    |
| <b>Blóð og eitlar</b>                                      |   |   |               |
| Daufkyrningafæð með hita                                   | 83,4  | 83,5  | Mjög algengar |
| Depilblæðingar   | 35,8  | 1,2   | Mjög algengar |
| Eitilfrumnafæð   | 16,6  | 20  | Mjög algengar |
| <b>Ónæmiskerfi</b>   |   |   |               |
| Ofnæmi   | 15,7  | 0,6   | Mjög algengar |
| <b>Efnaskipti og næring</b>                                |   |   |               |
| Þvagsýrudreyri   | 8,3   | 0,6   | Algengar      |
| <b>Geðræn vandamál</b>                                     |   |   |               |
| Svefnleysi   | 12,2  | 0   | Mjög algengar |
| <b>Taugakerfi</b>  |   |   |               |
| Höfuðverkur  | 45,9  | 2,6   | Mjög algengar |
| Yfirlið  | 5,2   | 4,6   | Algengar      |
| Skjálfti   | 3,9   | 0   | Algengar      |
| <b>Augu</b>  |   |   |               |
| Þjúgur á augnlokum   | 3,1   | 0   | Algengar      |
| <b>Hjarta</b>  |   |   |               |
| Lágþrýstingur  | 14,4  | 5,5   | Mjög algengar |
| Skútahraðtaktur  | 9,6   | 1,2   | Algengar      |
| Háþrýstingur   | 7,9   | 2,3   | Algengar      |
| Vökvasöfnun í gollurshúsi                                  | 3,5   | 0,6   | Algengar      |

| <b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>   |      |      |               |
|--|------|------|---------------|
| Blóðnasir  | 27,5 | 2,6  | Mjög algengar |
| Verkur í barkakýli   | 11,8 | 0,6  | Mjög algengar |
| Millivefslungnasjúkdómur/Millivefslungnabólga <sup>2</sup>   | 11,4 | 4,9  | Mjög algengar |
| Mæði   | 10,9 | 5,5  | Mjög algengar |
| Vökvasöfnun í fleiðruholi  | 5,7  | 0,9  | Algengar      |
| Nefkoxsbólga   | 8,7  | 0    | Algengar      |
| Brátt andnaðarheilkenni  | 2,2  | 2,3  | Algengar      |
| <b>Meltingarfæri</b>   |      |      |               |
| Ógleði   | 83,4 | 5,8  | Mjög algengar |
| Uppköst  | 60,7 | 2,9  | Mjög algengar |
| Munnbólga  | 21,8 | 3,5  | Mjög algengar |
| Verkur í efri hluta kviðarhols   | 16,6 | 0    | Mjög algengar |
| Gyllinæð   | 15,3 | 1,4  | Mjög algengar |
| Óþægindi við endaparm og endaparmsop   | 7    | 0,9  | Algengar      |
| Óþægindi í kviðarholi  | 3,5  | 0    | Algengar      |
| <b>Húð og undirhúð</b>   |      |      |               |
| Skinnflagningsbólga  | 61,6 | 13,6 | Mjög algengar |
| Ofsvitnun  | 14,4 | 0    | Mjög algengar |
| Þurr húð   | 7    | 0    | Algengar      |
| Glærubólga   | 6,6  | 0,3  | Algengar      |
| <b>Stoðkerfi og bandvefur</b>  |      |      |               |
| Bakverkur  | 21,8 | 1,4  | Mjög algengar |
| Liðverkur  | 14   | 0,3  | Mjög algengar |
| Beinverkur   | 9,6  | 1,4  | Algengar      |
| Verkur í útlimum   | 9,6  | 1,4  | Algengar      |
| Verkur í hálsi   | 7,9  | 0,6  | Algengar      |
| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>   |      |      |               |
| Hiti   | 34,5 | 3,2  | Mjög algengar |
| Segamyndun sem tengist æðalegg   | 3,5  | 2    | Algengar      |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>  |      |      |               |
| Minnkun á hemóglóbíni*   | 97,3 | 78,5 | Mjög algengar |
| Fækkun á heildarfjölda daufkyrninga*   | 86,7 | 85,8 | Mjög algengar |
| ALT aukning*   | 84,2 | 19,4 | Mjög algengar |
| AST aukning*   | 73,9 | 6,4  | Mjög algengar |
| Blóðkálúmlækkun*   | 61,7 | 13,9 | Mjög algengar |
| Blóðsykurshækkun   | 20,1 | 7    | Mjög algengar |
| Blóðnatríumhækkun*   | 20   | 1,2  | Mjög algengar |
| Lenging á QT bili á hjartarafriti <sup>3</sup>   | 19,7 | 5,8  | Mjög algengar |
| Lenging á APTT (Activated partial thromboplastin time prolonged)   | 12,7 | 2,6  | Mjög algengar |
| Blóðkalsíumhækkun*   | 6,7  | 0,6  | Algengar      |
| Þyngdaraukning   | 6,6  | 0,6  | Algengar      |
| <p><sup>1</sup>Fyrir rannsóknarsetur í Norður Ameríku, var öllum stigum safnað fyrir 13 fyrirfram skilgreindar aukaverkanir. Fyrir allar aðrar aukaverkanir var aðeins 3. og 4. stigs aukaverkunum safnað. Þess vegna eru allar aukaverkanir teknar saman eingöngu fyrir sjúklinga á rannsóknarsetrum sem ekki eru í Norður Ameríku, en aukaverkanir af 3. og 4. stigi eru teknar saman fyrir sjúklinga á öllum rannsóknarsetrum.</p> <p><sup>2</sup>Þessari aukaverkun var bætt við eftir að hún kom fram eftir markaðssetningu lyfsins. Greint hefur verið frá millivefslungnasjúkdómi með aukaverkanatilkynningum eftir markaðssetningu Rydapt og í birtu efni. Ekki var greint frá neinu tilviki millivefslungnasjúkdóms í III. stigs rannsókninni.</p> <p><sup>3</sup>Þessari aukaverkun var bætt við eftir að hún kom fram eftir markaðssetningu lyfsins.</p> <p>* Tíðni byggist á rannsóknaniðurstöðum.</p> |      |      |               |

Tafla 4 sýnir tíðniflokkun aukaverkana sem byggist á samantekt upplýsinga úr tveimur rannsóknum hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL.

**Tafla 4 Aukaverkanir sem komið hafa fram í tengslum við ASM, SM-AHN og MCL**

| Aukaverkun   | Rydapt (100 mg tvisvar á sólarhring)<br>N=142 |                 | Tíðniflokkur  |
|--|---|-----------------|---------------|
|  | Öll stig<br>%                                 | 3./4. stig<br>% |               |
| <b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>              |   |                 |               |
| Þvagfærasýking   | 13  | 2,8             | Mjög algengar |
| Sýking í efri öndunarferum                                 | 11  | 1,4             | Mjög algengar |
| Lungnabólga  | 8,5   | 7,0             | Algengar      |
| Sýklasótt  | 7,7   | 7,7             | Algengar      |
| Berkjubólga  | 5,6   | 0               | Algengar      |
| Herpessýking í munni                                       | 4,9   | 0               | Algengar      |
| Blöðrubólga  | 4,2   | 0               | Algengar      |
| Skútabólga   | 4,2   | 0,7             | Algengar      |
| Heimakoma  | 3,5   | 1,4             | Algengar      |
| Ristill  | 3,5   | 0,7             | Algengar      |
| <b>Blóð og eitlar</b>                                      |   |                 |               |
| Daufkyrningafæð með hita                                   | 7,7   | 7,0             | Algengar      |
| <b>Ónæmiskerfi</b>   |   |                 |               |
| Ofnæmi   | 2,1   | 0               | Algengar      |
| Bráðaofnæmislost   | 0,7   | 0,7             | Sjaldgæfar    |
| <b>Taugakerfi</b>  |   |                 |               |
| Höfuðverkur  | 26  | 1,4             | Mjög algengar |
| Sundl  | 13  | 0               | Mjög algengar |
| Truflun á einbeitingu                                      | 7   | 0               | Algengar      |
| Skjálfti   | 6,3   | 0               | Algengar      |
| <b>Eyru og völundarhús</b>                                 |   |                 |               |
| Svimi  | 4,9   | 0               | Algengar      |
| <b>Æðar</b>  |   |                 |               |
| Lágbrýstingur  | 9,2   | 2,1             | Algengar      |
| Margúll  | 6,3   | 0,7             | Algengar      |
| <b>Öndunarferi, brjósthol og miðmæti</b>                   |   |                 |               |
| Mæði   | 18  | 5,6             | Mjög algengar |
| Hósti  | 16  | 0,7             | Mjög algengar |
| Vökvasöfnun í fleiðruholi                                  | 13  | 4,2             | Mjög algengar |
| Blóðnasir  | 12  | 2,8             | Mjög algengar |
| Verkur í munni og koki                                     | 4,2   | 0               | Algengar      |
| Millivefslungnasjúkdómur/Millivefslungnabólga <sup>1</sup> | 2,1   | 0               | Algengar      |
| <b>Meltingarfæri</b>                                       |   |                 |               |
| Ógleði   | 82  | 5,6             | Mjög algengar |
| Uppköst  | 68  | 5,6             | Mjög algengar |
| Niðurgangur  | 51  | 6,3             | Mjög algengar |
| Hægðatregða  | 29  | 0,7             | Mjög algengar |
| Meltingartruflun   | 5,6   | 0               | Algengar      |
| Blæðing í meltingarvegi                                    | 4,2   | 3,5             | Algengar      |

| <b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>  |      |      |               |
|---|------|------|---------------|
| Bjúgur á útlimum  | 35   | 3,5  | Mjög algengar |
| Þreyta  | 31   | 8,5  | Mjög algengar |
| Hiti  | 27   | 4,2  | Mjög algengar |
| Þróttleysi  | 4,9  | 0,7  | Algengar      |
| Kuldahrollur  | 4,9  | 0    | Algengar      |
| Bjúgur  | 4,2  | 0,7  | Algengar      |
| <b>Rannsóknaniðurstöður</b>   |      |      |               |
| Blóðsykurshækkun (ekki fastandi)*   | 93,7 | 19,0 | Mjög algengar |
| Fækkun á heildarfjölda eítílfrumna*   | 73,2 | 45,8 | Mjög algengar |
| Fækkun á heildarfjölda daufkyrninga*  | 58,5 | 26,8 | Mjög algengar |
| Aukning á heildarbilirúbíni*  | 40,1 | 4,9  | Mjög algengar |
| Aukning lípasa*   | 39,5 | 17,6 | Mjög algengar |
| AST aukning*  | 33,8 | 2,8  | Mjög algengar |
| ALT aukning*  | 33,1 | 3,5  | Mjög algengar |
| Aukning amýlasa*  | 20,4 | 7,0  | Mjög algengar |
| Lenging á QT bili á hjartarafriti <sup>1</sup>  | 10,6 | 0,7  | Mjög algengar |
| Þyngdaraukning  | 5,6  | 2,8  | Algengar      |
| <b>Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar</b>   |      |      |               |
| Mar   | 6,3  | 0    | Algengar      |
| Fall  | 4,2  | 0,7  | Algengar      |
| * Tíðni byggist á rannsóknaniðurstöðum.   |      |      |               |
| <sup>1</sup> Þessari aukaverkun var bætt við eftir að hún kom fram eftir markaðssetningu lyfsins. |      |      |               |

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### Meltingarfæri

Ógleði, uppköst og niðurgangur komu fram hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL. Hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL leiddu þessar aukaverkanir til þess að skömmtum var breytt eða hlé gert á meðferð hjá 26% og að meðferð var hætt hjá 4,2% sjúklinga. Flest tilvikin komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar og náðist stjórn á þeim með fyrirbyggjandi lyfjameðferð.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

#### **4.9 Ofskömmun**

Reynsla af ofskömmun hjá mönnum er mjög takmörkuð. Stakir skammtar allt að 600 mg hafa verið gefnir með viðunandi bráðaþoli. Aukaverkanir sem komu fram voru niðurgangur, kviðverkir og uppköst.

Ekkert sértækt móteitur er þekkt fyrir midostaurin. Ef ofskömmun á sér stað verður að hafa náið eftirlit með sjúklingum með tilliti til vísbendinga og einkenna aukaverkana og hefja viðeigandi meðferð við einkennum og stuðningsmeðferð.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishemjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01EX10

#### Verkunarháttur

Midostaurin hamlar fjölda týrósin kínasa viðtaka m.a. FLT3 og KIT kínasa. Midostaurin hamlar boðum FLT3 viðtaka og veldur stöðvun á frumferli og frumudauða hjá hvítblæðisvaldandi frumum sem tjá FLT3 ITD eða TKD stökkbreytta viðtaka eða yfirtjá FLT3 viðtaka af villigerð. *In vitro* upplýsingar benda til þess að midostaurin hamli D816V stökkbreyttum KIT viðtökum við gildi útsetningar sem nást hjá sjúklingum (meðaltalsgildi útsetningar hærrí en IC<sub>50</sub>). *In vitro* upplýsingar benda til þess að hömlun KIT villigerðarviðtaka sé mun minni við þessa þéttu (meðaltalsgildi útsetningar lægra en IC<sub>50</sub>). Midostaurin truflar afbrigðileg KIT D816V-miðluð boð og hamlar fjölgun, lífun og histamínlosun mastfrumna.

Auk þess hamlar midostaurin nokkrum öðrum týrósin kínasa viðtökum eins og PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) eða VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) sem og meðlimum serín/threonín kínasa fjölskyldunnar PKC (próteínkínasi C). Midostaurin binst hvetjandi hneppi (catalytic domain) þessara kínasa og hamlar vaxtarhvetjandi boðum viðkomandi vaxtarþátta í frumum, sem veldur vaxtarstöðvun.

Midostaurin ásamt öðrum krabbameinslyfjum (cytarabin, doxorubicin, idarubicin og daunorubicin) veldur samverkandi vaxtarhömlun hjá AML frumulínum sem tjá FLT3-ITD.

#### Lyfhrif

Tvö aðalumbrotsefni hafa greinst í nagdýralíkönum og hjá mönnum, þ.e. CGP62221 og CGP52421. Í greiningu á frumufjölgun hjá frumum sem tjá FLT3-ITD sýndi CGP62221 svipuð áhrif og móðurefnið, þó var virkni CGP52421 u.þ.b. 10-falt minni.

#### Lífeðlisfræði hjartans

Sérstök rannsókn á QT hjá 192 heilbrigðum þátttakendum sem fengu 75 mg tvisvar á dag gaf ekki til kynna klínískt marktæka lengingu á QT af völdum midostaurins og CGP62221 en rannsóknin var ekki nógu löng til þess meta áhrif á QTc lengingu af völdum langvirkandi umbrotsefnisins CGP52421. Því var breytingin á QTcF frá upphafsgildi með þéttu midostaurins og beggja umbrotsefnanna rannsökuð frekar í II. stigs rannsókn hjá 116 sjúklingum með ASM, SM-AHN eða MCL. Við miðgildi mestu lágmarkspéttu C<sub>min</sub> sem var náð við 100 mg tvisvar á dag kom í ljós að midostaurin, CGP62221 eða CGP52421 valda ekki klínískt marktækri QTcF lengingu þar sem efri mörk ætlaðra breytinga við þessa þéttu voru innan við 10 msek. (5,8, 2,4 og 4,0 msek.). Hjá sjúklingunum með ASM, SM-AHN og MCL voru 25,4% sjúklinganna með að minnsta kosti eina mælingu á hjartalínuriti þar sem QTcF var lengra en 450 msek. og 4,7% með lengra en 480 msek.

## Verkun og öryggi

### Bráðamergrfrumuhvítblæði (AML)

Verkun og öryggi midostaurins ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð samanborið við lyfleysu ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð, og einlyfjaviðhaldsmeðferð var rannsakað hjá 717 sjúklingum (18 til 60 ára) í slembaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn. Sjúklingum með nýgreint AML með FLT3 stökkbreytingu, ákvarðað samkvæmt klínískri rannsóknargreiningu, var slembiraðað (1:1) og fengu midostaurin 50 mg tvisvar á dag (n=360) eða lyfleysu (n=357) raðbundið ásamt hefðbundinni innleiðingu með daunorubicini (60 mg/m<sup>2</sup> á sólarhring á 1.-3. degi) / cytarabini (200 mg/m<sup>2</sup> sólarhring á 1.-7. degi) og upprætingarkafli með háskammta cytarabini (3 g/m<sup>2</sup> á 12 klst. fresti á 1., 3. og 5. degi) sem fylgt var eftir með samfelldri meðferð með midostaurini eða lyfleysu samkvæmt upphaflegri slembiröðun í allt að 12 viðbótarlotur (28 dagar/lotu). Þar sem rannsóknin tók til sjúklinga með mismunandi afbrigðilegar frumerfðir sem tengjast AML voru sjúklingar með bráða formerglingahvítblæði (promyelocytic leukaemia) (M3) eða meðferðartengt AML útilokaðir. Sjúklingum var lagskipt samkvæmt FLT3 stökkbreytingastöðu: TKD, ITD með hlutfall genasamsæta <0,7 og ITD með hlutfall genasamsæta ≥0,7.

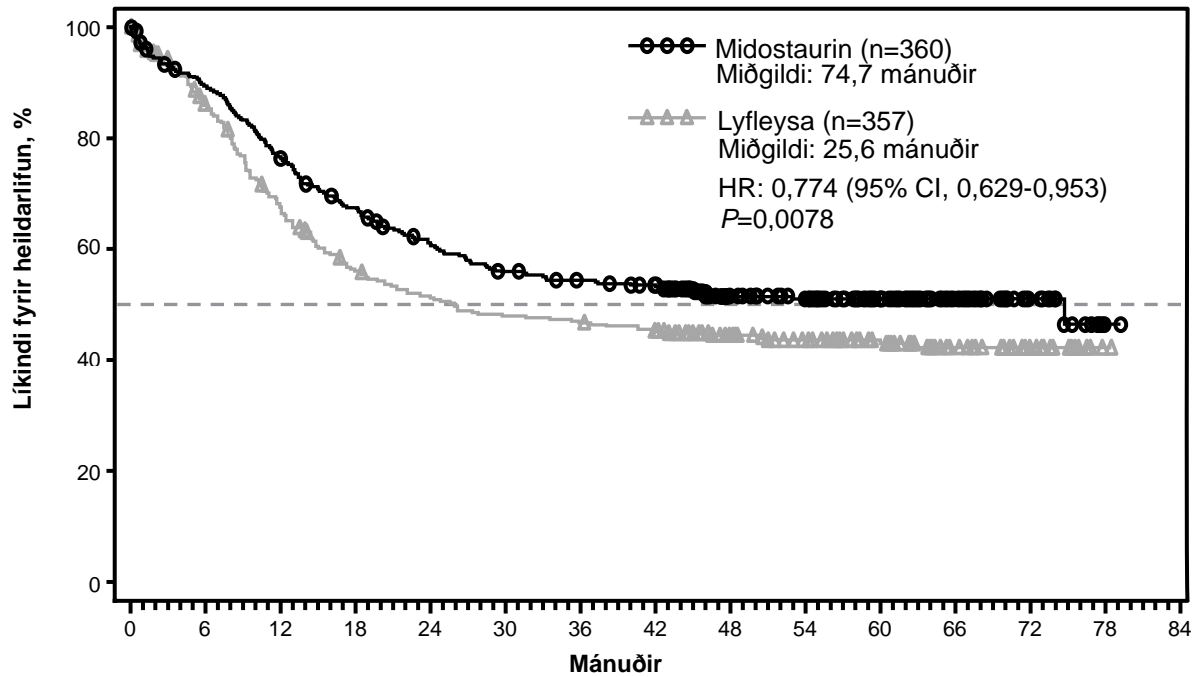
Meðferðarhóparnir tveir voru yfirleitt sambærilegir með tilliti til lýðfræðilegra þátta og sjúkdómseinkenna við upphaf. Miðgildi aldurs sjúklinganna var 47 ár (bil: 18 til 60 ára), meirihluti sjúklinganna var með ECOG færnistöðu 0 eða 1 (88,3%) og flestir sjúklingar voru með nýgreint (*de novo*) AML (95%). Af þeim sjúklingum sem kynþáttur var tilgreindur fyrir voru 88,1% hvítir. Meirihluti sjúklinganna (77,4%) var með FLT3-ITD stökkbreytingar, flestir þeirra (47,6%) með lágt hlutfall genasamsæta (<0,7), og 22,6% sjúklinga var með FLT3-TKD stökkbreytingar. Fjörutíu og átta prósent þeirra sem fengu midostaurin voru karlkyns og 41% þeirra sem fengu lyfleysu.

Sjúklingar sem fóru áfram yfir í ígræðslu blóðmyndandi stofnfrumna hættu að fá rannsóknarmeðferð áður en undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumuígræðslu hófst. Heildarhlutfall sjúklinga sem hafði fengið stofnfrumuígræðslu var 59,4% (214/360) í hópnum sem fékk midostaurin ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð og 55,2% (197/357) í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð. Öllum sjúklingunum var fylgt eftir með tilliti til lifunar.

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var heildarlífur (OS) mælt frá dagsetningu slembivala fram að dauðsfalli af hvaða orsök sem er. Frumgreining var gerð eftir eftirfylgni sem var að lágmarki u.þ.b. 3,5 ár eftir slembival seinasta sjúklings. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækt bætta heildarlífur með 23% áhættuminnkun m.t.t. dauðsfalla fyrir midostaurin ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð miðað við lyfleysu ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð (sjá töflu 6 og mynd 1).



**Mynd 1** Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun, óyfirfarið með tilliti til stofnfrumuúgræðslu



**Sjúkl. í áhættu**

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

Lykilaukaendapunktur var lifun án tilviks (event-free survival, EFS), (EFS tilvik er skilgreint sem misbrestur á algjöru sjúkdómshléi (complete remission, CR) innan 60 daga frá því að meðferð samkvæmt meðferðaráætlun hófst, bakslag eða dauðsfall af hvað orsök sem er). Tölfræðilega marktæk breyting til batnaðar var á EFS fyrir midostaurin ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð miðað við lyfleysu ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð (HR: 0,78 [95% CI; 0,66 til 0,93] p = 0,0024), og miðgildi EFS 8,2 mánuðir og 3,0 mánuðir, tilgreint í sömu röð sjá töflu 5.

**Tafla 5 Verkun midostaurins við bráðamergfrumuhvítblæði (AML)**

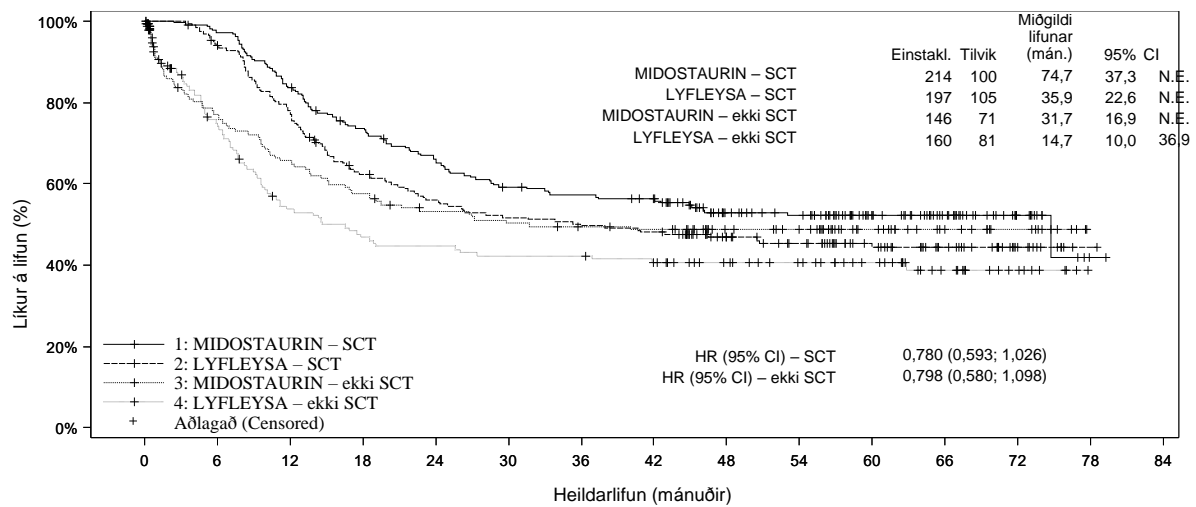
| Verkunarbreitur   | Midostaurin<br>n=360 | Lyfleysa<br>n=357 | HR*<br>(95% CI)   | P-gildi <sup>‡</sup> |
|---|----------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| <b>Heildarlifun (OS)<sup>1</sup></b>  |                      |                   |                   |                      |
| Miðgildi heildarlifunar í mánuðum (95% CI)  | 74,7 (31,5; NE)      | 25,6 (18,6; 42,9) | 0,77 (0,63; 0,95) | 0,0078               |
| Kaplan-Meier áætlun eftir 5 ár (95% CI)   | 0,51 (0,45; 0,56)    | 0,43 (0,38; 0,49) |                   |                      |
| <b>Lifun án tilviks (EFS)<sup>2</sup></b>   |                      |                   |                   |                      |
| Miðgildi lifunar án tilviks í mánuðum að teknu tilliti til algjörs sjúkdómshlés innan 60 daga frá upphafi meðferðar (95% CI)  | 8,2 (5,4; 10,7)      | 3,0 (1,9; 5,9)    | 0,78 (0,66; 0,93) | 0,0024               |
| Miðgildi lifunar án tilviks í mánuðum að teknu tilliti til algjörs sjúkdómshlés hvenær sem er á innleiðingartímabilinu (95% CI)   | 10,2 (8,1; 13,9)     | 5,6 (2,9; 6,7)    | 0,73 (0,61; 0,87) | 0,0001               |
| <b>Lifun án sjúkdóms</b>  |                      |                   |                   |                      |
| Miðgildi lifunar án sjúkdóms í mánuðum (95% CI)   | 26,7 (19,4; NE)      | 15,5 (11,3; 23,5) | 0,71 (0,55; 0,92) | 0,0051               |
| <b>Algjört sjúkdómshlé</b>  |                      |                   |                   |                      |
| innan 60 daga frá upphafi meðferðar (%)   | 212 (58,9)           | 191 (53,5)        | NE                | 0,073 <sup>§</sup>   |
| hvenær sem er á innleiðingartímabilinu (%)  | 234 (65,0)           | 207 (58,0)        | NE                | 0,027 <sup>§</sup>   |
| <b>Samanlögð bakslagstilvik</b>   |                      |                   |                   |                      |
| Miðgildi (95% CI)   | NE (25,7; NE)        | 17,6 (12,7; 46,3) | 0,68 (0,52; 0,89) | 0,0023               |
| <sup>1</sup> aðalendapunktur. <sup>2</sup> lykilaukaendapunktur; NE: Ekki metið<br>*Áhættuhlutfall metið með aðhvarfslíkani Cox lagskiptu samkvæmt slembiröðun FLT3 stökkbreytingarþáttar.<br><sup>‡</sup> 1-hliða p-gildi reiknað út frá log-rank prófi lagskiptu samkvæmt slembiröðun FLT3 stökkbreytingarþáttar.<br><sup>§</sup> Ekki marktækt |                      |                   |                   |                      |

Tilhneiging var midostaurini í hag varðandi hlutfall algjörs sjúkdómshlés fram að degi 60 fyrir midostaurin hópinn (58,9% samanborið við 53,5%; p=0,073) sem var áframhaldandi þegar höfð eru í huga öll tilvik um algjör sjúkdómshlé meðan á innleiðingu stóð (65,0% miðað við 58,0%; p=0,027). Auk þess voru samanlögð bakslagstilvik eftir 12 mánuði 26% í midostaurin hópnum og 41% í lyfleysuhópnum hjá sjúklingum sem fengu algjört sjúkdómshlé meðan á innleiðingu stóð.

Næmnigreining fyrir heildarlifun (OS) og lifun án tilviks (EFS) miðað við tímasetningu stofnfrumuígræðslu studdi einnig klínískan ávinning midostaurins ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð miðað við lyfleysu.

Niðurstöður fyrir heildarlifun eftir stöðu stofnfrumuígræðslu eru sýndar á mynd 2. Fyrir lifun án tilviks, að teknu tilliti til algjörs sjúkdómshlés innan 60 daga frá upphafi rannsóknarmeðferðar, var áhættuhlutfall (HR) 0,602 (95% CI: 0,372; 0,974) fyrir sjúklinga sem fengið höfðu stofnfrumuígræðslu og 0,827 (95% CI: 0,689; 0,993) fyrir sjúklinga sem ekki höfðu fengið stofnfrumuígræðslu, midostaurini í hag.

**Mynd 2 Kaplan Meier graf fyrir heildarlifun eftir stöðu stofnfrumuúgræðslu (SCT) hjá sjúklingum með AML**



Fjöldi sjúklinga enn í áhættu

|   | 0   | 6   | 12  | 18  | 24  | 30  | 36  | 42  | 48 | 54 | 60 | 66 | 72 | 78 | 84 |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 214 | 207 | 178 | 154 | 137 | 122 | 117 | 112 | 84 | 76 | 50 | 33 | 12 | 1  | 0  |
| 2 | 197 | 184 | 151 | 118 | 105 | 97  | 93  | 90  | 67 | 58 | 42 | 28 | 12 | 1  | 0  |
| 3 | 146 | 107 | 91  | 80  | 71  | 67  | 64  | 62  | 49 | 44 | 27 | 17 | 10 | 0  | 0  |
| 4 | 160 | 100 | 70  | 61  | 58  | 55  | 55  | 51  | 43 | 37 | 29 | 17 | 8  | 0  | 0  |

Í greiningu á undirhópum sást enginn augljós ávinningur hjá konum hvað varðar heildarlifun, þó sást ávinningur meðferðar hjá konum í öllum aukaendapunktum verkunar (sjá töflu 6).

**Tafla 6 Yfirlit yfir heildarlifun (OS), lifun án tilviks (EFS), algjört sjúkdómshlé (CR), lifun án sjúkdóms (DFS) og samanlögð bakslagstilvik (CIR) eftir kyni hjá sjúklingum með bráðamergrumuhvítblæði**

| Endapunktur   | Allir<br>95% CI          | Karlar<br>95% CI         | Konur<br>95% CI          |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Heildarlifun (OS) (HR)                                  | 0,774<br>(0,629; 0,953)  | 0,533<br>(0,392; 0,725)  | 1,007<br>(0,757; 1,338)  |
| Lifun án tilviks (EFS)<br>(sjúkdómshlé innleiðing) (HR) | 0,728<br>(0,613; 0,866)  | 0,660<br>(0,506; 0,861)  | 0,825<br>(0,656; 1,037)  |
| Algjört sjúkdómshlé innleiðing (OR)                     | 0,743*<br>(0,550; 1,005) | 0,675*<br>(0,425; 1,072) | 0,824*<br>(0,552; 1,230) |
| Lifun án sjúkdóms (sjúkdómshlé innleiðing) (HR)         | 0,663<br>(0,516; 0,853)  | 0,594<br>(0,408; 0,865)  | 0,778<br>(0,554; 1,093)  |
| Samanlögð bakslagstilvik (sjúkdómshlé innleiðing) (HR)  | 0,676<br>(0,515; 0,888)  | 0,662<br>(0,436; 1,006)  | 0,742<br>(0,516; 1,069)  |

\*Líkindahlutfall er reiknað sem (Ekkert algjört sjúkdómshlé við meðferð/ Algjört sjúkdómshlé við meðferð) / (Ekkert algjört sjúkdómshlé með lyfleysu/ Algjört sjúkdómshlé með lyfleysu)  
HR=áhættuhlutfall; OR=líkindahlutfall

Lagt var mat á verkun og öryggi hjá sjúklingum á aldrinum >60-70 ára sem hluta af II. stigs, stakarma rannsókn sem sett var af stað af rannsakanda á midostaurini ásamt öflugri innleiðingarmedferð, upprætingarkafli sem fól í sér ósamgena stofnfrumuúgræðslu og viðhaldsmeðferð með einu lyfi hjá sjúklingum með AML með FLT3-ITD stökkbreytingu. Samkvæmt lokagreiningunni var tíðni lifunar án tilviks eftir 2 ár (aðalendapunktur) 34% (95% CI; 27; 44) og miðgildi heildarlifunar var 22,7 mánuðir hjá sjúklingum eldri en 60 ára (128 af 440 sjúklingum).

### ASM, SM-AHN og MCL

Verkun midostaurins hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL, sem sameiginlega er vísað til sem langt gengið altækt mastfrumnager, var metin í tveimur opnum, stakarma, fjölsetra rannsóknum (alls 142 sjúklingar).

Lykilrannsóknin var fjölsetra, stakarma II. stigs með 116 sjúklingum með langt gengið altækt mastfrumnager (rannsókn CPKC412D2201). Midostaurin var gefið til inntöku 100 mg tvisvar á dag þar til sjúkdómur fór versnandi eða eiturvekanir urðu óviðunandi. Af 116 sjúklingum sem tóku þátt voru 89 taldir hæfir fyrir mat á svörun og mynduðu hópinn fyrir aðalendapunkt. Af þessum sjúklingum voru 73 með ágengt altækt mastfrumnager (57 með AHN) og 16 sjúklingar voru með mastfrumuhvítblæði (6 með AHN). Miðgildi aldurs hjá þeim sem mynduðu hópinn fyrir aðalendapunkt var 64 ár þar sem um það bil helmingur sjúklinganna var  $\geq 65$  ára. U.þ.b. þriðjungur (36%) hafði áður fengið æxlishefjandi meðferð við ASM, SM-AHN eða MCL. Hjá þeim sem mynduðu hópinn fyrir aðalendapunkt hafði 65% sjúklinganna  $>1$  mælanlega C niðurstöðu (blóðflagnafæð, blóðalbúmín-lækkun, blóðleysi, hátt heildarbilirúbín, blóðleysi háð blóðgjöf, þyngdartap, daukfyrningafæð, hátt ALT eða hátt AST) við upphaf. KIT D816V stökkbreytingin greindist hjá 82% sjúklinga.

Aðalendapunktur var heildarsvörunartíðni (ORR). Mat á svörunartíðni byggist á breyttum „Valent and Cheson“ viðmiðum og svörun var metin af rannsóknastýriningnum. Aukaendapunktur var m.a. lengd svörunar, tími fram að svörun og heildarlífun. Svörun við midostaurini er sýnd í töflu 7. Verkun kom í ljós óháð fjölda fyrri meðferða og hvort sem AHN var til staðar eða ekki. Staðfestar niðurstöður sáust bæði hjá sjúklingum sem voru jákvæðir fyrir KIT D816V stökkbreytingu (ORR=63%) og sjúklingum með KIT D816V villigerð eða óþekkt (ORR=43,8%). Hins vegar var miðgildi lífunar hjá sjúklingum sem voru jákvæðir fyrir KIT D816V stökkbreytingu lengra, þ.e.a.s. 33,9 mánuðir (95% CI: 20,7; 42), en hjá sjúklingum með KIT D816V villigerð eða óþekkt, þ.e.a.s. 10 mánuðir (95% CI: 6,9; 17,4). Fjörtíu og sex prósent sjúklinga voru með minnkun á íferð í beinmerg sem var meiri en 50% og 58% voru með lækkun á tryptasagildi í sermi sem var meiri en 50%. Rúmmál milta minnkaði um  $\geq 10\%$  hjá 68,9% sjúklinga með a.m.k. 1 mati eftir upphafsgildi (hjá 26,7% sjúklinga var  $\geq 35\%$  minnkun sem er í samræmi við 50% minnkun sem kemur fram við þreifingu).

Miðgildistími fram að svörun var 0,3 mánuðir (á bilinu: 0,1 til 3,7 mánuðir). Miðgildi eftirfylgni var 43 mánuðir.

**Tafla 7 Verkun midostaurins við ASM, SM-AHN og MCL: hópur sem stóð fyrir aðalendapunkt**

|  | <b>Allir<br/>N=89</b>     | <b>ASM<br/>N=16</b>       | <b>SM-AHN<br/>N=57</b>    | <b>MCL<br/>N=16</b>      |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| <b>Aðalendapunktur</b>   |                           |                           |                           |                          |
| Heildarsvörun, n (%)<br>(95% CI)   | 53 (59,6)<br>(48,6; 69,8) | 12 (75,0)<br>(47,6; 92,7) | 33 (57,9)<br>(44,1; 70,9) | 8 (50,0)<br>(24,7; 75,3) |
| Meiriháttar svörun,<br>n (%)   | 40 (44,9)                 | 10 (62,5)                 | 23 (40,4)                 | 7 (43,8)                 |
| Hlutasvörun, n (%)   | 13 (14,6)                 | 2 (12,5)                  | 10 (17,5)                 | 1 (6,3)                  |
| Stöðugur sjúkdómur, n<br>(%)   | 11 (12,4)                 | 1 (6,3)                   | 7 (12,3)                  | 3 (18,8)                 |
| Versnandi sjúkdómur, n<br>(%)  | 10 (11,2)                 | 1 (6,3)                   | 6 (10,5)                  | 3 (18,8)                 |
| <b>Aukaendapunktur</b>   |                           |                           |                           |                          |
| Miðgildi lengdar<br>svörunar, mánuðir (95%<br>CI)  | 18,6 (9,9; 34,7)          | 36,8 (5,5; NE)            | 10,7 (7,4; 22,8)          | NR (3,6; NE)             |
| Miðgildi heildarlifunar,<br>mánuðir (95% CI)   | 26,8 (17,6; 34,7)         | 51,1 (28,7; NE)           | 20,7 (16,3; 33,9)         | 9,4 (7,5; NE)            |
| Kaplan-Meier áætlun<br>eftir 5 ár (95% CI)   | 26,1 (14,6; 39,2)         | 34,8 (1,7; 76,2)          | 19,9 (8,6; 34,5)          | 33,7 (12,3; 56,8)        |
| NE: ekki metið, NR: ekki náð; ASM: ágengt altækt mastfrumnager, SM-AHN: altækt mastfrumnager ásamt æxlisvexti í blóði og blóðmyndandi vef, MCL: mastfrumuhvítblæði |                           |                           |                           |                          |
| Talið var að sjúklingum sem fengu æxlishefjandi meðferð sem ekki tilheyrði rannsókninni hafði versnað þegar nýja meðferðin hófst.                                  |                           |                           |                           |                          |

Þótt rannsóknin væri gerð með það fyrir augum að vera metin samkvæmt breyttum viðmiðum „Valent and Cheson“ sem eftirá (*post-hoc*) könnunargreining, var verkun einnig metin samkvæmt greinimörkum (consensus criteria) 2013 IWG-MRT-ECNM (International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis). Svörun við Rydapt var ákvörðuð með því að nota tölvustýrt reiknirit sem notað var án nokkurs úrskurðar. Af 116 sjúklingum höfðu 113 C niðurstöðu skilgreinda samkvæmt svörunarviðmiði IWG (skinuholsvökvi undanskilinn sem C-niðurstaða). Öll svörun var skoðuð og krafðist það 12 vikna staðfestingar (sjá töflu 8).

**Tafla 8 Verkun midostaurins við ASM, SM-AHN og MCL samkvæmt greinimörkum IWG-MRT-ECNM með því að nota reiknirit**

|                                   | Allir metnir sjúklingar<br>N=113 | ASM<br>N=15          | SM-AHN<br>N=72       | MCL<br>N=21       | Undirflokkur óþekktur<br>N=5 |
|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|------------------------------|
| Heildarsvörunarhlutfall, n (%)    | 32 (28,3)                        | 9 (60,0)             | 15 (20,8)            | 7 (33,3)          | 1 (20,0)                     |
| (95% CI)                          | (20,2; 37,6)                     | (32,3; 83,7)         | (12,2; 32,0)         | (14,6; 57,0)      | (0,5; 71,6)                  |
| <b>Besta heildarsvörun, n (%)</b> |                                  |                      |                      |                   |                              |
| Algjört sjúkdómshlé               | 1 (0,9)                          | 0                    | 0                    | 1 (4,8)           | 0                            |
| Sjúkdómshlé að hluta              | 17 (15,0)                        | 5 (33,3)             | 8 (11,1)             | 3 (14,3)          | 1 (20,0)                     |
| Klínískur bati                    | 14 (12,4)                        | 4 (26,7)             | 7 (9,7)              | 3 (14,3)          | 0                            |
| <b>Svörunarlengd*</b>             |                                  |                      |                      |                   |                              |
| n/N (%)                           | 11/32 (34,4)                     | 4/9 (44,4)           | 4/15 (26,7)          | 3/7 (42,9)        | 0/1 (0,0)                    |
| miðgildi (95% CI)                 | NE<br>(27,0; NE)                 | 36,8<br>(10,3; 36,8) | NE<br>(17,3; NE)     | NE<br>(4,1; NE)   | NE                           |
| <b>Heildarlifun</b>               |                                  |                      |                      |                   |                              |
| n/N (%)                           | 65/113<br>(57,5)                 | 4/15 (26,7)          | 49/72<br>(68,1)      | 12/21<br>(57,1)   | 0/5 (0,0)                    |
| miðgildi (95% CI)                 | 29,9<br>(20,3; 42,0)             | 51,1<br>(34,7; NE)   | 22,1<br>(16,8; 32,2) | 22,6<br>(8,3; NE) | NE                           |

\*Staðfestingartímabil fyrir svörun: 12 vikur

Greining undanskilur skinuholsvökva sem C-niðurstöðu.

Talið var að sjúklingum sem fengu æxlishefjandi meðferð sem ekki tilheyrði rannsókninni hafði versnað þegar nýja meðferðin hófst.

Stuðningsrannsóknin var stakarma, fjölsetra, opin II. stigs með 26 sjúklingum með ASM, SM-AHN eða MCL (CPKC412A2213). Midostaurin var gefið til inntöku 100 mg tvisvar á dag í 28 daga meðferðarlotum. Skortur á meiriháttar svörun (MR) eða hlutasvörun (PR) við lok annarrar lotu krafðist þess að rannsóknarmeðferð var hætt. Tuttugu (76,9%) sjúklingar voru með langt gengið ágengt altækt mastfrumnager (17 [85%] með AHN) og 6 sjúklingar (23,1%) voru með mastfrumuhvítblæði (2 [33,3%] með AHN). Miðgildi aldurs var 64,5 ár þar sem helmingur sjúklinga var  $\geq 65$  ára). Við upphaf voru 88,5% með  $>1$  C niðurstöðu (C finding) og 69,2% höfðu fengið a.m.k. eina fyrri æxlishefjandi meðferð.

Aðalendapunktur var heildartíðni svörunar metið samkvæmt Valent viðmiði í fyrstu tveimur meðferðarlotunum. Níttján sjúklingar (73,1%; 95% CI=[52,2; 88,4]) náðu svörun fyrstu tvær meðferðarloturnar (13 meiriháttar svörun; 6 hlutasvörun). Miðgildi eftirfylgni var allt að 73 mánuðir og miðgildi lengdar svörunar var ekki náð. Miðgildi heildarlifunar var 40,0 mánuðir (sjúklingum var aðeins fylgt eftir í eitt ár með tilliti til lifunar eftir að meðferð var hætt).

## Börn

Í II. stigs rannsókn var midostaurin rannsakað samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá nýgreindum börnum með AML með FLT3 stökkbreytingu. Af þeim þremur sjúklingum með AML með FLT3 stökkbreytingu sem skráðir voru í rannsóknina fengu tveir sjúklingar (10 og 14 ára) skammta-takmarkandi eiturverkanir í kjölfar annarrar innleiðingarlotu með midostaurini (við 30 mg/m<sup>2</sup> tvisvar á sólarhring) samhliða krabbameinslyfjameðferð (sem fól í sér cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>/sólarhring, dag 1-5; fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/sólarhring, dag 1-5 og idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>/sólarhring, dag 2, 4 og 6). Greinileg seinkun á bata með tilliti til blóðmyndar kom fram hjá báðum sjúklingunum (þ.e. langvarandi 4. stigs blóðflagnafæð sem stóð yfir í 44 daga hjá fyrri sjúklingnum og í 51 dag hjá seinni sjúklingnum og 4. stigs daufkyrningafæð sem stóð yfir í 46 daga hjá seinni sjúklingnum). Í fyrstu innleiðingarlotunni fengu báðir sjúklingarnir midostaurin samhliða cytarabini, etoposidi og idarubicini.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Rydapt hjá öllum undirhópum barna við meðferð á illkynja mastfrumnageri og mastfrumuhvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Rydapt hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð á bráðamergfrumuhvítblæði ((sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

Midostaurin er efnasamband sem frásogast vel og leysist illa upp. Tvö af umbrotsefnum þess hafa lyfjafræðilega verkun (CGP52421 og CGP62221). Eftir endurtekna skammta voru lyfjahvörf midostaurins og CGP62221 háð tíma, þar sem upphaflega aukningin kom fram í fyrstu vikunni sem síðan fylgdi minnkun á þétni þar til jafnvægi náðist á degi 28. Þétni CGP52421 virðist ekki minnka eins marktækt og þétni midostaurins og CGP62221.

## Frásog

Nýting midostaurins eftir inntöku er ekki þekkt.

Hjá mönnum frásogast midostaurin hratt eftir inntöku, þar sem  $T_{max}$  fyrir heildargeislavirkni kom fram 1-3 klst. eftir skammt. Þýðisgreining lyfjahvarfa benti til þess að frásog hjá sjúklingum væri minna en í hlutfalli við skammt við skammta >50 mg tvisvar á sólarhring.

Hjá heilbrigðum þátttakendum eftir gjöf eins 50 mg skammts af midostaurini með mat, jókst AUC fyrir midostaurin í 20.800 ng\*klst./ml og  $C_{max}$  minnkaði í 963 ng/ml (sjá kafla 4.5). Á svipaðan hátt jókst AUC fyrir CGP52421 og CGP62221 í 19.000 og 29.200 ng\*klst./ml og  $C_{max}$  minnkaði í 172 og 455 ng/ml, tilgreint í sömu röð. Tímabil þar til hámarksþétni var náð dróst einnig á langinn með fituríkri máltíð.  $T_{max}$  var seinkað fyrir öll efnin, miðgildi  $T_{max}$  fyrir midostaurin var 3 klst., og fyrir CGP52421 og CGP62221 seinkaði  $T_{max}$  í 6 og 7 klst., tilgreint í sömu röð.

Í klínískum rannsóknum var verkun og öryggi Rydapt rannsakað eftir gjöf með léttri máltíð. Eftir gjöf staks 100 mg skammts af midostaurini til inntöku eftir máltíð hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL var  $AUC_{inf}$  49.600 ng\*klst./ml,  $C_{max}$  2.940 ng/ml og  $T_{max}$  3 klst. fyrir midostaurin. Fyrir CGP52421 var  $AUC_{0-12klst}$  2.770 ng\*klst./ml og  $C_{max}$  299 ng/ml. Fyrir CGP62221 var  $AUC_{0-12klst}$  8.700 ng\*klst./ml og  $C_{max}$  931 ng/ml. Eftir endurtekna skammta midostaurin til inntöku, 100 mg tvisvar á sólarhring, var  $C_{min,ss}$  fyrir midostaurin í plasma hjá sjúklingum með AML 919 ng/ml og með ASM, SM-AHN, MCL 1.060 ng/ml.  $C_{min,ss}$  fyrir CGP62221 hjá sjúklingum með AML var 1.610 ng/ml og með ASM, SM-AHN, MCL 2.020 ng/ml.  $C_{min,ss}$  fyrir CGP52421 hjá sjúklingum með AML var 8.630 ng/ml og með ASM, SM-AHN, MCL 2.860 ng/ml.

## Dreifing

Midostaurin dreifist um vefi með faldmeðaltal 95,2 l (Vz/F). Midostaurin og umbrotsefni þess dreifast aðallega í plasma síður í rauðum blóðkornum. *In vitro* upplýsingar sýna að midostaurin er meira en 98% bundið plasmapróteinum, t.d. albúmíni,  $\alpha$ 1-acid glycoproteini (AGP) og lípópróteini.

## Umbrot

Midostaurin umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 aðallega með oxun. Aðalefnin í plasma þ.m.t. midostaurin og tvo virku umbrotsefni CGP62221 (fyrir tilstilli O-demetyleringar) og CGP52421 (fyrir tilstilli hýdroxýltengingar) svara fyrir 27,7± 2,7% og 38,0± 6,6% af heildarútsetningu í plasma 96 klst. eftir stakan 50 mg skammt af midostaurini.

## Brotthvarf

Miðgildi endanlegs helmingunartíma midostaurins, CGP62221 og CGP52421 í plasma er u.þ.b. 20,9, 32,3 og 471 klst. Meðalplasmaúthreinsun (CL/F) var 2,4-3,1 l/klst. hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með AML og ASM, SM-AHN eða MCL voru áætluð lyfjahvörf þýðis fyrir úthreinsun midostaurins við jafnvægi 5,9 l/klst. og 4,4 l/klst., tilgreint í sömu röð. Niðurstöður massajafnvægisrannsóknar hjá mönnum benda til að aðalútskilnaðarleiðin sé með hægðum (78% af skammtinum) og aðallega sem umbrotsefni (73% af skammtinum) en óbreytt midostaurin stendur fyrir 3% af skammtinum. Aðeins 4% af skammtinum finnst í þvagi.

## Línulegt/ólínulegt samband

Almennt séð koma engin meiri háttar frávik fram fyrir midostaurin og umbrotsefni þess varðandi skammtahlutfallsreglu eftir stakan skammt á bilinu 25 mg til 100 mg. Þó var aukning á útsetningu sem var minni en í réttu hlutfalli við skammta eftir endurtekna skammta á bilinu 50 mg til 225 mg á sólarhring.

Eftir endurtekna skammta til inntöku sýndi midostaurin tímaháð lyfjahvörf með upphafsaukningu plasmabéttni fyrstu vikuna (peak  $C_{min}$ ) sem minnkaði síðan með tíma í stöðuga þéttni á u.þ.b. 28 dögum (2,5 föld minnkun). Þótt nákvæmur verkunarháttur minnkaðrar þéttni midostaurins sé óljós er hún líklega vegna sjálfvirkjunareiginleika midostaurins og tveggja virku umbrotsefna þess CGP52421 og CGP62221 á CYP3A4. Svipuð tilhneiging kom fram fyrir lyfjahvörf CGP62221 umbrotsefnisins. Samt sem áður jókst þéttni CGP52421 allt að 2,5-falt fyrir ASM, SM-AHN og MCL og allt að 9-falt fyrir bráðamergfrumuhvítblæði, miðað við midostaurin eftir mánaðarmeðferð.

## *In vitro* mat á lyfjamilliverkunum

Byggt á *in vitro* upplýsingum er talið að midostaurin og virku umbrotsefni þess CGP52421 og CGP62221 séu hemlar CYP1A2 og CYP2E1 og virkjar CYP2B6 (virkjun fyrir tilstilli CAR) og CYP1A2 (virkjun fyrir tilstilli AhR).

*In vitro* tilraunir sýndu að midostaurin, CGP52421 og CGP62221 geta hugsanlega hamlað BCRP og BSEP. Lífeðlisfræðileg hermilíkon fyrir lyfjahvörf hafa gefið til kynna að ólíklegt sé að midostaurin gefið í 50 mg eða 100 mg skömmtum tvisvar á sólarhring við jafnvægi valdi klínískt marktækri hömlun OATP1B.

## Sérstakir hópar

### Aldraðir

Byggt á greiningu á lyfjahvarfálíkani komu engin marktæk áhrif með tilliti til aldurs fram á lyfjahvörf midostaurins og tveggja virku umbrotsefna þess hjá sjúklingum á aldrinum 65 til 85 ára. Hjá fullorðnum sjúklingum með ASM, SM-AHN og MCL eða bráðamergfrumuhvítblæði þarf ekki að aðlaga skammta midostaurins út frá aldri.



### Börn

Ekki er ráðlagt að nota Rydapt hjá börnum og unglíngum (sjá kafla 4.2). Lyfjahlvörð midostauríns hjá börnum voru rannsókuð í I. stígs rannsókn á skammtaaukningu við einlyfjameðferð hjá 22 sjúklingum (12 á aldrinum 0-2 ára og 10 á aldrinum 10-17 ára) með bráðamergfrumuhvítblæði eða MLL (mixed lineage leukemia) -rearranged ALL með því að nota lyfjahlvarfanálgun. Lyfjahlvörð midostauríns voru minni en í réttu hlutfalli við skammtana 30 mg/m<sup>2</sup> og 60 mg/m<sup>2</sup> eftir staka og endurtekna skammta. Vegna takmarkaðra upplýsinga um lyfjahlvörð hjá börnum er ekki hægt að bera þau saman við lyfjahlvörð hjá fullorðnum.

### Kyn

Byggt á lyfjahlvarfalíkani gaf greining á áhrifum kyns á úthreinsun midostauríns og tveggja umbrotsefna þess engar tölfraðilega marktækar niðurstöður og þær breytingar sem gert var ráð fyrir á útsetningu (<20%) voru ekki taldar skipta máli klínískt. Ekki þarf að aðlaga skammta midostauríns út frá kyni.

### Kynþáttur/uppruni

Enginn munur er á lyfjahlvörðum hjá hvítum og svörtum einstaklingum. Byggt á I. stígs rannsókn hjá heilbrigðum japönskum sjálfboðaliðum voru lyfjahlvörð midostauríns og umbrotsefna þess (CGP62221 og CGP52421) svipuð og fram kom í öðrum rannsóknum á lyfjahlvörðum sem gerðar voru hjá hvítum og svörtum einstaklingum. Ekki þarf að aðlaga skammta midostauríns út frá uppruna.

### Skert lifrarstarfsemi

Í sérstakri rannsókn á skertri lifrarstarfsemi var altæk útsetning fyrir midostauríni eftir inntöku 50 mg tvisvar á sólarhring í 6 daga og staks 50 mg skammts á 7. degi metin hjá þeim sem voru með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi við upphaf (Child-Pugh flokkur A eða B) og eftir gjöf staks skammts sem nam 50 mg hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C) samanborið við viðmiðunarhóp með eðlilega lifrarstarfsemi. Hámarksþéttni midostauríns náðist 2 til 3 klst. eftir gjöf staks skammts eða endurtekinn skammta hjá öllum hópum. Á 1. degi, var AUC<sub>0-12</sub> 8.130 ng\*klst./ml og C<sub>max</sub> 1206 ng/ml, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. AUC<sub>0-12</sub> lækkaði um 39% hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um 36% hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi. Á 7. degi var AUC<sub>C<sub>trough</sub></sub> (útsetning undir kúrfu á C<sub>trough</sub> frá 1. degi til 7. dags) 5.410 ng\*klst./ml hjá heilbrigðum einstaklingum og minnkaði um 35% hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um 20% hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi. AUC<sub>tau</sub> minnkaði um 28% hjá einstaklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og um 20% hjá einstaklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi á 7. degi.

Einstaklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi voru með lægra margfeldismeðaltal C<sub>max</sub> og AUC<sub>inf</sub> fyrir midostaurín en viðmiðunarhópurinn (C<sub>max</sub>: 1360 ng/ml, AUC<sub>inf</sub>: 30.100 ng\*klst./ml). C<sub>max</sub> gildi fyrir midostaurín lækkuðu að meðaltali um 78% og AUC<sub>inf</sub> gildi um 59% hjá einstaklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi.

Að lokum var greining á langtímaupplýsingum gerð með lyfjahlvarfanálgun. Ekki var hægt að greina áhrif skertrar lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN, MCL eða bráðamergfrumuhvítblæði.

Á heildina litið var engin aukning á útsetningu í plasma (AUC) fyrir midostauríni og umbrotsefnum þess (CGP62221 og CGP5242) hjá þeim sem voru með vægt skerta, meðalskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi miðað við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. Ekki þarf að aðlaga skammta midostauríns hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi í upphafi. Útsetning fyrir midostauríni og virku umbrotsefni þess, CGP62221, er talsvert minni hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2). Hins vegar liggja ekki fyrir nægar upplýsingar um verkun hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi til þess að gefa til kynna hvort þörf sé á aðlögun skammta.

### Skert nýrnastarfsemi

Brotthvarf um nýru er minniháttar brotthvarfsleið fyrir midostaurin. Ekki hefur verið gerð sérstök rannsókn á skertri nýrnastarfsemi og midostaurini. Greining á lyfjahvörfum var gerð með upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með bráðamergfrumuhvítblæði (n=180) og ASM, SM-AHN og MCL (n=141). Af 321 sjúklingi voru 177 sjúklingar með vægt skerta (n=113), meðalskerta (n=60) eða alvarlega skerta (n=4) nýrnastarfsemi fyrir (15 ml/mín. ≤ kreatínínúthreinsun <90 ml/mín.). Hjá 144 sjúklingum var nýrnastarfsemi eðlileg (kreatínínúthreinsun >90 ml/mín.) við upphaf. Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hafði skert nýrnastarfsemi ekki marktæk áhrif á úthreinsum midostaurins og því þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta nýrnastarfsemi.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Vegna skammtatakmarkandi eituráhrifa var ekki hægt að ná klínískri meðferðarútsætningu hjá dýrum. Allar niðurstöður hjá dýrum sem lýst er hér á eftir komu fram við útsætningu midostaurins sem er marktækt minni en meðferðarþéttni.

#### Lyfjafræðilegt öryggi og eiturverkanir eftir staka/endurtekna skammta

Rannsókn á öryggi bendir til að ólíklegt sé að midostaurin trufla lífsnauðsynlega starfsemi miðtaugakerfisins. *In vitro* hamlaði midostaurin virkni hERG ganga upp að leysnimörkum 12 µM. Tvö aðalumbrotsefni hjá mönnum GGP52421 og CGP62221 (einnig prófuð við leysnimörk) hömluðu hERG með miðlungsmiklum öryggismörkum. Í rannsókn á endurteknum skömmtum hjá hundum kom minnkuð hjartsláttartíðni, lenging P-Q bils og einstaka tilvik gátta-slegla rofs í ljós hjá einstaka dýrum.

Í rannsóknunum á endurteknum skömmtum voru marklífæri fyrir eiturverkanir meltingarvegur (uppköst hjá hundum og öpum, niðurgangur og breytingar á slímhúð), eistu (minnkuð sæðisframleiðsla), beinmergur (frumufækkun) og eitlallífæri (rýrnun/visnum). Áhrifum á beinmergur og eitlallífæri fylgdu breytingar á blóðmynd sem var fækkun hvítra blóðkorna, eitilfrumna og rauðra blóðkorna. Hækkun lifrarensíma (ALT og AST) var viðvarandi hjá rottum, og hjá hundum og öpum í langtímarannsóknum sem voru ≥3 mánuðir, án vefjameinafræðilegra tenginga.

#### Eiturverkun á æxlun

Í frjósemisrannsókn hjá rottum tengist midostaurin skertri frjósemi, hrörnun og rýrnun eistna, skertum hreyfanleika sæðisfrumna, sæðisfrumnaeklu og sáðleysi, auknu uppsogi, minnkaðri tíðni þungunar, fækkun hreiðrunar og lifandi fósturvísa.

Í rannsóknum á fósturvísis-fósturþroska hjá rottum og kaninum kom fram aukinn fjöldi síðbúins uppsogs, minnkuð fósturþyngd og minnkuð beinmyndun.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu komu fram erfiðleikar við fæðingu hjá móður og minnkað got, minni þyngd unga, flýtt algjör opnun augna og seinkað ýkt viðbragð vegna hljóða (auricular startle ontogeny).

#### Rannsóknir á ungum dýrum

Í rannsóknum á eiturverkunum hjá ungum rottum var midostaurin gefið frá 7. degi til 70. dags eftir fæðingu. Minnkuð þyngd, blæðingar og íferð blandaðra frumna í lungum og rauðkornafjölgun/rauðkornaát í hengiseitlum sást. Engin áhrif á líkamsþroska, starfsemi skynfæra, eða atferli komu fram. Mökunarstuðull, frjósemisstuðull og þungunartíðni var minnkuð við 0,5 og 15 mg/kg/sólarhring en ekki við 2 mg/kg/sólarhring.

#### Eiturverkun á erfðæfni

Í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum á eiturverkanir á erfðæfni sem náðu yfir mikilvæga endapunkta eiturverkana á erfðæfni voru engar vísbendingar um stökkbreytandi áhrif eða litningafrávik. Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki verið gerðar.

## Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir á mati á áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að midostaurin getur verið þrávirkt og safnast upp og er eitrað fyrir umhverfið.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Innihald hylkis

Macrogolglycerol hydroxystearat  
Macrogol  
Vatnsfrítt etanól  
Ein-tví-þríglýseríð af maísolíu  
All-rac-alfa-tocopherol

#### Hylkisskel

Gelatína  
Glýseról  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Hreinsað vatn

#### Prentblek

Karmín (E120)  
Hýprómellósa  
Própýlen glýkól

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PA/ál/PVC-ál þynnur. Hver þynna inniheldur 4 mjúk hylki.

Pakkningar sem innihalda 56 (2 pakkningar sem hvor inniheldur 28) eða 112 (4 pakkningar sem hver inniheldur 28) mjúk hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1218/001-002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. september 2017  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 30. maí 2022

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskalandi

## B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

| Lýsing  | Tímamörk                                      |
|---|---|
| Verkunarrannsókn eftir veitingu markaðsleyfis (PAES): Til að rannsaka verkun hjá öldruðum sjúklingum skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður A2408 sem er rannsókn til að meta verkun og öryggi midostaurins ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð meðan á innleiðingu og upprætningarkafli stendur, fylgt eftir með 12 mánaða meðferð með midostaurini einu sér hjá fullorðnum sjúklingum ( $\geq 18$ ára) með nýgreint bráðamergfrumukrabbamein (AML), sem eru með FLT3 stökkbreytingu | Lokaskýrsla rannsóknarinnar:<br>Desember 2022 |

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Rydapt 25 mg mjúk hylki  
midostaurin

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 25 mg midostaurin.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur macroglycerol hydroxystearat og vatnsfrítt etanól. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mjúk hylki

56 (2 pakkningar sem hvor inniheldur 28) hylki  
112 (4 pakkningar sem hver inniheldur 28) hylki

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1218/001

112 (4 pakkningar sem hver inniheldur 28) hylki

EU/1/17/1218/002

56 (2 pakkningar sem hvor inniheldur 28) hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rydapt 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### INNRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Rydapt 25 mg mjúk hylki  
midostaurin

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 25 mg midostaurin.

#### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur macroglycerol hydroxystearat og vatnsfrítt etanól. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mjúk hylki

28 hylki. Ekki má selja staka pakkningu.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til inntöku

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1218/001  
EU/1/17/1218/002

112 (4 pakkningar sem hver inniheldur 28) hylki  
56 (2 pakkningar sem hvor inniheldur 28) hylki

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Rydapt 25 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Rydapt 25 mg hylki  
midostaurin

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Rydapt 25 mg mjúk hylki midostaurin

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Rydapt og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rydapt
3. Hvernig nota á Rydapt
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rydapt
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Rydapt og við hverju það er notað

##### Upplýsingar um Rydapt

Rydapt inniheldur virka efnið midostaurin. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteínkínasahemlar.

##### Við hverju Rydapt er notað

Rydapt er notað til meðferðar við bráðamergfrumuhvítblæði (AML) hjá fullorðnum sem eru með galla í geni sem kallast FLT3. Bráðamergfrumuhvítblæði er tegund krabbameins í ákveðnum hvítum blóðfrumum (sem kallast mergfrumur) en þá framleiðir líkaminn of mikið af óeðlilegri gerð þessara frumna.

Rydapt er einnig notað hjá fullorðnum til meðferðar við ágengu altæku mastfrumnageri (ASM), altæku mastfrumnageri ásamt æxlisvexti í blóði og blóðmyndandi vef (SM-AHN) eða mastfrumuhvítblæði (MCL). Í þessum sjúkdómum framleiðir líkaminn of margar mastfrumur sem eru ákveðin gerð hvítra blóðfrumna. Einkennin verða vegna þess að of margar mastfrumur berast inn í líffæri eins og lifur, beinmerg eða milta og losa efni eins og histamín út í blóðið.

##### Hvernig Rydapt verkar

Midostaurin hindrar verkun sumra ensíma (kínasa) í óeðlilegu frumunum og kemur í veg fyrir skiptingu þeirra og vöxt.

Við upphaf meðferðar við bráðamergfrumuhvítblæði er Rydapt alltaf notað ásamt krabbameinslyfjum.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Rydapt verkar eða af hverju þessu lyfi hefur verið ávísað handa þér skaltu spyrja lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn.

## 2. Áður en byrjað er að nota Rydapt

Fylgið nákvæmlega leiðbeiningum læknisins. Þær geta verið aðrar en þær almennu upplýsingar sem koma fram í þessum fylgiseðli.

### Ekki má nota Rydapt

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir midostaurini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú telur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu ráðfæra þig við lækninn.
- ef þú ert á meðferð með einhverju eftirtalinna lyfja:
  - lyfjum til meðferðar við berklum, til dæmis rifampicini;
  - lyfjum til meðferðar við flogaveiki, til dæmis carbamazepini eða fenytoini;
  - enzalutamidi, lyf sem notað er til meðferðar við blöðruhálskirtilskrabbameini;
  - jóhannesarjurt (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*), náttúruylf til meðferðar við þunglyndi.

Forðast verður notkun þessara lyfja meðan á meðferð með Rydapt stendur. Ráðfærðu þig við lækninn ef þér er sagt að þú eigir að hefja meðferð með einhverju þessara lyfja meðan á meðferð með Rydapt stendur.

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rydapt er notað

- ef þú ert með sýkingu.
- ef þú ert með hjartasjúkdóm.
- ef þú ert með kvilla í lungum eða öndunarerfiðleika.
- ef þú ert með kvilla í nýrum.

Segðu lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef þú finnur fyrir einhverjum þessara einkenna meðan á meðferð með Rydapt stendur:

- ef þú ert með hita, særindi í hálsi eða sár í munni, því það getur bent til þess að hvítu blóðfrumurnar séu fáar.
- ef þú ert með ný eða versnandi einkenni eins og hita, hósta með eða án slíms, brjóstverk, öndunarerfiðleika eða mæði, því það geta verið einkenni lungnasjúkdóms.
- ef þú ert með eða finnur fyrir brjóstverk eða óþægindum fyrir brjósti, vönkun, yfirlíði, svima, bláma á vörum, höndum eða fótum, mæði eða þrota á neðri útlimum (bjúgur) eða húð, því það geta verið einkenni hjartasjúkdóms.

Verið getur að læknirinn þurfi að breyta meðferðinni, gera tímabundið hlé eða hætta algjörlega meðferð með Rydapt.

### Eftirlit meðan á meðferð með Rydapt stendur

Læknirinn gerir blóðrannsóknir reglulega meðan á meðferð með Rydapt stendur til að fylgjast með magni blóðfrumna (hvítu blóðfrumna, rauðra blóðfrumna og blóðflagna) og blóðsalta (t.d. kalsíum, kalíum og magnesíum) í blóði. Hjarta- og lungnastarfsemi verður einnig rannsökuð reglulega.

### Börn og unglingar

Rydapt á ekki að nota hjá börnum og unglimum yngri en 18 ára sem eru einnig á annarri krabbameinslyfjameðferð því það getur valdið verulegri fækkun ákveðinna tegunda blóðfrumna.



### **Notkun annarra lyfja samhliða Rydapt**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Ástæðan er sú að Rydapt getur haft áhrif á verkun sumra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Rydapt.

Forðast verður notkun eftirtalinna lyfja meðan á meðferð með Rydapt stendur:

- lyf til meðferðar við berklum, til dæmis rifampicin;
- lyf til meðferðar við flogaveiki, til dæmis carbamazepin eða fenytoin;
- enzalutamide, lyf til meðferðar við krabbameini í blöðruhálskirtli;
- jóhannesarjurt (einnig þekkt sem *Hypericum perforatum*), náttúrulyf til meðferðar við þunglyndi.

Segðu læknum eða lyfjafræðingi frá því ef þú ert að nota eitthvert eftirtalinna lyfja:

- sum lyf til meðferðar við sýkingum, til dæmis ketoconazol eða claritromycin;
- sum lyf til meðferðar við HIV-sýkingu, til dæmis ritonavir eða efavirenz;
- sum lyf til meðferðar við þunglyndi, til dæmis nefazodon eða búprópíón;
- sum lyf sem notuð eru til að stjórna magni fitu í líkamanum, til dæmis atorvastatin eða rosuvastatin;
- tizanidin, lyf sem notað er til að slaka á vöðvum;
- clorzoazon, lyf sem notað er til að meðhöndla óþægindi af völdum vöðvakrampa.

Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja getur verið að læknirinn ávísi öðru lyfi fyrir þig meðan á meðferð með Rydapt stendur.

Þú átt einnig að láta lækninn vita ef þú ert á meðferð með Rydapt og þú færð ávísað nýju lyfi sem þú hefur ekki notað áður meðan þú varst á meðferð með Rydapt.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert ekki viss um hvort lyfið sem þú ert að nota sé eitt af lyfjunum sem talin eru upp hér að framan.

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Rydapt getur valdið fósturskaða og er notkun þess ekki ráðlögð á meðgöngu. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Rydapt getur skaðað barnið. Ekki skal hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Rydapt stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að meðferð er hætt.

### **Getnaðarvarnir hjá konum**

Ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Rydapt stendur getur það skaðað barnið. Læknirinn biður þig um að taka þungunarpróf áður en meðferð með Rydapt hefst til að ganga úr skugga um að þú sért ekki þunguð. Þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Rydapt stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir að notkun þess lýkur. Læknirinn ræðir við þig um hentugustu getnaðarvörnina fyrir þig.

Ef þú verður þunguð eða grunar að þú sért þunguð skaltu strax láta lækninn vita.

### **Frjósemi**

Rydapt getur dregið úr frjósemi hjá körlum og konum. Þú skalt ræða þetta við lækninn áður en meðferðin hefst.

### **Akstur og notkun véla**

Gæta skal sérstakrar varúðar við akstur og notkun véla því þú getur fundið fyrir sundli og svima meðan á meðferð með Rydapt stendur.

### **Rydapt inniheldur vatnsfrítt etanól (alkóhól)**

Lyfið inniheldur 666 mg af alkóhóli (etanóli) í hverjum 200 mg skammti (hámarksdagsskammtur) sem samsvarar 14% rúmmálsprósentu vatnsfrís etanóls. Magnið samsvarar allt að 17 ml bjórs eða 7 ml léttvíns í 200 mg skammti. Þetta litla magn alkóhóls (etanóls) í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif. Alkóhól getur verið skaðlegt ef þú ert með vandamál tengd áfengi, flogaveiki eða lifrarsjúkdóm, eða ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti.

### **Rydapt inniheldur macroglycerol hydroxystearat (laxerólú)**

Lyfið inniheldur macroglycerol hydroxystearat, sem getur valdið óþægindum í maga og niðurgangi.

## **3. Hvernig nota á Rydapt**

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ekki nota stærri skammt en lækningurinn ávísar.

### **Hve mikið af Rydapt á að nota**

Lækningurinn segir þér nákvæmlega hversu mörg hylki þú átt að taka.

- *Sjúklingar með bráðamergfrumuhvítblæði (AML)*  
Venjulegur sólarhringsskammtur er 50 mg (2 hylki) tvisvar á sólarhring.
- *Sjúklingar með ASM, SM-AHN eða MCL*  
Venjulegur sólarhringsskammtur er 100 mg (4 hylki) tvisvar á sólarhring.

Verið getur að lækningurinn minnki skammtinn eða geri tímabundið hlé á meðferðinni eftir því hvernig þú svarar meðferðinni með Rydapt.

### **Notkun lyfsins**

- Ef Rydapt er tekið á sama tíma á hverjum degi hjálpar það þér að muna eftir að taka lyfið.
- Rydapt á að taka tvisvar á sólarhring með um það bil 12 klst. millibili (til dæmis með morgunmat og með kvöldmat).
- Rydapt á að taka með mat.
- Hylkin á að gleypa í heilu lagi með glasi af vatni. Ekki má opna, mylja eða tyggja þau til að tryggja rétta skömmtun og til að koma í veg fyrir óþægilegt bragð sem er af innihaldi hylkisins.
- Hjá sjúklingum með bráðamergfrumuhvítblæði er Rydapt gefið ásamt krabbameinslyfjum. Það er mjög mikilvægt að fylgja ráðleggingum lækningisins.
- Ef þú kastar upp eftir að hafa gleypst hylkin skaltu ekki taka fleiri hylki fyrr en komið er að næsta skammti.

### **Hversu lengi á að nota Rydapt**

- Halda skal áfram að taka Rydapt eins lengi og lækningurinn segir til um. Lækningurinn fylgist reglulega með ástandi þínu til að ganga úr skugga um að meðferðin hafi tilætluð áhrif.
- Ef þú ert á meðferð við bráðamergfrumuhvítblæði færðu Rydapt eitt sér í allt að 12 mánuði eftir að hætt er að taka Rydapt ásamt krabbameinslyfjum.
- Ef þú ert á meðferð við ASM, SM-AHN eða MCL færðu Rydapt sem langtímameðferð, sem varir hugsanlega í mánuði eða ár.

Ef þú ert með einhverjar spurningar um hversu lengi þú átt að nota Rydapt skaltu ræða við lækningurinn eða lyfjafræðing.

### **Ef tekinn er stærri skammtur af Rydapt en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur fleiri hylki en þú áttir að gera eða ef einhver annar tekur lyfið skaltu strax hafa samband við lækinn eða fara á næsta sjúkrahús, með umbúðirnar utan af lyfinu meðferðis, því læknismeðferð getur verið nauðsynleg.

### **Ef gleymist að taka Rydapt**

Ef þú gleymir að taka Rydapt skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Í staðinn skaltu bíða þar til kominn er tími á að taka næsta skammt.

### **Ef hætt er að nota Rydapt**

Ef meðferð með Rydapt er hætt getur það valdið því að sjúkdómurinn versni. Ekki hætta að taka lyfið nema samkvæmt ráðleggingum læknisins.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

**Hættu að taka Rydapt og segðu læknum strax frá því ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram** því þetta geta verið einkenni ofnæmisviðbragða:

- öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
- sundl
- þroti í andliti, vörum, tungu eða koki
- verulegur kláði í húð með rauðum útbrotum eða upphleyptum nöbbum

**Sumar aukaverkanir hjá sjúklingum með bráðamergfrumukrabbamein geta verið alvarlegar.**

Segðu læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram:

- þróttleysi, blæðingar eða marblettir án ástæðu, tíðar sýkingar með einkennum eins og hita, kuldahrolli, særindum í hálsi eða sárum í munni (einkenni fárra blóðfrumna)
- hiti, hósti með eða án slímuppgangs, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar eða mæði (einkenni millivefslungnasjúkdóms eða millivefslungnabólgu sem ekki er af völdum sýkingar)
- veruleg mæði, þung og óvenjulega hröð öndun, sundl, vönkun, ringlun og mikil þreyta (einkenni bráðs andnaðarheilkennis)
- sýkingar, hiti, lágur blóðþrýstingur, minnkuð þvaglát, hraður hjartsláttur, hröð öndun (einkenni sýklasóttar eða sýklasóttar af völdum daufkyrningafæðar)

## **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir hjá sjúklingum með bráðamergfrumukrabbamein**

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir aftan. Ef einhver þessara aukaverkana verður alvarleg skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Flestar aukaverkanirnar eru vægar eða miðlungsmiklar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra vikna meðferð.

### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- sýking við æðalegg
- rauðir eða fjólubláir, flatir, blettir á stærð við títuþrjónshaus undir húðinni (depilblæðingar)
- erfiðleikar með að sofna (svefnleysi)
- höfuðverkur
- mæði, þung öndun (mæði)
- óeðlilegt hjartalínurit sem getur gefið læknum vísbendingar um að þú sért með óeðlilega rafvirkni í hjartanu sem kallast lenging á QT bili
- sundl, vönkun (lágur blóðþrýstingur)
- blóðnasir
- verkur í hálsi (verkur í barkakýli)
- særindi í munni (munnbólga)
- ógleði, uppköst
- verkur í efri hluta kviðarhols
- gyllinæð
- mikil svitamyndun
- útbrot ásamt hreistrun og flögnun (skinnflagningsbólga)
- bakverkur
- liðverkur
- hiti
- þorsti, mikil þvagmyndun, dökkleitt þvag, þurr og rjóð húð (einkenni mikils sykurmagns í blóði, þekkt sem blóðsykurshækkun)
- vöðvamáttleysi, syfja, ringlun, krampar, skert meðvitund (einkenni mikils natríummagns í blóði, þekkt sem blóðnatríumhækkun)
- vöðvamáttleysi, vöðvakrampar, óeðlilegur hjartsláttur (einkenni lítills kalíummagns í blóði, þekkt sem blóðkalíumlækkun)
- marblettir og blæðingar (galli í blóðstorknun)
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum sem geta gefið læknum til kynna hversu vel ákveðnir líkamshlutar virka: mikið magn alanín amínótransferasa (ALT) og/eða aspartat amínótransferasa (AST) (segja til um lifrarstarfsemi)

**Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- sýking í efri öndunarferum
- ógleði, uppköst, hægðatregða, magaverkur, tíð þvaglát, þorsti, vöðvamáttleysi og vöðvakippir (einkenni mikils kalsíummagns í blóð, þekkt sem blóðkalsíumhækkun)
- yfirlið
- ósjálfráður skjálfti í líkamanum
- höfuðverkur, sundl (hár blóðþrýstingur)
- hraður hjartsláttur (skútahraðtaktur)
- vökvasöfnun umhverfis hjartað, sem getur í alvarlegum tilvikum dregið úr getu hjartans til að dæla blóði (vökvasöfnun í gollurshúsi)
- vökvasöfnun í lungum/brjóstholi sem getur valdið mæði (vökvasöfnun í fleiðruholi) ef hún er veruleg
- særindi í hálsi og nefrennsli
- þroti á augnlokum
- óþægindi við endaparm og endaparmsop
- kviðverkur, ógleði, uppköst, hægðatregða (óþægindi í kviðarholi)
- húðþurrkur
- augnverkur, þokusjón, viðkvæmni fyrir ljósi (glærubólga)
- verkur í hálsi
- beinverkir
- verkur í útlimum
- þyngdaraukning
- blóðtappar í æðalegnum
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum sem geta gefið lækninum til kynna hversu vel ákveðnir líkamshlutar virka: mikið magn þvagsýru

**Sumar aukaverkanir hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN eða MCL geta verið alvarlegar.**

Segðu lækninum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum strax frá því ef eitthvað af eftirtöldu kemur fram:

- þróttleysi, blæðingar eða marblettir án ástæðu, tíðar sýkingar með einkennum eins og hita, kuldaferli, særindum í hálsi eða sárum í munni (einkenni fárra blóðfrumna)
- hiti, hósti, erfið eða sársaukafull öndun, hvæsandi öndun, brjóstverkur við öndun (einkenni lungnabólgu)
- hiti, hósti með eða án slímuppgangs, brjóstverkur, öndunarerfiðleikar eða mæði (einkenni millivefslungnasjúkdóms eða millivefslungnabólgu sem ekki er af völdum sýkingar)
- sýkingar, hiti, sundl, vönkun, minnkuð þvaglát, hraður hjartsláttur, hröð öndun (einkenni sýklasóttar eða sýklasóttar af völdum daufkyrningafæðar)
- blóðug uppköst, svartar eða blóðugar hægðir (einkenni blæðingar í meltingarfærum)

## **Aðrar hugsanlegar aukaverkanir hjá sjúklingum með ASM, SM-AHN eða MCL**

Aðrar aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir. Ef einhver þessara aukaverkana verður alvarleg skaltu láta lækinn eða lyfjafræðing vita.

Flestar aukaverkanirnar eru vægar eða miðlungsmiklar og hverfa yfirleitt eftir nokkurra vikna meðferð.

### **Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- þvagfærasýking
- sýking í efri hluta öndunarfæra
- höfuðverkur
- sundl
- mæði, þung öndun (andnauð)
- hósti
- vökvasöfnun í lungum/brjóstholi, sem, ef veruleg, getur valdið mæði (vökvasöfnun í fleiðruholi)
- óeðlilegt hjartalínurit sem getur gefið læknum vísbendingar um að þú sért með óeðlilega rafvirkni í hjartanu sem kallast lenging á QT bili
- blóðnasir
- ógleði, uppköst
- niðurgangur
- hægðatregða
- þroti á útlimum (kálfum, ökklum)
- mjög mikil þreyta
- hiti
- þorsti, mikil þvagmyndun, dökkleitt þvag, þurr og rjóð húð (einkenni mikils sykurmagns í blóði, þekkt sem blóðsykurshækkun)
- gulnun húðar og augna (einkenni mikils magns af bilirúbíni í blóði)
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum sem gefa til kynna hugsanleg vandamál í brisi (mikið magn lípasa eða amýlása) og lifur (mikið magn alanín amínótransferasa (ALT) eða aspartat amínótransferasa (AST))

### **Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)**

- ósjálfráður skjálfti í líkamanum
- hósti með uppgangi, brjóstverkur, hiti (berkjubólga)
- áblástur í munni vegna veirusýkingar (herpesýking í munni)
- sársaukafull og tíð þvaglát (blöðrubólga)
- þrýstingur eða verkur í kinnum og enni (kinnholubólga)
- rauð, þrútin og sársaukafull útbrot einhversstaðar í húð (heimakoma)
- ristill (herpes zoster)
- truflun á einbeitingu
- sundl ásamt tilfinningu um að allt hringsnúist (svimi)
- marblettir (margúll)
- meltingaróþægindi, meltingartregða
- máttleysi (þróttleysi)
- kuldahtrollur
- útbreiddur þroti (bjúgur)
- þyngdaraukning
- mar
- fall
- sundl, vönkun (lágur blóðþrýstingur)
- særindi í hálsi
- hröð þyngdaraukning

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Rydapt

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir á pakkningunni eða ef hún ber merki þess að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Rydapt inniheldur

- Virka innihaldsefnið er midostaurin. Hvert mjúkt hylki inniheldur 25 mg midostaurin.
- Önnur innihaldsefni eru: macrogolglycerol hydroxystearat (sjá „Rydapt inniheldur macrogolglycerol hydroxystearat (laxerólú)“ í kafla 2), gelatína, macrogol, glýseról, vatnsfrítt etanól (sjá „Rydapt inniheldur vatnsfrítt etanól (alkóhól)“ í kafla 2), ein-tví-þríglýseríð af maísólú, títantvíoxíð (E171), all-rac-alfa-tocopherol, gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), karmín (E120), hýprómellósa, própýlen glýkól, hreinsað vatn.

### Lýsing á útliti Rydapt og pakkningastærðir

Rydapt 25 mg mjúk hylki (hylki) eru ljósappelsínugul, flöng hylki með „PKC NVR“ áprentuðu með rauðu lettri.

Hylkin eru í þynnum og eru fáanleg í pakkningum sem innihalda 56 hylki (2 öskjur sem hvor inniheldur 28 hylki) eða 112 hylki (4 öskjur sem hver inniheldur 28 hylki). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hérlendis.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>