

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rydapt 25 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 25 mg midostaurīna (*midostaurinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur apmēram 83 mg bezūdens etilspirta un 415 mg makrogolglicerīna hidroksistearāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Gaiši oranža, iegarena kapsula ar sarkanu uzdruku "PKC NVR". Kapsulas izmērs ir aptuveni 25,4 x 9,2 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rydapt ir indicēts:

- kombinācijā ar standarta indukcijas ķīmijterapiju (daunorubicīns un citarabīns) un konsolidācijas terapiju ar augstas devas citarabīnu, un pacientiem ar pilnu atbildes reakciju, kam seko uzturoša terapija ar Rydapt monoterapiju, pieaugušiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu FLT3 mutācijas pozitīvu akūtu mieloleikozi (AML) (skatīt 4.2. apakšpunktu);
- monoterapijā pieaugušiem pacientiem ar agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM), sistēmisku mastocitozi ar hematoloģisku audzēju (SM-AHN - *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*), vai tuklo šūnu leikozi (MCL – *mast cell leukaemia*).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Rydapt jāuzsāk ārstam ar pieredzi pretvēža terapijas lietošanā.

Pirms midostaurīna lietošanas AML pacientiem jābūt apstiprinātai FLT3 mutācijai (iekšējā tandēmā duplikācija [ITD – *internal tandem duplication*] vai tirozīnkināzes domēns [TKD – *tyrosine kinase domain*]), izmantojot apstiprinātu testu.

Devas

Rydapt jālieto iekšķīgi, divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu. Kapsulas jālieto kopā ar ēdienu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Profilaktiski pretvemšanas līdzekļi jālieto saskaņā ar vietējo medicīnas praksi, atkarībā no panesamības pacientam.

AML

Ieteicamā Rydapt deva ir 50 mg iekšķīgi, divas reizes dienā.

Rydapt lieto no 8.-21. indukcijas un konsolidācijas ķīmijterapijas cikla dienai un pēc tam pacientiem ar pilnu atbildes reakciju katru dienu līdz 12 cikliem (28 dienas katrs cikls) kā uzturošo terapiju monoterapijā līdz rodas recidīvs (skatīt 4.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem veic asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (CŠT), Rydapt lietošana jāpārtrauc 48 stundas pirms CŠT sagatavojošās shēmas uzsākšanas.

Devas pielāgošana AML gadījumā

Ieteicamā Rydapt devas pielāgošana pacientiem ar AML sniegta 1. tabulā.

1. tabula. Rydapt devas atcelšanas, samazināšanas un pārtraukšanas ieteikumi pacientiem ar AML

Fāze	Kritēriji	Rydapt devas
Indukcija, konsolidācija un uzturošā terapija	3./4. pakāpes infiltrāti plaušās	Atcelt Rydapt atlikušajam cikla periodam. Atsākt Rydapt lietošanu tādā pašā devā, kad infiltrāts ir samazinājies līdz ≤1. pakāpei.
	Cita veida 3./4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Atcelt Rydapt līdz toksicitāte, kas tiek uzskatīta par vismaz iespējami saistītu ar Rydapt, samazinājusies līdz ≤2. pakāpei, tad atsākt Rydapt lietošanu.
	QTc intervāls >470 ms un ≤500 ms	Samazināt Rydapt devu līdz 50 mg vienu reizi dienā atlikušajam cikla periodam. Atsākt Rydapt lietošanu nākošajā ciklā sākuma devā, ar noteikumu, ka QTc intervāls cikla sākumā ir ≤470 ms. Citādi turpināt Rydapt lietošanu 50 mg devā vienu reizi dienā.
	QTc intervāls >500 ms	Pārtraukt vai atcelt Rydapt lietošanu atlikušajā cikla periodā. Ja QTc uzlabojas līdz ≤470 ms tieši pirms nākošā cikla, atsākt Rydapt lietošanu sākuma devā. Ja QTc intervāls nav uzlabojies līdz laikam, kad jāuzsāk nākošais cikls, nelietot Rydapt šajā ciklā. Rydapt lietošanu var pārtraukt tik ciklus, cik nepieciešams līdz QTc uzlabojas.
Tikai uzturoša terapija	4. pakāpes neitropēnija (ANS <0,5 x 10 ⁹ /l)	Atcelt Rydapt, līdz ANS ≥1,0 x 10 ⁹ /l, tad atsākt 50 mg devā divas reizes dienā. Ja neitropēnija (ANS <1,0 x 10 ⁹ /l) turpinās >2 nedēļas un ir aizdomas, ka tā ir saistīta ar Rydapt, pārtraukt Rydapt lietošanu.
	Pastāvīga 1./2. pakāpes toksicitāte	Pastāvīga 1. vai 2. pakāpes toksicitāte, kas pacientam liekas nepanesama var veicināt pārtraukumu pat līdz 28 dienām.
ANS: absolūtais neitrofilo leukocītu skaits		

ASM, SM-AHN un MCL

Ieteicamā Rydapt sākuma deva ir 100 mg iekšķīgi, divas reizes dienā.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr novēro klīnisku ieguvumu vai līdz rodas nepieļaujama toksicitāte.

Devas pielāgošana ASM, SM-AHN un MCL gadījumā

Ieteikumi Rydapt devas pielāgošanai pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL ir norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Rydapt devas atcelšanas, samazināšanas un pārtraukšanas ieteikumi pacientiem ar ASM, SM-AHN vai MCL

Kritēriji	Rydapt devas
ANS <1,0 x 10 ⁹ /l saistībā ar Rydapt pacientiem bez MCL vai ANS zemāks par 0,5 x 10 ⁹ /l saistībā ar Rydapt pacientiem, kuriem sākotnējais ANS skaits ir 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Atcelt Rydapt, līdz ANS ≥1,0 x 10 ⁹ /l, tad atsākt 50 mg divas reizes dienā un, ja panesamība ir laba, palielināt devu līdz 100 mg divas reizes dienā. Pārtraukt Rydapt, ja zems ANS saglabājas >21 dienas un ir aizdomas, ka tas saistīts ar Rydapt.
Trombocītu skaits mazāks par 50 x 10 ⁹ /l saistībā ar Rydapt pacientiem bez MCL, vai trombocītu skaits mazāks par 25 x 10 ⁹ /l saistībā ar Rydapt pacientiem ar sākotnējo trombocītu skaitu 25-75 x 10 ⁹ /l	Atcelt Rydapt, līdz trombocītu skaits ir lielāks vai vienāds ar 50 x 10 ⁹ /l, tad atsākt Rydapt 50 mg devā divas reizes dienā un, ja panesamība ir laba, palielināt līdz 100 mg divas reizes dienā. Pārtraukt Rydapt, ja zems trombocītu skaits saglabājas >21 dienas un ir aizdomas, ka tas saistīts ar Rydapt.
Hemoglobīns mazāks par 8 g/dl saistībā ar Rydapt pacientiem bez MCL, vai dzīvībai bīstama anēmija saistībā ar Rydapt pacientiem ar sākotnējo hemoglobīna rādījumu 8-10 g/dl	Atcelt Rydapt, līdz hemoglobīna rādījums ir lielāks vai vienāds ar 8 g/dl, tad atsākt 50 mg divas reizes dienā un, ja panesamība ir laba, palielināt devu līdz 100 mg divas reizes dienā. Pārtraukt Rydapt, ja zems hemoglobīna līmenis saglabājas >21 dienas un ir aizdomas, ka tas saistīts ar Rydapt.
3./4. pakāpes slikta dūša un/vai vemšana, neskatoties uz optimālu pretvemšanas terapiju	Atcelt Rydapt 3 dienas (6 devas), tad atsākt 50 mg devā divas reizes dienā un, ja panesamība ir laba, pakāpeniski palielināt devu līdz 100 mg divas reizes dienā.
Cita veida 3./4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	Atcelt Rydapt, līdz toksicitāte samazinājusies līdz ≤2. pakāpei, tad atsākt 50 mg devā divas reizes dienā un, ja panesamība ir laba, pakāpeniski palielināt devu līdz 100 mg divas reizes dienā. Pārtraukt Rydapt, ja 21 dienas laikā toksicitāte nav samazinājusies līdz ≤2. pakāpei vai atkārtoti rodas smaga toksicitāte, lietojot samazinātu Rydapt devu.
ANS: absolūtais neitrofilo leikocītu skaits Smaguma pakāpe pēc vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE): 1. pakāpe = viegli simptomi; 2 = vidēji smagi simptomi; 3 = smagi simptomi; 4 = dzīvībai bīstami simptomi	

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, pacientam nākamā deva jālieto paredzētajā laikā.

Ja rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu Rydapt devu, bet ir jālieto nākamā deva paredzētajā laikā.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki (≥65 gadi)

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pieredze par midostaurīna lietošanu pacientiem ar AML vecumā no 60-70 gadiem ir ierobežota, un pacientiem ar AML vecumā virs 70 gadiem pieredzes nav. Pacientiem vecumā ≥60 gadiem Rydapt drīkst lietot tikai tiem pacientiem, kuri ir piemēroti intensīvas indukcijas ķīmijterapijas saņemšanai, ar adekvātu vispārējā stāvokļa novērtējumu un bez būtiskām blakusslimībām.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskā pieredze pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir ierobežota, un nav pieejami dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem (*Child Pugh A* vai *B*) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem midostaurīna un tā aktīvā metabolīta CGP62221 iedarbība ir ievērojami zemāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tomēr nav pietiekami daudz datu par efektivitāti pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kas liecinātu par devas pielāgošanas nepieciešamību.

Akūta promielocitāra leikozē

Rydapt nav pētīts pacientiem ar akūtu promielocitāro leikozi, un tādēļ tā lietošana šajā pacientu populācijā nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Rydapt nedrīkst lietot kombinācijā ar intensīvām pediātriskiem pacientiem paredzētām AML kombinētām ķīmijterapijas shēmām, ieskaitot antraciklīnus, fludarabīnu un citarabīnu, jo pastāv ilgstošas hematoloģiskas atveseļošanās risks (piemēram, ilgstoša smaga neutropēnija un trombocitopēnija) (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Rydapt paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Kapsulas jānorij veselas, uzdzertot glāzi ūdens. Tās nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, lai nodrošinātu pareizu devu un izvairītos no kapsulas satura nepatīkamās garšas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga spēcīgu CYP3A4 induktoru, piemēram, rifampicīna, divšķautņu asinszāles (*Hypericum perforatum*), karbamazepīna, enzalutamīda, fenitoīna, lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neutropēnija un infekcijas

Neutropēnija ir radusies pacientiem, kuri saņem Rydapt monoterapijā un kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). ASM, SM-AHN un MCL pētījumos smaga neutropēnija ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) parasti bija atgriezeniska, atceļot Rydapt līdz atlabšanai un pārtraucot tā lietošanu. Regulāri jākontrolē leikocītu (*White blood cell, WBC*) skaits, īpaši ārstēšanas sākumā.

Pacientiem, kuriem attīstās neizskaidrojama smaga neitropēnija, ārstēšana ar Rydapt jāpārtrauc, līdz ANS ir $\geq 1,0 \times 10^9/l$, kā ieteikts 1. un 2. tabulā. Rydapt lietošana jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas atkārtota vai ilgstoša smaga neitropēnija, ja ir aizdomas, ka tā ir saistīta ar Rydapt (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Rydapt monoterapijā ir jāpanāk jebkuras aktīvas nopietnas infekcijas kontrole. Pacienti jānovēro, vai viņiem nav infekcijas pazīmes un simptomi, tajā skaitā jebkādas ar ierīcēm saistītas infekcijas, un, ja ir noteikta infekcijas diagnoze, nekavējoties jāuzsāk atbilstoša ārstēšana, tajā skaitā, ja nepieciešams, jāpārtrauc Rydapt lietošana.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacienti ar simptomātisku sastrēguma sirds mazspēju tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. ASM, SM-AHN un MCL pētījumos tika novēroti sirds funkcijas traucējumi, piemēram, sastrēguma sirds mazspēja (SSM) (ieskaitot dažus letālus gadījumus) un pārejoša kreisā kambara izviedes frakcijas (KKIF) samazināšanās. Randomizētā AML pētījumā netika novērota SSM atšķirība starp Rydapt + ķīmijterapijas un placebo + ķīmijterapijas grupām. Riska grupas pacientiem Rydapt jālieto piesardzīgi, un pacients rūpīgi jānovēro, izvērtējot KKIF, kad klīniski indicēts (sākumā un ārstēšanas laikā).

Ar midostaurīnu ārstētiem pacientiem atzīmēja pagarināta QTc intervāla paaugstinātu biežumu (skatīt 4.8. apakšpunktu), tomēr mehānisks skaidrojums šim novērojumam nebija atrasts. Piesardzība jāievēro pacientiem ar QTc intervāla pagarināšanās risku (piemēram, vienlaicīgas zāļu lietošanas un/vai elektrolītu līdzsvara traucējumu dēļ). Ja Rydapt lieto vienlaicīgi ar zālēm, kas var pagarināt QT intervālu, jāapsver periodiska QT novērtēšana EKG.

Plaušu toksicitāte

Pacientiem, kuri ārstēti ar Rydapt monoterapijā vai kombinācijā ar ķīmijterapiju, ir novērota intersticiāla plaušu slimība (IPS) un pneimonīts, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Pacienti ir jānovēro, vai nerodas plaušu simptomi, kas varētu liecināt par IPS vai pneimonītu. Rydapt lietošana jāpārtrauc pacientiem ar plaušu simptomiem, kas liecina par ≥ 3 . pakāpes IPS vai neinfekciozas izcelsmes pneimonītu (pēc Nacionālā Vēža institūta vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem - *NCI CTCAE*).

Embrija un augļa toksicitāte un barošana ar krūti

Grūtnieces ir jāinformē par potenciālo risku auglim; sievietēm reproduktīvajā vecumā jāiesaka 7 dienu laikā pirms ārstēšanas ar Rydapt uzsākšanas veikt grūtniecības testu un lietot efektīvu kontracepcijas metodi ārstēšanas ar Rydapt laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas.

Iespējamu nopietnu blakusparādību dēļ, ko Rydapt var izraisīt ar krūti barotiem zīdaiņiem, sievietēm jāpārtrauc barošana ar krūti Rydapt lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Pediatriiski pacienti

Rydapt nedrīkst lietot kombinācijā ar intensīvām pediatriiskiem pacientiem paredzētām AML kombinētām ķīmijterapijas shēmām, ieskaitot antraciklīnus, fludarabīnu un citarabīnu, jo pastāv ilgstošas hematoloģiskas atveseļošanās risks (piemēram, ilgstoša smaga neitropēnija un trombocitopēnija) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Smagi nieru darbības traucējumi

Ja apsver midostaurīna nozīmēšanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā, ir jāievēro piesardzība, un pacienti cieši jānovēro, vai nerodas toksicitāte (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Mijiedarbība

Ja vienlaicīgi ar midostaurīnu nozīmē zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, piemēram, bet ne tikai, pretsēnīšu līdzekļi (piemēram, ketokonazols), daži pretvīrusu līdzekļi (piemēram, ritonavīrs), makrolīdu antibiotikas (piemēram, klaritromicīns) un nefazodons, ir jāievēro piesardzība, jo tie var paaugstināt midostaurīna koncentrāciju plazmā, īpaši (at-)sākot ārstēšanu ar midostaurīnu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Jāapsver citu zāļu, kas nav spēcīgi CYP3A4 aktivitātes inhibitori, lietošana. Situācijās, kad nepastāv apmierinošas ārstēšanas alternatīvas, pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas ar midostaurīnu saistīta toksicitāte.

Palīgvielas

Šīs zāles satur makrogolglicerola hidroksistearātu, kas var radīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Šīs zāles satur 666 mg alkohola (etilspirta) katrā 200 mg devā (maksimālā dienas deva), kas ir līdzvērtīgi 14 tilp % bezūdens etilspirta. Šo zāļu daudzums 200 mg ir līdzvērtīgi 17 ml alus vai 7 ml vīna. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisa ievērojamu ietekmi. Alkohols var būt kaitīgs alkoholoļiem, pacientiem ar epilepsiju vai aknu slimību, vai grūtniecēm, vai ar krūti barojošām sievietēm.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Midostaurīnu aknās intensīvi metabolizē galvenokārt CYP3A4 enzīmi, kurus inducē vai inhibē vairākas vienlaicīgi lietotas zāles.

Citu zāļu ietekme uz Rydapt

Zāles vai vielas, par kurām ir zināms, ka tās ietekmē CYP3A4 aktivitāti, var ietekmēt midostaurīna koncentrāciju plazmā un tādējādi arī Rydapt drošumu un/vai efektivitāti.

Spēcīgi CYP3A4 induktori

Vienlaicīga Rydapt lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem (piemēram, karbamazepīnu, rifampicīnu, enzalutamīdu, fenitoīnu, divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Spēcīgi CYP3A4 induktori var samazināt midostaurīna un tā aktīvo metabolītu (CGP52421 un CGP62221) iedarbību. Pētījumā veselīgiem cilvēkiem spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna (600 mg dienā) vienlaicīga lietošana līdz līdzsvara koncentrācijai kopā ar vienu midostaurīna 50 mg devu samazināja midostaurīna C_{max} par 73% un AUC_{inf} par vidēji 96%. CGP62221 uzrādīja līdzīgu ietekmi. CGP52421 vidējais AUC_{last} samazinājās par 60%.

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori

Spēcīgi CYP3A4 inhibitori var palielināt midostaurīna koncentrāciju asinīs. Pētījumā 36 veselām pētāmajām personām spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola vienlaicīga lietošana līdz līdzsvara koncentrācijai kopā ar vienu midostaurīna 50 mg devu izraisīja ievērojamu midostaurīna iedarbības palielināšanos (C_{max} paaugstināšanās 1,8 reizes un AUC_{inf} palielināšanās 10 reizes) un CGP62221 AUC_{inf} palielināšanos 3,5 reizes, savukārt aktīvo metabolītu (CGP62221 un CGP52421) C_{max} samazinājās uz pusi (skatīt 5.2. apakšpunktu). Midostaurīna līdzsvara koncentrācijā (50 mg divas reizes dienā 21 dienu) lietošana kopā ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru itrakonazolu līdzsvara koncentrācijā pacientu apakšgrupā (N=7) palielināja midostaurīna iedarbība līdzsvara koncentrācijā (C_{min}) 2,09 reizes. CGP52421 C_{min} palielinājās 1,3 reizes, turpretim būtisku ietekmi uz CGP52421 iedarbību nenovēroja (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Rydapt ietekme uz citām zālēm

CYP enzīmu substrāti

Veseliem indivīdiem vienreizējas bupropiona (CYP2B6 substrāts) devas lietošana kopā ar vairākām midostaurīna devām (50 mg divas reizes dienā) līdzsvara koncentrācijā samazināja bupropiona AUC_{inf} un AUC_{last} attiecīgi par 48% un 49% un C_{max} par 55%, salīdzinot ar bupropiona lietošanu monoterapijā. Tas norāda, ka midostaurīns ir vājš CYP2B6 induktors. Zāles ar šauru terapeitisko diapazonu, kas ir CYP2B6 substrāti (piemēram, bupropions vai efavirens), jālieto piesardzīgi, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar midostaurīnu, un, lai saglabātu optimālu iedarbību, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, midostaurīns un tā aktīvie metabolīti CGP52421 un CGP62221 ir CYP1A2 un CYP2E1 inhibitori un CYP1A2 induktori. Tādēļ zāles ar šauru terapeitisko diapazonu, kas ir CYP1A2 (piemēram, tizanidīns) un CYP2E1 (piemēram, hlorzoksazons) substrāti, jālieto piesardzīgi, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar midostaurīnu, un, lai saglabātu optimālu iedarbību, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Transportsistēmu substrāti

Veseliem indivīdiem vienas rosuvastatīna (BCRP substrāta) devas vienlaicīga lietošana ar vienu midostaurīna devu (100 mg) palielināja rosuvastatīna AUC_{inf} un AUC_{last} attiecīgi par 37% un 48%; C_{max} bija aptuveni divkārtšojies (2,01 reizi), salīdzinot ar rosuvastatīna lietošanu monoterapijā. Tas norāda, ka midostaurīnam ir viegla inhibējoša iedarbība uz BCRP substrātiem. Zāles ar šauru terapeitisko diapazonu, kas ir transportsistēmas BCRP substrāti (piemēram, rosuvastatīns vai atorvastatīns), jālieto piesardzīgi, ja tās tiek lietotas vienlaikus ar midostaurīnu, un, lai saglabātu optimālu iedarbību, var būt nepieciešama devas pielāgošana.

Hormonālie kontracepcijas līdzekļi

Veselām sievietēm nebija klīniski nozīmīgas farmakokinētiskas zāļu mijiedarbības starp vairākām midostaurīna devām (50 mg divas reizes dienā) līdzsvara koncentrācijā un perorālajiem kontracepcijas līdzekļiem, kas satur etinilestradiolu un levonorgestrelu. Tāpēc nav sagaidāms, ka vienlaicīga midostaurīna lietošana apdraudēs šīs kombinācijas kontracepcijas uzticamību.

Mijiedarbība ar pārtiku

Veseliem cilvēkiem midostaurīna uzsūkšanās (AUC) bija palielināta par vidēji 22%, ja Rydapt lietoja vienlaicīgi ar standarta maltīti, un par vidēji 59%, ja lietoja vienlaicīgi ar maltīti, kas satur lielu tauku daudzumu. Midostaurīna maksimālā koncentrācija samazinājās par 20%, to lietojot vienlaicīgi ar standarta maltīti, un par 27%, to lietojot vienlaicīgi ar maltīti, kas satur lielu tauku daudzumu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Rydapt ieteicams lietot kopā ar maltīti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvajā vecumā

Sievietes reproduktīvajā vecumā jāinformē, ka pētījumi ar dzīvniekiem parāda to, ka midostaurīns ir kaitīgs augļa attīstībai. Seksuāli aktīvām sievietēm reproduktīvajā vecumā ir ieteicams veikt grūtniecības testu 7 dienu laikā pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Rydapt un lietot efektīvu kontracepciju (metodes, ar kurām grūtniecības iestāšanās rādītājs ir mazāks nekā 1%) Rydapt lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas ar Rydapt pārtraukšanas.

Grūtniecība

Midostaurīns var kaitēt auglim, ja to lieto grūtnieces. Atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu grūtniecēm nav. Reprodukcijas pētījumos ar žurkām un trušiem pierādīja, ka midostaurīns izraisīja toksicitāti auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Rydapt lietošana grūtniecības laikā vai sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, nav ieteicama. Grūtnieces jābrīdina par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai midostaurīns vai tā aktīvie metabolīti izdalās mātes pienā. Pieejamie dati par dzīvniekiem liecina, ka midostaurīns un tā aktīvie metabolīti izdalās žurku pienā. Barošana ar krūti jāpārtrauc ārstēšanas ar Rydapt laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Fertilitāte

Datu par Rydapt ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja negatīvu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Rydapt maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem, kuri lietojuši Rydapt, ziņots par reiboni un vertigo, kas jāņem vērā, izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

AML

Rydapt (50 mg divas reizes dienā) drošuma novērtējums pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML ar FLT3 mutāciju pamatojas uz III fāzes randomizētu, dubultaklu, placebo kontrolētu pētījumu 717 pacientiem. Kopējā iedarbības ilguma mediāna bija 42 dienas (no 2 līdz 576 dienām) pacientiem Rydapt un standarta ķīmijterapijas grupā, salīdzinot ar 34 dienām (no 1 līdz 465 dienām) pacientiem placebo un standarta ķīmijterapijas grupā. Tiem 205 pacientiem (120 Rydapt grupā un 85 placebo grupā), kuri uzsāka uzturošās terapijas fāzi, iedarbības ilguma mediāna abās grupās uzturošās terapijas fāzē bija 11 mēneši (no 16 līdz 520 dienām pacientiem Rydapt grupā un no 22 līdz 381 dienai placebo grupā).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības (NBP) Rydapt grupā bija febrila neitropēnija (83,4%), slikta dūša (83,4%), eksofoliatīvs dermatīts (61,6%), vemšana (60,7%), galvassāpes (45,9%), petehijas (35,8%) un drudzis (34,5%). Visbiežākās 3./4. pakāpes NBP bija febrila neitropēnija (83,5%), limfopēnija (20,0%), ar medicīnisko ierīci saistīta infekcija (15,7%), eksofoliatīvs dermatīts (13,6%), hiperglikēmija (7,0%) un slikta dūša (5,8%). Visbiežākās nevēlamās laboratorisko rādītāju novirzes bija pazemināts hemoglobīna līmenis (97,3%), samazināts ANS (86,7%), paaugstināts AlAT (84,2%), paaugstināts AsAT (73,9%) un hipokalēmija (61,7%). Biežākās 3./4. pakāpes laboratorisko rādītāju novirzes bija samazināts ANS (85,8%), pazemināts hemoglobīna līmenis (78,5%), paaugstināts AlAT (19,4%) un hipokalēmija (13,9%).

Nopietnas NBP radās ar līdzīgu biežumu pacientiem Rydapt grupā, salīdzinot ar placebo grupu. Visbiežākā nopietnā NBP pacientiem abās grupās bija febrila neitropēnija (16%).

Zāļu lietošanu jebkādu nevēlamu blakusparādību dēļ pārtrauca 3,1% pacientu Rydapt grupā, salīdzinot ar 1,3% placebo grupā. Visbiežākā 3./4. pakāpes nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ tika pārtraukta terapija Rydapt grupā, bija eksofoliatīvs dermatīts (1,2%).

Drošuma profils uzturošās terapijas fāzē

Lai gan 3. tabulā parādīta NBP sastopamība kopējā pētījuma laikā, vērtējot atsevišķi uzturošās terapijas fāzi (Rydapt monoterapijā vai placebo), tika novērotas NBP veida un smaguma pakāpju atšķirības. Kopējā NBP sastopamība uzturošās terapijas fāzē bija kopumā zemāka nekā indukcijas un konsolidācijas fāzē. Uzturošās terapijas fāzē NBP sastopamība tomēr bija augstāka Rydapt grupā, nevis placebo grupā. NBP, kas biežāk radās midostaurīna grupā, salīdzinot ar placebo, uzturošās terapijas fāzē ietvēra sliktu dūšu (46,4%, salīdzinot ar 17,9%), vemšanu (19%, salīdzinot ar 5,4%) un QT intervāla pagarināšanos (11,9%, salīdzinot ar 5,4%).

Lielākā daļa no ziņotajām hematoloģiskajām patoloģijām radās indukcijas un konsolidācijas fāzē, kad pacienti saņēma Rydapt vai placebo kombinācijā ar ķīmijterapiju. Visbiežākās 3./4. pakāpes hematoloģiskās patoloģijas, par kurām ziņots pacientiem, kuri lietoja Rydapt uzturošās terapijas fāzē, bija samazināts absolūtais neitrofilo leikocītu skaits (ANS) (20,8%, salīdzinot ar 18,8%) un leukopēnija (7,5%, salīdzinot ar 5,9%).

Uzturošās terapijas fāzē ziņotās blakusparādības izraisīja terapijas pārtraukšanu 1,2% pacientu Rydapt grupā un nevienam pacientam placebo grupā.

ASM, SM-AHN un MCL

Rydapt (100 mg divas reizes dienā) drošums monoterapijā pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL tika izvērtēts 142 pacientiem divos vienas grupas, atklātos, daudzcentru pētījumos. Rydapt iedarbības mediāna bija 11,4 mēneši (diapazons: no 0 līdz 81 mēnesim).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (82%), vemšana (68%), caureja (51%), perifērā tūska (35%) un nogurums (31%). Visbiežākās 3./4. pakāpes NBP bija nogurums (8,5%), sepse (7,7%), pneimonija (7%), febrila neitropēnija (7%) un caureja (6,3%). Visbiežākās nehematoloģiskās laboratoriskās novirzes bija hiperglikēmija (93,7%), paaugstināts kopējā bilirubīna (40,1%), lipāzes (39,4%), aspartātaminotransferāzes (AsAT) (33,8%) un alanīnaminotransferāzes (AlAT) (33,1%) līmenis, bet visbiežākās hematoloģiskās laboratoriskās novirzes bija absolūtā limfocītu skaita samazināšanās (73,2%) un ANS samazināšanās (58,5%). Biežākās 3./4. pakāpes laboratoriskās novirzes bija absolūtā limfocītu skaita samazināšanās (45,8%), ANS samazināšanās (26,8%), hiperglikēmija (19%) un lipāzes līmeņa paaugstināšanās (17,6%).

Devas pielāgošana (atcelšana vai pielāgošana NBP dēļ) bija 31% pacientu. Visbiežākās NBP (sastopamība $\geq 5\%$), kuru dēļ bija jāpielāgo deva, bija slikta dūša un vemšana.

NBP, kuru dēļ pārtrauca terapiju, radās 9,2% pacientu. Visbiežāk (sastopamība $\geq 1\%$) novēroja febrilu neitropēniju, sliktu dūšu, vemšanu un izsvīdumu pleirā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

NBP ir uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju. Katrā orgānu sistēmu klasē NBP ir sarindotas pēc biežuma, ar biežākajām blakusparādībām sākumā, lietojot šādu iedalījumu (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

AML

3. tabulā norādītas blakusparādības atbilstoši biežuma kategorijām, kuras ziņotas III fāzes pētījumā un pēcreģistrācijas periodā pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML ar FLT3 mutāciju.

3. tabula. AML gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības	Visas pakāpes	3./4. pakāpe	Biežuma kategorija
	Rydapt + ķīmijterapija n=229 ¹ %	Rydapt + ķīmijterapija n=345 ¹ %	
Infekcijas un infestācijas			
Ar medicīnisko ierīci saistīta infekcija	24	15,7	Ļoti bieži
Augšējo elpceļu infekcija	5,2	0,6	Bieži
Neitropēniska sepse	0,9	3,5	Retāk
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Febrila neitropēnija	83,4	83,5	Ļoti bieži
Petehijas	35,8	1,2	Ļoti bieži
Limfopēnija	16,6	20	Ļoti bieži
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība	15,7	0,6	Ļoti bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Hiperurikēmija	8,3	0,6	Bieži
Psihiskie traucējumi			
Bezmiegs	12,2	0	Ļoti bieži
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	45,9	2,6	Ļoti bieži
Sinkope	5,2	4,6	Bieži
Trīce	3,9	0	Bieži
Acu bojājumi			
Plakstiņu tūska	3,1	0	Bieži
Sirds funkcijas traucējumi			
Hipotensija	14,4	5,5	Ļoti bieži
Sinusa tahikardija	9,6	1,2	Bieži
Hipertensija	7,9	2,3	Bieži
Izsvīdums perikardā	3,5	0,6	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Asiņošana no deguna	27,5	2,6	Ļoti bieži
Balsenes sāpes	11,8	0,6	Ļoti bieži
Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts ²	11,4	4,9	Ļoti bieži
Aizdusa	10,9	5,5	Ļoti bieži
Izsvīdums pleirā	5,7	0,9	Bieži
Nazofaringīts	8,7	0	Bieži
Akūts respiratorā distresa sindroms	2,2	2,3	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Slikta dūša	83,4	5,8	Ļoti bieži
Vemšana	60,7	2,9	Ļoti bieži
Stomatīts	21,8	3,5	Ļoti bieži
Sāpes vēdera augšējā daļā	16,6	0	Ļoti bieži
Hemoroīdi	15,3	1,4	Ļoti bieži
Anorektāls diskomforts	7	0,9	Bieži
Diskomforta sajūta vēderā	3,5	0	Bieži

Ādas un zemādas audu bojājumi			
Eksfoliatīvs dermatīts	61,6	13,6	Ļoti bieži
Hiperhidroze	14,4	0	Ļoti bieži
Sausa āda	7	0	Bieži
Keratīts	6,6	0,3	Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Muguras sāpes	21,8	1,4	Ļoti bieži
Artralģija	14	0,3	Ļoti bieži
Kaulu sāpes	9,6	1,4	Bieži
Sāpes ekstremitātēs	9,6	1,4	Bieži
Kakla sāpes	7,9	0,6	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Drudzis	34,5	3,2	Ļoti bieži
Ar katetru saistīta tromboze	3,5	2	Bieži
Izmeklējumi			
Pazemināts hemoglobīna līmenis*	97,3	78,5	Ļoti bieži
Pazemināts ANS*	86,7	85,8	Ļoti bieži
Paaugstināts AlAT līmenis*	84,2	19,4	Ļoti bieži
Paaugstināts AsAT līmenis*	73,9	6,4	Ļoti bieži
Hipokalēmija*	61,7	13,9	Ļoti bieži
Hiperglikēmija	20,1	7	Ļoti bieži
Hipernatriēmija*	20	1,2	Ļoti bieži
Pagarināts QT elektrokardiogrammā ³	19,7	5,8	Ļoti bieži
Pagarināts aktivētā parciālā tromboplastīna laiks	12,7	2,6	Ļoti bieži
Hiperkalcēmija*	6,7	0,6	Bieži
Ķermeņa masas palielināšanās	6,6	0,6	Bieži
<p>¹ Pētījuma centros Ziemeļamerikā visas pakāpes tika apkopotas 13 iepriekš noteiktām nevēlamām blakusparādībām. Pārējām blakusparādībām apkopoja tikai 3. un 4. pakāpes. Tādēļ visu pakāpju BP ir apkopotas tikai pacientiem ārpus Ziemeļamerikas pētījuma centriem, kamēr 3. un 4. pakāpes ir apkopotas pacientiem visos pētījuma centros.</p> <p>² Šī blakusparādība pēc identifikācijas tika iekļauta pēcreģistrācijas grupā. Intersticiāla plaušu slimība ir iegūta no pēcreģistrācijas pieredzes ar Rydapt, izmantojot spontānus gadījumu ziņojumus un literatūrā aprakstītos gadījumus. III fāzes pētījumā netika ziņots par intersticiālas plaušu slimības gadījumiem.</p> <p>³ Šī blakusparādība pēc identifikācijas tika iekļauta pēcreģistrācijas grupā.</p> <p>* Biežums pamatojas uz laboratoriskajiem rādītājiem.</p>			

ASM, SM-AHN un MCL

4. tabulā norādītas blakusparādības atbilstoši biežuma kategorijām, pamatojoties uz apkopotiem datiem no diviem pētījumiem pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL.

4. tabula. ASM, SM-AHN un MCL gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības	Rydapt (100 mg divas reizes dienā) N=142		Biežuma kategorija
	Visas pakāpes %	3./4. pakāpe %	
Infekcijas un infestācijas			
Urīnceļu infekcijas	13	2,8	Ļoti bieži
Augšējo elpceļu infekcijas	11	1,4	Ļoti bieži
Pneimonija	8,5	7,0	Bieži
Sepse	7,7	7,7	Bieži
Bronhīts	5,6	0	Bieži
Mutes herpes	4,9	0	Bieži
Cistīts	4,2	0	Bieži
Sinusīts	4,2	0,7	Bieži
Roze	3,5	1,4	Bieži
<i>Herpes zoster</i>	3,5	0,7	Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Febrila neitropēnija	7,7	7,0	Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi			
Paaugstināta jutība	2,1	0	Bieži
Anafilaktiskais šoks	0,7	0,7	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	26	1,4	Ļoti bieži
Reibonis	13	0	Ļoti bieži
Uzmanības traucējumi	7	0	Bieži
Trīce	6,3	0	Bieži
Ausu un labirinta bojājumi			
Vertigo	4,9	0	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Hipotensija	9,2	2,1	Bieži
Hematoma	6,3	0,7	Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības			
Aizdusa	18	5,6	Ļoti bieži
Klepus	16	0,7	Ļoti bieži
Izsvīdums pleirā	13	4,2	Ļoti bieži
Asiņošana no deguna	12	2,8	Ļoti bieži
Mutes dobuma un rīkles sāpes	4,2	0	Bieži
Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts ¹	2,1	0	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Slikta dūša	82	5,6	Ļoti bieži
Vemšana	68	5,6	Ļoti bieži
Caureja	51	6,3	Ļoti bieži
Aizcietējums	29	0,7	Ļoti bieži
Dispepsija	5,6	0	Bieži
Kuņģa-zarnu trakta asiņošana	4,2	3,5	Bieži

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Perifēra tūska	35	3,5	Ļoti bieži
Nogurums	31	8,5	Ļoti bieži
Drudzis	27	4,2	Ļoti bieži
Astēnija	4,9	0,7	Bieži
Drebuļi	4,9	0	Bieži
Tūska	4,2	0,7	Bieži
Izmeklējumi			
Hiperglikēmija (ne-tukšā dūšā)*	93,7	19,0	Ļoti bieži
Pazemināts absolūtais limfocītu skaits*	73,2	45,8	Ļoti bieži
Pazemināts ANS*	58,5	26,8	Ļoti bieži
Paaugstināts kopējā bilirubīna līmenis*	40,1	4,9	Ļoti bieži
Paaugstināts lipāzes līmenis*	39,4	17,6	Ļoti bieži
Paaugstināts AsAT*	33,8	2,8	Ļoti bieži
Paaugstināts AlAT*	33,1	3,5	Ļoti bieži
Paaugstināts amilāzes līmenis*	20,4	7,0	Ļoti bieži
Pagarināts QT elektrokardiogrammā ¹	10,6	0,7	Ļoti bieži
Ķermeņa masas palielināšanās	5,6	2,8	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			
Kontūzija	6,3	0	Bieži
Krišana	4,2	0,7	Bieži
* Biežums pamatojas uz laboratoriskiem rādītājiem.			
¹ Šīs blakusparādības pēc identifikācijas tika iekļautas pēcreģistrācijas grupā.			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

AML, SM-AHN un MCL pacientiem novēroja sliktu dūšu, vemšanu un caureju. ASM, SM-AHN un MCL pacientiem šie notikumi izraisīja devas pielāgošanu vai atcelšanu 26% un pārtraukšanu 4,2% pacientu. Vairums gadījumu radās pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos un bija ārstējami ar atbalstošu profilaktisko balstterapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņotā pieredze par pārdozēšanas gadījumiem cilvēkiem ir ļoti ierobežota. Ar pieņemamu akūto panesamību ir lietotas atsevišķas devas līdz 600 mg. Novērotās nevēlamās blakusparādības bija caureja, sāpes vēderā un vemšana.

Specifisks midostaurīna antidots nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādību simptomi, un jāuzsāk atbilstoša simptomātiska un atbalstoša terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX10

Darbības mehānisms

Midostaurīns inhibē vairākas receptoru tirozīnkināzes, ieskaitot FLT3 un KIT kināzes. Midostaurīns inhibē FLT3 receptoru signālu un izraisa šūnas cikla apstāšanos un apoptozi leikozes šūnās ar FLT3 ITD vai TKD mutēto receptoru ekspresiju vai pārmērīgu FLT3 savvaļas tipa receptoru ekspresiju. *In vitro* dati norāda, ka iedarbības līmenī, ko sasniedz pacientiem (vidējais sasniegtais iedarbības līmenis augstāks nekā IC₅₀), midostaurīns inhibē D816V mutēto KIT receptoru. *In vitro* dati norāda, ka KIT savvaļas tipa receptori šajās koncentrācijās (vidējais sasniegtais iedarbības līmenis zemāks nekā IC₅₀) tiek inhibēti daudz mazākā mērā. Midostaurīns ietekmē mutētā KIT D816V mediēto signālu un inhibē tuklo šūnu dalīšanos, dzīvildzi un histamīna izdalīšanos.

Turklāt midostaurīns inhibē vairākas citas receptoru tirozīnkināzes, piemēram, PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor* – trombocītu augšanas faktora receptors) vai VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2* – asinsvadu endotēlija augšanas faktora receptors 2), kā arī serīna/treonīna kināzes saimes PKC (proteīnkināzi C) pārstāvjus. Midostaurīns saistās ar šo kināžu katalītisko domēnu un inhibē attiecīgo augšanas faktoru mitogēno signālpārvadi šūnās, izraisot šūnas augšanas apstāšanos.

Midostaurīns kombinācijā ar ķīmijterapijas līdzekļiem (citarabīnu, doksorubicīnu, idarubicīnu un daunorubicīnu) izraisīja sinerģisku augšanas kavēšanu AML šūnu līnijās, kas ekspresēja FLT3-ITD.

Farmakodinamiskā iedarbība

Peļu modeļos un cilvēkiem ir identificēti divi galvenie metabolīti, t.i., CGP62221 un CGP52421. Prolifērācijas analīzēs ar FLT3-ITD ekspresējošām šūnām CGP62221 uzrādīja pirmsavienojumam līdzīgu aktivitāti, bet CGP52421 bija aptuveni 10 reizes vājāks.

Sirds elektrofizioloģija

QT pētījumā 192 veselīgiem cilvēkiem, lietojot 75 mg devu divas reizes dienā, neatklāja klīniski nozīmīgu midostaurīna un CGP62221 izraisītu QT intervāla pagarināšanos, bet pētījuma ilgums nebija pietiekams, lai novērtētu ilgstošas darbības metabolīta CGP52421 ietekmi uz QTc pagarināšanos. Tāpēc midostaurīna koncentrācijas un abu metabolītu izraisītās QTcF izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni tika tālāk pētītas II fāzes pētījumā 116 pacientiem ar ASM, SM-AHN vai MCL. Maksimālās C_{min} koncentrācijas, kas sasniegta ar 100 mg devu divas reizes dienā, mediānas gadījumā ne midostaurīns, CGP62221, ne CGP52421 neuzrādīja spēju izraisīt klīniski nozīmīgu QTcF pagarināšanos, jo prognozētās izmaiņas augšējās robežas šajos koncentrācijas līmeņos bija mazākas par 10 msek (attiecīgi 5,8; 2,4 un 4,0 msek). ASM, SM-AHN un MCL populācijā vismaz viens EKG izmeklējums bija ar QTcF lielāku par 450 ms 25,4% pacientu un lielāku par 480 ms –4,7% pacientu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

AML

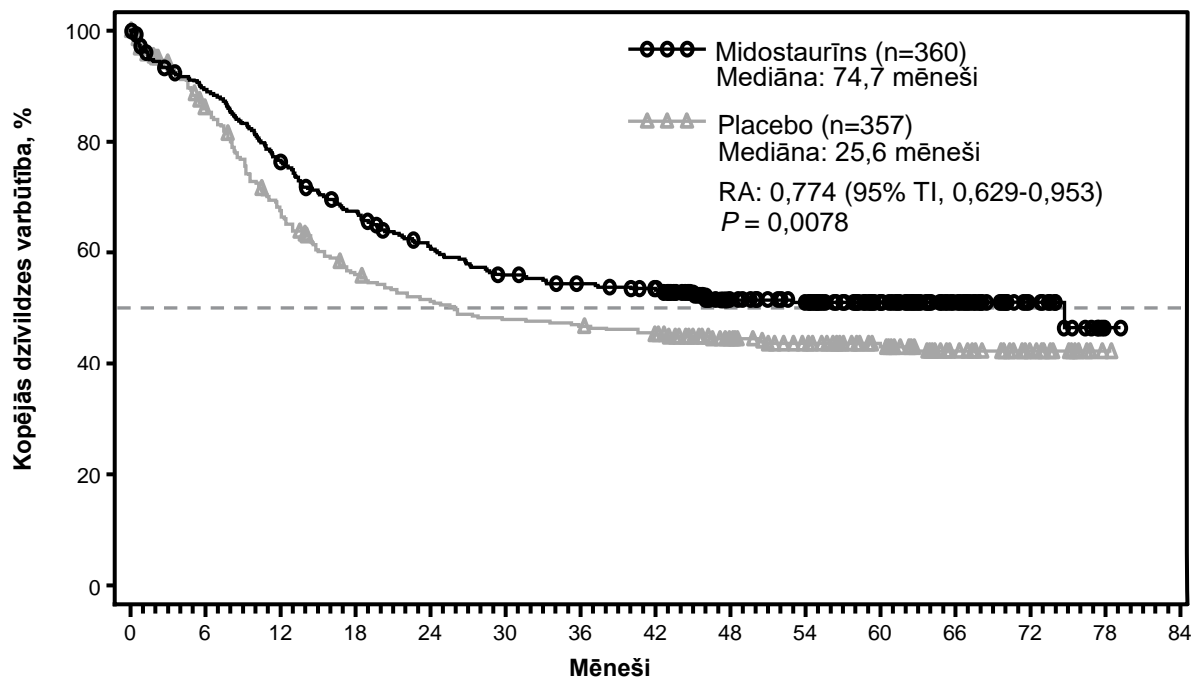
Midostaurīna efektivitāte un drošums kombinācijā ar standarta ķīmijterapiju, salīdzinot ar placebo un standarta ķīmijterapiju, un kā uzturoša terapija ar vienām zālēm tika pētīta 717 pacientiem (no 18 līdz 60 gadu vecumā) randomizētā, dubultklā, III fāzes pētījumā. Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu AML ar FLT3 mutāciju atbilstoši klīniskā pētījuma analīzei tika randomizēti (1:1), lai saņemtu midostaurīnu 50 mg divas reizes dienā (n=360) vai placebo (n=357) secīgi kombinācijā ar standarta daunorubicīnu (60 mg/m² 1.-3. dienā)/citarabīnu (200 mg/m² 1.-7. dienā) indukcijai un augstas devas citarabīnu (3 g/m² ik pēc 12 stundām 1., 3., 5. dienā) konsolidācijai, kam sekoja nepārtraukta ārstēšana ar midostaurīnu vai placebo saskaņā ar sākotnēji nozīmēto līdz 12 papildu cikliem (28 dienas/ciklā). Lai gan pētījumā tika iekļauti pacienti ar dažādām AML saistītām citoģenētiskām patoloģijām, pacienti ar akūtu promielocitāro leikozi (M3) vai ar terapiju saistītu AML tika izslēgti. Pacienti tika stratificēti pēc FLT3 mutācijas: TKD, ITD ar alēļu attiecību <0,7 un ITD ar alēļu attiecību ≥0,7.

Abas terapijas grupas kopumā bija līdzīgas attiecībā uz sākotnējo slimības pazīmju sadalījumu. Pacientu vecuma mediāna bija 47 gadi (diapazons: no 18 līdz 60 gadiem), vairums pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 vai 1 (88,3%), un vairumam pacientu bija *de novo* AML (95%). No pacientiem ar informāciju par piederību rasei 88,1% bija baltās rases pārstāvji. Vairākums pacientu (77,4%) bija FLT3-ITD mutācijas, vairums no tām (47,6%) ar zemu alēļu attiecību (<0,7), un 22,6% pacientu bija FLT3-TKD mutācijas. Četrdesmit astoņi procenti bija vīrieši midostaurīna grupā un 41% placebo grupā.

Pacienti, kuriem tālāk veica asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (CŠT), pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu pirms CŠT sagatavojošās shēmas uzsākšanas. Kopējais CŠT rādītājs bija 59,4% (214/360) pacientu midostaurīna un standarta ķīmijterapijas grupā, salīdzinot ar 55,2% (197/357) placebo un standarta ķīmijterapijas grupā. Visiem pacientiem tika novērota dzīvildze.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS), nosakot no randomizācijas dienas līdz jebkura cēloņa izraisītai nāvei. Primārā analīze tika veikta pēc minimālā novērošanas perioda aptuveni 3,5 gadi pēc pēdējā pacienta randomizācijas. Pētījumā pierādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu ar nāves riska samazināšanos par 23% midostaurīnam un standarta ķīmijterapijai, salīdzinot ar placebo un standarta ķīmijterapiju (skatīt 6. tabulu un 1. attēlu).

1. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplana-Meiera likne, bez cenzēšanas pēc CŠT



Riskam pakļautie pacienti

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

Galvenais sekundārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez traucējumiem (EFS – *event-free survival*; EFS gadījums tiek definēts kā nespēja sasniegt pilnīgu remisiju (CR – *complete remission*) 60 dienu laikā pēc protokola terapijas uzsākšanas vai recidīvs, vai jebkura cēloņa nāve). EFS statistiski nozīmīgi uzlabojās midostaurīna un standarta ķīmijterapijas grupā, salīdzinot ar placebo un standarta ķīmijterapiju (RA: 0,78 [95% TI, 0,66 līdz 0,93] $p = 0,0024$), un EFS mediāna bija attiecīgi 8,2 mēneši un 3,0 mēneši (skatīt 5. tabulu).

5. tabula. Midostaurīna efektivitāte AML

Efektivitātes parametrs	Midostaurīns n=360	Placebo n=357	RA* (95% TI)	P vērtība [‡]
Kopējā dzīvildze (OS)¹				
OS mediāna mēnešos (95% TI)	74,7 (31,5; NV)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Kaplana-Meiera aprēķins pēc 5 gadiem (95% TI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Dzīvildze bez traucējumiem (EFS)²				
EFS mediāna mēnešos, ņemot vērā CR 60 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas (95% TI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
EFS mediāna mēnešos, ņemot vērā CR visā indukcijas laikā (95% TI)	8,1 (8,05; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Dzīvildze bez slimības (DFS)				
DFS mediāna mēnešos (95% TI)	26,7 (19,4; NV)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Pilnīga remisija (CR)				
60 dienu laikā pēc ārstēšanas uzsākšanas (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NV	0,073 [§]
visā indukcijas laikā (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NV	0,027 [§]
Recidīva kumulatīvā sastopamība (CIR – <i>cumulative incidence of relapse</i>)				
Mediāna (95% TI)	NV (25,7; NV)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023

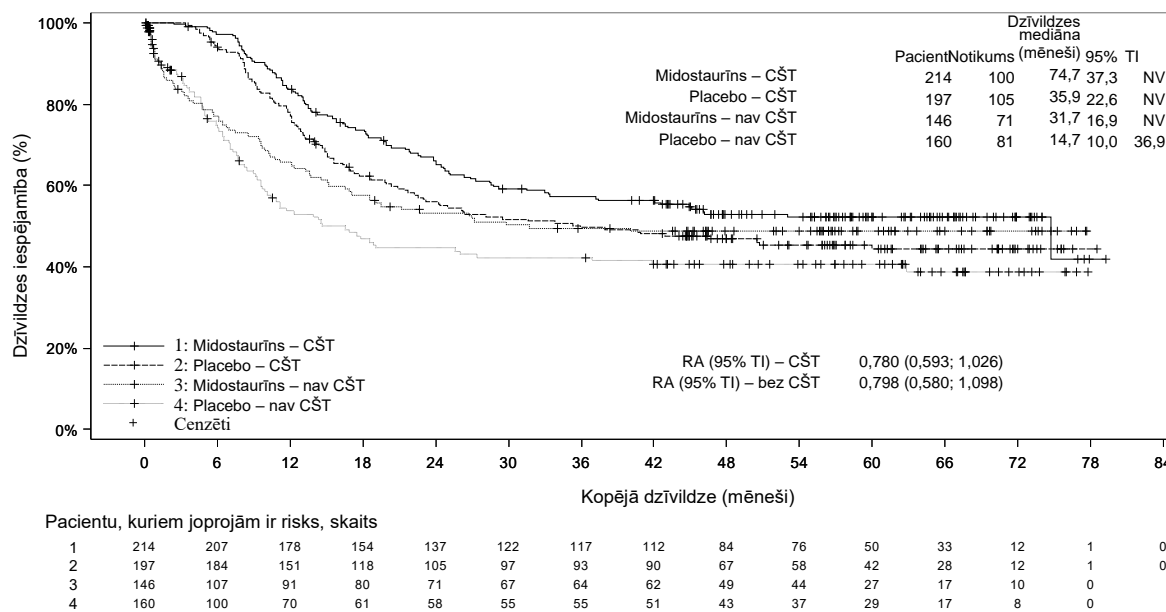
¹primārais mērķa kritērijs; ²galvenais sekundārais mērķa kritērijs; NV: nav vērtēts.
*Riska attiecība (RA, *hazard ratio*) novērtēta, izmantojot Cox regresijas modeli, stratificējot atbilstoši randomizācijas FLT3 mutācijas faktoram.
[‡]1-pusējā p-vērtība aprēķināta, lietojot *log-rank* testu, sadalot atbilstoši randomizācijai FLT3 mutācijai.
[§]Nav nozīmīgi,

Bija tendence par labu midostaurīnam attiecībā uz CR rādītāju līdz 60. dienai midostaurīna grupā (58,9%, salīdzinot ar 53,5%; $p = 0,073$), kas turpinājās, ja ņēma vērā visas CR indukcijas laikā (65,0%, salīdzinot ar 58,0%; $p = 0,027$). Turklāt pacientiem, kuri indukcijas laikā sasniedza pilnīgu remisiju, recidīva kumulatīvā sastopamība pēc 12 mēnešiem bija 26% midostaurīna grupā, salīdzinot ar 41% placebo grupā.

OS un EFS sensitivitātes analīzes, cenšoties CŠT brīdī, arī apstiprināja klīnisko ieguvumu, lietojot midostaurīnu un standarta ķīmijterapiju, salīdzinot ar placebo.

OS rezultāti pēc CŠT statusa norādīti 2. attēlā. Attiecībā uz EFS, ņemot vērā pilnīgu remisiju 60 dienu laikā no pētījuma zāļu lietošanas uzsākšanas, RA bija 0,602 (95% TI: 0,372; 0,974) pacientiem ar CŠT un 0,827 (95% TI: 0,689; 0,993) pacientiem bez CŠT, par labu midostaurīnam.

2. attēls. Kopējās dzīvildzes (atbilstoši CŠT statusam) Kaplana Meiera likne AML gadījumā



Apakšgrupu analīzē redzamu OS ieguvumu sievietēm nenovēroja, tomēr visos sekundārajos mērķa kritērijos novēroja terapijas ieguvumu sievietēm (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. OS, EFS, CR, DFS un CIR kopsavilkums atbilstoši dzimumam AML gadījumā

Mērķa kritērijs	Kopumā 95% TI	Vīrieši 95% TI	Sievietes 95% TI
OS (RA)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
EFS (CR indukcija) (RA)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
CR indukcija (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
DFS (CR indukcija) (RA)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
CIR (CR indukcija) (RA)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)

*Krusteniskā attiecība aprēķināta kā (nav pilnīga remisija terapijā/pilnīga remisija terapijā) / (nav pilnīga remisija ar placebo/pilnīga remisija ar placebo)

RA= riska attiecība; OR=krusteniskā attiecība (odds ratio)

Efektivitāti un drošumu pacientiem vecumā >60-70 gadiem vērtēja II fāzes, vienas grupas, pētnieka ierosinātā pētījuma ietvaros, lietojot midostaurīnu kombinācijā ar intensīvu indukciju, konsolidāciju, tajā skaitā allogēno asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (CŠT) un uzturošu monoterapiju, pacientiem, kuriem ir AML ar FLT3-ITD mutācija. Pamatojoties uz galīgo analīzi, EFS rādītājs 2. gadā (primārais mērķa kritērijs) bija 34% (95% TI: 27; 44) un OS mediāna bija 22,7 mēneši pacientiem, kuri vecāki par 60 gadiem (128 no 440 pacientiem).

ASM, SM-AHN un MCL

Midostaurīna efektivitāte pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL, ko kopā sauc par progresējošu sistēmisku mastocitozi (SM), tika vērtēta divos atklātos, vienas grupas, daudzcentru pētījumos (kopā 142 pacienti).

Galvenais pētījums bija daudzcentru, vienas grupas II fāzes pētījums 116 pacientiem ar progresējošu SM (Pētījums CPKC412D2201). Midostaurīnu lietoja iekšķīgi 100 mg divas reizes dienā līdz slimības progresēšanai vai nepanesamai toksicitātei. No 116 iesaistītajiem pacientiem 89 tika uzskatīti par piemērotiem atbildes reakcijas vērtēšanai un veidoja primārās efektivitātes populāciju. 73 no šiem pacientiem bija ASM (57 ar AHN) un 16 pacientiem bija MCL (6 ar AHN). Vecuma mediāna primārajā efektivitātes populācijā bija 64 gadi, un aptuveni pusei pacientu bija ≥ 65 gadu. Aptuveni trešdaļa (36%) iepriekš saņēma pretaudzēja terapiju ASM, SM-AHN vai MCL. Sākotnēji primārās efektivitātes populācijā 65% pacientu bija >1 izmērāma C atrade (trombocitopēnija, hipoalbuminēmija, anēmija, augsts kopējā bilirubīna līmenis, no asins pārliešanas atkarīga anēmija, ķermeņa masas zudums, neitropēnija, paaugstināts ALAT vai paaugstināts AsAT). KIT D816V mutāciju atklāja 82% pacientu.

Primārais mērķa kritērijs bija kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* – ORR). Atbildes reakcijas rādītāji tika novērtēti, pamatojoties uz modifīcētajiem *Valent* un *Cheson* kritērijiem, un atbildes reakcijas tika validētas pētījuma vadības komitejā. Sekundārie mērķa kritēriji bija atbildes reakcijas ilgums, laiks līdz atbildes reakcijai un kopējā dzīvildze. Atbildes reakcijas uz midostaurīnu ir norādītas 7. tabulā. Aktivitāti novēroja neatkarīgi no iepriekšējās terapijas un AHN esamības vai neesamības. Apstiprinātas atbildes reakcijas novēroja gan KIT D816V mutācijas pozitīviem pacientiem (ORR=63%), gan pacientiem ar KIT D816V savvaļas tipa receptoriem vai nezināma apakštipa receptoriem (ORR=43,8%). Tomēr dzīvildzes mediāna KIT D816V pozitīviem pacientiem bija lielāka, t.i., 33,9 mēneši (95% TI: 20,7; 42), nekā pacientiem ar KIT D816V savvaļas tipa receptoriem vai nezināma apakštipa receptoriem, t.i., 10 mēneši (95% TI: 6,9; 17,4). Četrdesmit sešiem procentiem pacientu samazinājās infiltrācija kaulu smadzenēs, kas pārsniedza 50%, un 58% samazinājās triptāzes līmenis serumā, kas pārsniedza 50%. Liesas tilpums par $\geq 10\%$ samazinājās 68,9% pacientu ar vismaz 1 novērtējumu pēc sākotnējā (26,7% pacientu bija samazināšanās par $\geq 35\%$, kas korelē ar 50% samazināšanos palpējot).

Laika līdz atbildes reakcijai mediāna bija 0,3 mēneši (diapazons: no 0,1 līdz 3,7 mēnešiem). Novērošanas ilguma mediāna bija 43 mēneši.

7. tabula. Midostaurīna efektivitāte ASM, SM-AHN un MCL: primārās efektivitātes populācija

	Visi N=89	ASM N=16	SM-AHN N=57	MCL N=16
Primārais mērķa kritērijs				
Kopējā atbildes reakcija, n (%) (95% TI)	53 (59,6) (48,6, 69,8)	12 (75,0) (47,6; 92,7)	33 (57,9) (44,1; 70,9)	8 (50,0) (24,7, 75,3)
Nozīmīga atbildes reakcija, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Daļēja atbildes reakcija, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabila slimība, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresējoša slimība, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundārie mērķa kritēriji				
Atbildes reakcijas ilguma mediāna, mēneši (95% TI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5, NV)	10,7 (7,4; 22,8)	NS (3,6, NV)
Kopējās dzīvildzes mediāna, mēneši (95% TI)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7; NV)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5, NV)
Kaplana-Meiera aprēķins pēc 5 gadiem (95% TI)	26,1 (14,6; 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3; 56,8)

NV: Nav vērtēts, NS: Nav sasniegts

Pacienti, kuri saņēma pētījumā neiekļautās pretaudzēju zāles, jaunās terapijas laikā tika uzskatīti par pacientiem ar slimības progresēšanu.

Kaut arī pētījums bija plānots, lai to vērtētu ar modificētiem Valenta (*Valent*) un Česona (*Cheson*) kritērijiem *post-hoc* izpētes analīzē, efektivitāti vērtēja arī atbilstoši 2013. Starptautiskās darba grupas – mieloproliferatīvo audzēju izpēte un ārstēšana – Eiropas Mastocitozes kompetences tīkla (2013 *International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis - IWG-MRT-ECNM*) vienotajiem kritērijiem. Atbildes reakcija uz Rydapt bija noteikta lietojot datorizētu algoritmu, ko piemēroja bez jebkādas izvērtēšanas. No 116 pacientiem 113 bija pēc IWG atbildes reakcijas kritērijiem definēta C-atrade (izņemot ascītu kā C-atradi). Ņēma vērā visas atbildes reakcijas un bija nepieciešams 12 nedēļu apstiprināšanas periods (skatīt 8. tabulu).

8. tabula. Midostaurīna efektivitāte ASM, SM-AHN un MCL atbilstoši IWG-MRT-ECNM vienotajiem kritērijiem, izmantojot datorizēta algoritma pieeju

	Visi vērtētie pacienti	ASM	SM-AHN	MCL	Nezināms apakštips
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% TI)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Labākā kopējā atbildes reakcija, n (%)					
Pilnīga remisija	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Daļēja remisija	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klīniska uzlabošanās	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Atbildes reakcijas ilgums*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediāna (95% TI)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NV (17,3; NV)	NV (4,1; NV)	NV
Kopējā dzīvildze					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediāna (95% TI)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (34,7; NE)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NE)	NS

*Atbildes reakcijas apstiprināšanas periods: 12 nedēļas.

Analīzēs nav iekļauts ascīts kā C-atrade.

Pacienti, kuri saņēma pētījumā neiekļautās pretaudzēju zāles, jaunās terapijas laikā tika uzskatīti par pacientiem ar slimības progresēšanu.

Papildu pētījums bija vienas grupas, daudzcentru, atklāts II fāzes pētījums 26 pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL (CPKC412A2213). Midostaurīnu lietoja iekšķīgi 100 mg divas reizes dienā, 28 dienu ciklu veidā. Ja līdz otrā cikla beigām netika sasniegta nozīmīga atbildes reakcija (*major response* – MR) vai daļēja atbildes reakcija (*partial response* – PR), pētījuma ārstēšana bija jāpārtrauc. Divdesmit (76,9%) pacientiem bija ASM (17 [85%] ar AHN) un 6 pacientiem (23,1%) bija MCL (2 [33,3%] ar AHN). Vecuma mediāna bija 64,5 gadi, un pusei pacientu bija ≥ 65 gadi. Sākotnēji 88,5% bija >1 C atradne un 69,2% bija iepriekš saņēmuši vismaz vienu pretaudzēju ārstēšanas shēmu.

Primārais mērķa kritērijs bija ORR, vērtēts pēc *Valent* kritērijiem pirmo divu terapijas ciklu laikā. Devīpadsmit pacienti (73,1%; 95% TI = [52,2, 88,4]) sasniedza atbildes reakciju pirmo divu terapijas ciklu laikā (13 MR, 6 PR). Novērošanas ilguma mediāna bija 73 mēneši, un atbildes reakcijas ilguma mediāna netika sasniegta. Kopējās dzīvildzes mediāna bija 40,0 mēneši (pacientu dzīvildze tika novērota tikai vienu gadu pēc ārstēšanas pārtraukšanas).

Pediātriskā populācija

II fāzes pētījumā midostaurīnu kombinācijā ar ķīmijterapiju pētīja pediātriskiem pacientiem ar pirmreizēji diagnosticētu AML ar FLT3 mutāciju. Starp trim pētījumā iesaistītajiem AML pacientiem ar FLT3 mutāciju pēc otrā indukcijas cikla ar midostaurīnu (lietojot 30 mg/m² divas reizes dienā) kombinācijā ar ķīmijterapiju (satur citarabīnu 2 g/m²/dienā, 1.-5. dienā; fludarabīnu 30 mg/m²/dienā, 1.-5. dienā un idarubicīnu 12 mg/m²/dienā, 2., 4. un 6. dienā), diviem pacientiem (10 un 14 gadus veci) novēroja devu ierobežojošu toksicitāti (*dose limiting toxicities*, DLT). Abiem pacientiem novēroja ievērojami aizkavētu hematoloģisko atveseļošanos (t.i., ilgstošu 4. pakāpes trombocitopēniju, kas ilga 44 dienas pirmajam pacientam un 51 dienu otram pacientam, un 4. pakāpes neitropēniju, kas ilga 46 dienas otrajam pacientam). Pirmajā indukcijas ciklā abi pacienti saņēma midostaurīnu kombinācijā ar citarabīnu, etopozīdu un idarubicīnu.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Rydapt visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ļaundabīgas mastocitozes un tuklo šūnu leikozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Rydapt vienā vai vairākās pediatrikās populācijas apakšgrupās akūtas mieloleikozes ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Midostaurīns ir savienojums ar labu uzsūkšanos un vāju šķīdību. Divi no tā metabolītiem uzrādīja farmakoloģisko aktivitāti (CGP52421 un CGP62221). Midostaurīna un CGP62221 farmakokinētika pēc atkārtotu devu lietošanas bija atkarīga no laika, ar sākotnēju palielināšanos, ko novēroja pirmajā nedēļā, un tam sekojošu koncentrācijas samazināšanos, līdz 28 dienā tiek sasniegts koncentrācijas līdzsvara stāvoklis. CGP52421 koncentrācija nesamazinās tik būtiski kā midostaurīna un CGP62221 koncentrācija.

Uzsūkšanās

Midostaurīna absolūtā biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas nav zināma.

Cilvēkam midostaurīna uzsūkšanās pēc iekšķīgas lietošanas bija strauja, un T_{max} no kopējās radioaktivitātes novēroja 1-3 stundas pēc devas lietošanas. Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka, pacientiem lietojot devas >50 mg divas reizes dienā, absorbcija bija mazāk nekā proporcionāla devai.

Veseliem cilvēkiem pēc vienas 50 mg midostaurīna devas lietošanas kopā ar ēdienu midostaurīna AUC palielinājās līdz 20800 ng*h/ml un C_{max} samazinājās līdz 963 ng/ml (skatīt 4.5. apakšpunktu). Līdzīgi CGP52421 un CGP62221 AUC palielinājās līdz 19 000 un 29 200 ng*h/ml, un C_{max} samazinājās līdz attiecīgi 172 un 455 ng/ml. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai bija ilgāks, lietojot kopā ar treknu maltīti. T_{max} bija pagarināts visiem elementiem, midostaurīna T_{max} mediāna bija 3 h, un CGP52421 un CGP62221 T_{max} bija pagarināts līdz attiecīgi 6 un 7 stundām.

Klīniskajos pētījumos Rydapt efektivitāte un drošums bija pētīti pēc midostaurīna lietošanas ar vieglu maltīti. ASM, SM_AHN un MCL pacientiem, lietojot iekšķīgi 100 mg midostaurīna vienas reizes devu pēc ēšanas, midostaurīna AUC_{inf}, C_{max} un T_{max} bija attiecīgi 49600 ng*h/ml, 2940 ng/ml un 3 h. CGP52421 AUC_{0-12h} un C_{max} bija attiecīgi 2770 ng*h/ml un 299 ng/ml. AML un ASM, SM-AHN, MCL pacientiem pēc atkārtotu 100 mg midostaurīna devu divas reizes dienā lietošanas midostaurīna $C_{min,ss}$ plazmā bija attiecīgi 919 un 1060 ng/ml. CGP62221 $C_{min,ss}$ AML un ASM, SM-AHN, MCL populācijā bija attiecīgi 1610 ng/ml un 2020 ng/ml. CGP52421 $C_{min,ss}$ AML un ASM, SM-AHN, MCL populācijā bija attiecīgi 8630 ng/ml and 2860 ng/ml.

Izkliede

Midostaurīnam ir izkliede audos ar ģeometrisku vidējo 95,2 l (Vz/F). Midostaurīna un tā metabolītu izkliede notiek galvenokārt plazmā, nevis eritrocītos. *In vitro* dati liecina, ka vairāk nekā 98% midostaurīna saistās ar tādām plazmas olbaltumvielām kā albumīnu, α 1-skābo glikoproteīnu (SGP) un lipoproteīnu.

Biotransformācija

Midostaurīns tiek metabolizēts ar CYP3A4 galvenokārt oksidācijas ceļā. Galvenie plazmas komponenti bija midostaurīns un divi galvenie aktīvie metabolīti, CGP62221 (pēc O-demetilācijas) un CGP52421 (pēc hidroksilācijas), kas ir attiecīgi $27,7 \pm 2,7\%$ un $38,0 \pm 6,6\%$ no kopējās iedarbības plazmā 96 stundas pēc vienas 50 mg midostaurīna devas lietošanas.

Eliminācija

Midostaurīna, CGP62221 un CGP52421 eliminācijas terminālā pusperioda plazmā mediāna ir aptuveni 20,9, 32,3 un 471 stundas. Veseliem cilvēkiem vidējais šķīstamais plazmas klīrenss (CL/F) bija 2,4-3,1 l/h. Pacienti ar AML un ASM, SM-AHN un MCL populācijas farmakokinētikas aprēķinātais midostaurīna klīrenss līdzsvara koncentrācijā bija attiecīgi 5,9 l/h un 4,4 l/h. Cilvēka masas līdzsvara (*Human Mass Balance*) pētījuma rezultāti liecina, ka galvenais izvadīšanas ceļš ir ar fēcēm (78% no devas), un galvenokārt metabolītu veidā (73% devas), bet neizmainīts midostaurīns veido 3% no devas. Tikai 4% no devas tika atklāti urīnā.

Linearitāte/nelinearitāte

Kopumā midostaurīns un tā metabolīti neuzrādīja būtisku novirzi no devas proporcionalitātes pēc vienas devas diapazonā no 25 mg līdz 100 mg lietošanas. Taču pēc vairāku devu diapazonā no 50 mg līdz 225 mg dienā lietošanas, iedarbības palielināšanās bija mazāka nekā devai proporcionāla iedarbība.

Pēc vairākām iekšķīgi lietotām devām midostaurīns uzrādīja no laika atkarīgu farmakokinētiku ar sākotnēju koncentrācijas plazmā paaugstināšanos pirmajā nedēļā (maksimālā C_{min}), kam sekoja pazemināšanās laika gaitā līdz līdzsvara koncentrācijai pēc aptuveni 28 dienām (pazemināšanās 2,5 reizes). Lai gan precīzs midostaurīna koncentrācijas pazemināšanās mehānisms nav skaidrs, tas, iespējams, var būt saistīts ar midostaurīna autoindukcijas spējām un tā divu aktīvo metabolītu CGP52421 un CGP62221 ietekmi uz CYP3A4. CGP62221 metabolīta farmakokinētika uzrādīja līdzīgu tendenci. Tomēr CGP52421 koncentrācija paaugstinājās līdz pat 2,5 reizēm ASM, SM-AHN un MCL gadījumā un līdz 9 reizēm AML gadījumā, salīdzinot ar midostaurīnu pēc viena mēneša ārstēšanas.

Zāļu mijiedarbības potenciāla *in vitro* novērtējums

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, midostaurīns un tā aktīvie metabolīti, CGP52421 un CGP62221, tiek uzskatīti par CYP1A2 un CYP2E1 inhibitoriem un CYP2B6 induktoriem (indukcija ar CAR starpniecību) un CYP1A2 (indukcija ar AhR starpniecību).

In vitro eksperimenti liecināja, ka midostaurīns, CGP52421 un CGP62221 iespējams var inhibēt BCRP un BSEP. Izmantojot fizioloģiski pamatotu farmakokinētisko (*physiologically based pharmacokinetic* – PBPK) modelēšanu simulācijās, tika prognozēts, ka midostaurīns, lietojot 50 mg vai 100 mg devu divas reizes dienā, līdzsvara koncentrācijā visticamāk neizraisīs klīniski nozīmīgu OATP1B inhibīciju.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, neatklāja nozīmīgu vecuma ietekmi uz midostaurīna un tā divu metabolītu farmakokinētiku pacientiem vecumā no 65 līdz 85 gadiem. Pieaugušiem pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL vai AML nav nepieciešama midostaurīna devas pielāgošana, pamatojoties uz vecumu.

Pediatrikie pacienti

Rydapt lietošana bērniem un pusaudžiem nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Midostaurīna farmakokinētika pediatrijas pacientiem tika pētīta I fāzes devas palielināšanas monoterapijas pētījumā 22 pacientiem (12 no tiem vecumā no 0 līdz 2 gadiem un 10 no tiem – vecumā no 10 līdz 17 gadiem) ar AML vai ALL ar MLL izmaiņām, izmantojot populācijas farmakokinētikas pieeju. Midostaurīna farmakokinētika bija mazāk nekā proporcionāla devai pēc 30 mg/m² un 60 mg/m² vienas devas un atkārtotu devu lietošanas. Ņemot vērā ierobežotos farmakokinētikas datus pediatrikiem pacientiem, midostaurīna farmakokinētiku nevar salīdzināt ar pieaugušajiem.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeļa analīzi par dzimuma ietekmi uz midostaurīna un tā aktīvo metabolītu klirensu, netika iegūti statistiski nozīmīgi rezultāti, un gaidāmās iedarbības izmaiņas (<20%) netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Midostaurīna deva nav jāpielāgo atkarībā no dzimuma.

Rase/etniskā piederība

Farmakokinētiskais profils nav atšķirīgs eiropēdās un melnās rases pārstāvjiem. Pamatojoties uz I fāzes pētījumu veselīgiem japāņu brīvprātīgajiem, midostaurīna un tā metabolītu (CGP62221 un CGP52421) farmakokinētiskais profils ir līdzīgs citos farmakokinētikas pētījumos eiropēdās un melnās rases pārstāvjiem novērotajam profilam. Midostaurīna devas pielāgošana, pamatojoties uz etnisko piederību, nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumu pētījumā novērtēja midostaurīna sistēmisko iedarbību pēc midostaurīna 50 mg lietošanas divas reizes dienā (6 dienas) un vienreizējas 50 mg devas 7. dienā pētāmām personām ar sākotnēji viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi *Child Pugh A* vai *B* klase) un sekojošu vienreizējas 50 mg devas lietošanas pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C* klase), salīdzinot ar kontroles pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Maksimālā midostaurīna koncentrācija visās grupās tika sasniegta 2 – 3 stundu laikā pēc vienas vai atkārtotu devu lietošanas. Veselīgiem indivīdiem 1. dienā AUC_{0-12} un C_{max} attiecīgi bija 8130 ng*h/ml un 1206 ng/ml. Pētāmām personām ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem AUC_{0-12} bija samazināts par attiecīgi 39% un 36%. 7. dienā $AUC_{C_{trough}}$ (iedarbība zem C_{trough} līknes no 1. dienas līdz 7. dienai) veselīgiem indivīdiem bija 5410 ng*h/ml un pētāmām personām ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem bija samazināts par attiecīgi 35% un 20%. AUC_{tau} 7. dienā samazinājās attiecīgi par 28% un 20%.

Pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem bija zemāks midostaurīna ģeometriskais vidējais C_{max} un AUC_{inf} , salīdzinot ar kontroles grupu (C_{max} : 1360 ng/ml, AUC_{inf} : 30100 ng.h/ml). Pētāmajām personām ar smagiem aknu darbības traucējumiem midostaurīna C_{max} un AUC_{inf} samazinājās vidēji attiecīgi par 78% un 59%.

Visbeidzot, pacientu ilgtermiņa datus analizēja, izmantojot populācijas farmakokinētikas pieeju. Aknu darbības traucējumu ietekmi pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ASM, SM-AHN un MCL, AML populācijās neidentificēja.

Kopumā nebija midostaurīna un tā metabolītu (CGP62221 un CGP5242) iedarbības plazmā (AUC) palielināšanās pētāmām personām ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar pētāmām personām ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar sākotnēji viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem midostaurīna un tā aktīvā metabolīta CGP62221 iedarbība ir ievērojami zemāka nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Tomēr nav pietiekami daudz datu par efektivitāti pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, kas liecinātu par devas pielāgošanas nepieciešamību.

Nieru darbības traucējumi

Izdalīšanās caur nierēm ir mazākais midostaurīna eliminācijas ceļš. Nieru traucējumiem velēts midostaurīna pētījums nav veikts. Populācijas farmakokinētikas analīzi veica, izmantojot datus no klīniskiem pētījumiem pacientiem ar AML (n=180) un ASM, SM-AHN un MCL (n=141). No iekļautajiem 321 pacientiem 177 pacientiem bija iepriekš pastāvoši viegli (n=113), vidēji smagi (n=60) vai smagi (n=4) nieru darbības traucējumi ($15 \text{ ml/min} \leq \text{kreatinīna klirens [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). Sākotnēji 144 pacientiem bija normāla nieru darbība ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, nieru darbības traucējumi nozīmīgi neietekmēja midostaurīna klirensu, tāpēc nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Devu ierobežojošās toksicitātes dēļ klīniski terapeitiskās iedarbības līmenis dzīvniekiem nav sasniedzams. Visas atrades dzīvniekiem, kas aprakstītas zemāk, bija novērotas ar būtiski zemāku midostaurīna iedarbības līmeni nekā terapeitiskais iedarbības līmenis.

Drošuma farmakoloģija un vienas/atkārtotu devu toksicitāte

Farmakoloģiskie drošuma pētījumi liecina par mazu varbūtību, ka midostaurīns ietekmētu centrālās nervu sistēmas vitālās funkcijas. *In vitro* midostaurīns nenomāca hERG kanālu aktivitāti līdz šķīdības robežai 12 μM. Divi galvenie metabolīti GGP52421 un CGP62221 cilvēkiem (arī pārbaudīti šķīdības robežās) inhibē hERG plūsmu ar vidēji izteiktām drošuma robežām. Atkārtotu devu pētījumos ar suņiem atsevišķiem dzīvniekiem novēroja sirds darbības palēnināšanos, P-Q intervāla pagarināšanos un atsevišķus atrioventrikulārās blokādes gadījumus.

Atkārtotu devu pētījumos toksicitātes mērķa orgāni bija kuņģa un zarnu trakts (vemšana suņiem un pērtiķiem, caureja un gļotādu izmaiņas), sēklinieki (samazināta spermatogēnēze), kaulu smadzenes (hipocelularitāte) un limfātiskās sistēmas orgāni (izsīkšana/atrofija). Ietekmi uz kaulu smadzenēm un limfātiskās sistēmas orgāniem pavadīja hematoloģiskas izmaiņas ar samazinātu leukocītu, limfocītu un eritrocītu rādītājiem. Aknu enzīmu paaugstināšanos (ALAT un AsAT) konsekvēnti novēroja žurkām un suņiem, un pērtiķiem ilgtermiņa pētījumos, kas notika ≥ 3 mēnešus, histopatoloģiskas saistības nebija.

Reproduktīvā toksicitāte

Fertilitātes pētījumos ar žurkām midostaurīns bija saistīts ar pavājinātu fertilitāti, sēklinieku deģenerāciju un atrofiju, samazinātu spermatozoīdu kustīgumu, oligo- un aspermiju, palielinātu (embriju) rezorbciju, grūsnības rādītāju, implantācijas un dzīvu embriju skaita samazināšanos.

Embrija-augļa attīstības pētījumos ar žurkām un trušiem novēroja vēlīnas rezorbcijas skaita palielināšanos, augļa masas samazināšanos un skeleta pārkaulošanās samazināšanos.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā atzīmēja distocijas pazīmes mātei un samazinātu metienu, mazāku mazuļu ķermeņa masu, paātrinātu pilnīgu acu atvēršanos un aizkavētu dzirdes izbīļa refleksa attīstību.

Juvenīlu dzīvnieku pētījumi

Toksicitātes pētījumā juvenīlām žurkām midostaurīnu ievadīja no 7. līdz 70. dienai pēc dzemdībām. Novēroja ķermeņa masas samazināšanos, asiņošanu un jauktu šūnu infiltrāciju plaušās, kā arī eritrocitozi/eritrofagocitozi mezenterīālās limfmezglos. Ietekmes uz fizisko attīstību, sensoro funkciju vai uzvedības funkciju nebija. Pārošanās indekss, fertilitātes indekss un apaugļošanās rādītāji bija samazināti, lietojot 0, 5 un 15 mg/kg/dienā, bet ne 2 mg/kg/dienā.

Genotoksicitāte

In vitro un *in vivo* genotoksicitātes pētījumos, kuros ietilpst attiecīgie genotoksicitātes mērķa kritēriji, netika gūti pierādījumi par mutagēnu un klastogēnu aktivitāti. Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Vides riska novērtējums (VRN)

VRN pētījumi liecināja, ka midostaurīnam piemīt pastāvīgs, biokumulatīvs un toksisks vides ietekmes potenciāls.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Makrogolģlicerīna hidroksistearāts
Makrogols
Bezūdens etilspirts
Kukurūzas eļļas mono-, di-, triglicerīdi
Racēmiskais alfa-tokoferols

Kapsulas kodols

Želatīns
Glicerīns
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Attīrīts ūdens

Apdrukas tinte

Karmīns (E120)
Hipromeloze
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PA/Al/PVH-Al blisteri. Katrs blisteris satur 4 mīkstās kapsulas.

Iepakojums satur 56 (2 iepakojumi pa 28) vai 112 (4 iepakojumi pa 28) mīkstās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1218/001-002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 18. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 30. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai izvērtētu efektivitāti gados vecākiem pacientiem, RAĪ jāveic un jāiesniedz A2408 pētījuma rezultāti, kurā tiek vērtēti midostaurīna drošums un efektivitāte pieaugušiem pacientiem (vecumā ≥ 18 gadiem) ar pirmreizēji diagnosticētu FLT3 mutācijas AML, lietojot kombinācijā ar standarta indukcijas ķīmijterapiju un konsolidācijas terapiju, kam seko 12 mēnešus ilga midostaurīna monoterapija	Galīgais CSR: 2022. gada decembris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rydapt 25 mg mīkstās kapsulas
midostaurinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 25 mg midostaurīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna hidroksistearātu un bezūdens etilspirtu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula

56 (2 iepakojumi pa 28) kapsulas
112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1218/001	112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas
EU/1/17/1218/002	56 (2 iepakojumi pa 28) kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rydapt 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
STARPIEKPAKOJUMA KARTONA KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rydapt 25 mg mīkstās kapsulas
midostaurinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 25 mg midostaurīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna hidroksistearātu un bezūdens etilspirtu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula

28 kapsulas. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1218/001	112 (4 iepakojumi pa 28) kapsulas
EU/1/17/1218/002	56 (2 iepakojumi pa 28) kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Rydapt 25 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rydapt 25 mg kapsulas
midostaurinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Rydapt 25 mg mīkstās kapsulas *midostaurinum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Rydapt un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rydapt lietošanas
3. Kā lietot Rydapt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rydapt
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Rydapt un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Rydapt

Rydapt satur aktīvo vielu midostaurīnu. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteīnkināzes inhibitoriem.

Kādam nolūkam Rydapt lieto

Rydapt lieto akūtas mieloleikozes (AML) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir defekts gēnā, ko sauc par FLT3. Akūta mieloleikoze ir noteiktu balto asins šūnu vēža veids (sauktas par “mieloīdām” šūnām), kura gadījumā organisms ražo pārāk daudz šo patoloģisku šūnu.

Rydapt lieto arī pieaugušajiem, lai ārstētu agresīvu sistēmisku mastocitozi (ASM), sistēmisku mastocitozi ar hematoloģisku audzēju (SM-AHN - *systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm*) vai tuklo šūnu leikozi (MCL – *mast cell leukaemia*). Tās ir slimības, kuru gadījumā organisms ražo pārāk daudz tuklo šūnu – balto asins šūnu veids. Simptomi rodas, kad pārāk daudz tuklo šūnu iekļūst orgānos, piemēram, aknās, kaulu smadzenēs vai liesā, un atbrīvo asinīs tādas vielas kā histamīns.

Kā darbojas Rydapt

Midostaurīns bloķē dažu enzīmu (kināžu) darbību patoloģiskajās šūnās un aptur to dalīšanos un augšanu.

AML ārstēšanas sākumā Rydapt vienmēr lieto kopā ar ķīmijterapiju (zāles vēža ārstēšanai).

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par to, kā Rydapt darbojas vai kāpēc Jums ir parakstītas šīs zāles, jautājiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

2. Kas Jums jāzina pirms Rydapt lietošanas

Rūpīgi sekojiet ārsta norādījumiem. Tie var atšķirties no vispārējās informācijas šajā lietošanas instrukcijā.

Nelietojiet Rydapt šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret midostaurīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, jautājiet padomu ārstam;
- ja Jūs jau lietojat šādas zāles:
 - zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifampicīnu;
 - zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai, piemēram, karbamazepīnu vai fenitoīnu;
 - enzalutamīdu – zāles, ko lieto prostatas vēža ārstēšanai;
 - asinszāli (zināma arī kā *Hypericum perforatum*), augu izcelsmes zāles depresijas ārstēšanai.

Jāizvairās no šo zāļu lietošanas ārstēšanās ar Rydapt laikā. Pastāstiet ārstam, ja Jums jāsāk lietot kādas no šīm zālēm ārstēšanās ar Rydapt laikā.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Rydapt lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu:

- ja Jums ir jebkāda infekcija;
- ja Jums ir sirds slimība;
- Ja Jums ir plaušu darbības traucējumi vai elpošanas traucējumi;
- Ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja ārstēšanas ar Rydapt laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- ja Jums ir drudzis, rīkles iekaisums vai čūlas mutē, jo tas var liecināt, ka Jums ir mazs balto asins šūnu skaits;
- ja Jums rodas jauni vai pasliktinās tādi simptomi kā drudzis, klepus ar vai bez krēpām, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums, jo tās var būt plaušu bojājumu pazīmes.
- ja Jums ir sāpes vai diskomforts krūškurvī, ģībonis, reibonis, lūpas, plaukostas vai pēdas iekrāsojas zilas, elpas trūkums vai apakšējo ekstremitāšu vai ādas pietūkums (tūska), jo tās var būt sirds darbības traucējumu pazīmes.

Ārstam var būt nepieciešams pielāgot, īslaicīgi pārtraukt vai pilnībā pārtraukt Jūsu ārstēšanu ar Rydapt.

Kontrole ārstēšanas ar Rydapt laikā

Ārsts regulāri veiks asins analīzes ārstēšanas ar Rydapt laikā, lai kontrolētu asins šūnu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) un elektrolītu (piemēram, kalcija, kālija, magnija) daudzumu Jūsu organismā. Arī Jūsu sirds un plaušu darbība tiks regulāri pārbaudīta.

Bērni un pusaudži

Rydapt nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, kuri saņem arī citu ķīmijterapiju, jo tas var izraisīt dažu asins šūnu skaita būtisku samazināšanos.

Citas zāles un Rydapt

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas ir tāpēc, ka Rydapt var ietekmēt citu zāļu iedarbību. Dažas citas zāles var ietekmēt arī kā to, kā darbojas Rydapt.

Ārstēšanas ar Rydapt laikā nedrīkst lietot šādas zāles:

- zāles, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai, piemēram, rifampicīnu;
- zāles, ko lieto epilepsijas ārstēšanai, piemēram, karbamazepīnu vai fenitoīnu;
- enzalutamīdu – zāles, ko lieto prostatas vēža ārstēšanai;
- asinszāli (zināma arī kā *Hypericum perforatum*) – zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- dažas zāles, ko lieto infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu vai klaritromicīnu;
- dažas zāles, ko lieto HIV ārstēšanai, piemēram, ritonavīru vai efavirenzū;
- dažas zāles, ko lieto depresijas ārstēšanai, piemēram nefazodonu vai bupropionu;
- dažas zāles, ko lieto tauku līmeņa kontrolēšanai asinīs, piemēram, atorvastatīnu vai rosuvastatīnu;
- tizanidīnu – zāles, ko lieto muskuļu atslābināšanai;
- hlorzoksazonu – zāles, ko lieto muskuļu spazmu radīta diskomforta ārstēšanai.

Ja lietojat kādas no šīm zālēm, ārsts var Jums parakstīt citas zāles ārstēšanas ar Rydapt laikā.

Tāpat Jums vajadzētu pateikt savam ārstam, ja Jūs jau lietojat Rydapt un Jums ir parakstītas jaunas zāles, ko iepriekš neesat lietojis ārstēšanas ar Rydapt laikā.

Jautājiet savam ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai Jūsu zāles ir kādas no iepriekš minētajām zālēm.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Rydapt var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam, un to nav ieteicams lietot grūtniecības laikā. Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Rydapt var kaitēt Jūsu bērnam. Jūs nedrīkstat barot ar krūti ārstēšanas ar Rydapt laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas.

Kontracepcija sievietēm

Ja Rydapt lietošanas laikā Jums iestāsies grūtniecība, tas var kaitēt Jūsu bērnam. Ārsts lūgs Jums veikt grūtniecības testu, pirms ārstēšanas ar Rydapt uzsākšanas, lai pārliecinātos, ka Jums nav grūtniecība. Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, lietojot Rydapt un vismaz 4 mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas. Ārsts pārrunās ar Jums vispiemērotāko kontracepcijas metodi, ko Jūs varētu izmantot.

Ja Jums ir grūtniecība vai domājat, ka Jums ir grūtniecība, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Fertilitāte

Rydapt var samazināt auglību vīriešiem un sievietēm. Jums jāapspriež tas ar savu ārstu pirms ārstēšanas uzsākšanas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet īpašu piesardzību, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jo Rydapt lietošanas laikā Jums var rasties reibonis un vertigo.

Rydapt satur bezūdens etanolu (alkoholu)

Šīs zāles satur 666 mg alkohola (etilspirta) katrā 200 mg devā (maksimālā dienas deva), kas ir līdzvērtīgi 14 tilp % bezūdens etilspirta. Tā daudzums šo zāļu 200 mg devā ir līdzvērtīgi 17 ml alus vai 7 ml vīna. Nelielais alkohola daudzums zālēs neizraisīs ievērojamu ietekmi. Alkohols var būt kaitīgs, ja Jums ir ar alkoholu saistītas problēmas, epilepsija vai aknu darbības traucējumi, vai ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Rydapt satur makrogolglicerīna hidroksistearātu (rīcinellu)

Šīs zāles satur makrogolglicerīna hidroksistearātu, kas var izraisīt vēdera diskomfortu un caureju.

3. Kā lietot Rydapt

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārsniedziet devu, ko ārsts Jums parakstījis.

Cik daudz Rydapt lietot

Ārsts pateiks precīzi, cik kapsulu lietot.

- *Pacienti ar AML*
Parastā deva ir 50 mg (2 kapsulas) divas reizes dienā.
- *Pacienti ar ASM, SM-AHN vai MCL*
Parastā deva ir 100 mg (4 kapsulas) divas reizes dienā.

Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz Rydapt ārsts var samazināt Jums devu vai īslaicīgi pārtraukt ārstēšanu.

Šo zāļu lietošana

- Rydapt lietošana vienā un tajā pašā laikā katru dienu palīdzēs Jums atcerēties lietot zāles.
- Lietojiet Rydapt divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu (piemēram, ar brokastīm un ar vakara maltīti).
- Lietojiet Rydapt kopā ar pārtiku.
- Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Tās nedrīkst atvērt, saspiest vai sakošļāt, lai nodrošinātu pareizu devu un izvairītos no kapsulas satura nepatīkamās garšas.
- Pacientiem ar AML Rydapt lieto kopā ar ķīmijterapijas zālēm. Ir ļoti svarīgi sekot Jūsu ārsta norādījumiem.
- Ja Jums ir vemšana pēc kapsulu lietošanas, vairāk nelietojiet kapsulas līdz nākamajai paredzētajai devai.

Cik ilgi lietot Rydapt

- Turpiniet lietot Rydapt tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Ārsts regulāri kontrolēs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, vai ārstēšana sniedz vēlamu rezultātu.
- Ja Jums ārstē AML pēc Rydapt lietošanas kopā ar ķīmijterapijas zālēm, Jūs saņemsiet tikai Rydapt līdz 12 mēnešiem.
- Ja Jums ārstē ASM, SM-AHN vai MCL, Jūs saņemsiet Rydapt kā ilgstošu ārstēšanu, iespējams, mēnešiem vai gadiem ilgi.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par to, cik ilgi lietot Rydapt, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat lietojis Rydapt vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu nekā noteikts vai ja kāds cits lietojis šīs zāles, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu, ņemot līdzi iepakojumu, jo var būt nepieciešama ārstēšana.

Ja esat aizmirsis lietot Rydapt

Ja esat aizmirsis lietot Rydapt, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Tā vietā pagaidiet, līdz pienācis laiks nākamajai devai.

Ja pārtraucat lietot Rydapt

Ārstēšanas ar Rydapt pārtraukšana var izraisīt Jūsu stāvokļa pasliktināšanos. Nepārtrauciet zāļu lietošanu, ja vien ārsts Jums nav teicis to darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet Rydapt lietošanu un nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt kādu no šīm pazīmēm, jo tās var liecināt par alerģisku reakciju:

- apgrūtināta elpošana vai rīšana;
- reibonis;
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
- smaga ādas nieze ar sarkaniem izsitumiem vai izciļņiem.

Dažas blakusparādības pacientiem ar AML var būt nopietnas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:

- vājums, spontāna asiņošana vai zilumi, biežas infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, drebuļi, rīkles iekaisums vai čūlas mutē (maza asins šūnu skaita pazīmes);
- drudzis, klepus ar gļotām vai bez tām, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (neinfekciozas intersticiālas plaušu slimības vai pneimonīta pazīmes);
- smags elpas trūkums, apgrūtināta vai neparasti ātra elpošana, reibonis, apreibums, apjukums un izteikts nogurums (akūta respiratorā distresa sindroma pazīmes);
- infekcijas, drudzis, zems asinsspiediens, samazināta urīna izdale, ātrs pulss, ātra elpošana (sepses vai neitropēniskas sepses pazīmes).

Citas iespējamās blakusparādības pacientiem ar AML

Citas blakusparādības ir turpmāk uzskaitītās. Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un parasti izzūd pēc pāris nedēļu ilgas ārstēšanas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- infekcija katetra vietā;
- sarkani vai violeti, gludi, sīki plankumi zem ādas (petehijas);
- grūtības iemigt (bezmiegs);
- galvassāpes;
- elpas trūkums, apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- patoloģiski elektrokardiogrammas rādījumi, kas ārstam var norādīt, ka Jums ir sirds elektriskās aktivitātes novirze, kas zināma kā QT pagarināšanās;
- reibonis, apreibums (zems asinsspiediens);
- deguna asiņošana;
- kakla sāpes (balsenes sāpes);
- čūlas mutē (stomatīts);
- slikta duša, vemšana;
- sāpes vēdera augšdaļā;
- hemoroīdi;
- pastiprināta svīšana;
- ādas izsitumi ar zvīņošanos vai lobīšanos (eksfoliatīvs dermatīts);
- muguras sāpes;
- locītavu sāpes (artralģija);
- drudzis;
- slāpes, palielināta urīna izdale, tumšs urīns, sausa, apsārtusi āda (augsta cukura līmeņa asinīs, ko sauc par hiperglikēmiju, pazīmes);
- muskuļu vājums, miegainība, apjukums, krampji, traucēta apziņa (augsta nātrija līmeņa asinīs, ko sauc par hipernatriēmiju, pazīmes);
- muskuļu vājums, muskuļu spazmas, sirds ritma traucējumi (zema kālija līmeņa asinīs, ko sauc par hipokaliēmiju, pazīmes);
- zilumi un asiņošana (asins recēšanas traucējumi);
- patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas ārstam var norādīt, kā darbojas noteikti Jūsu orgāni: augsts alanīna aminotransferāzes (AlAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis (aknu darbības rādītāji).

Bieži (var skart līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- augšējo elpceļu infekcija;
- slikta dūša, vemšana, aizcietējumi, sāpes vēderā, bieža urinēšana, slāpes, muskuļu vājums un raustīšanās (augsta kalcija līmeņa asinīs, ko sauc par hiperkalciēmiju, pazīmes);
- ģībonis;
- patvaļīga ķermeņa trīce;
- galvassāpes, reibonis (augsts asinsspiediens);
- ātra sirdsdarbība (sinusa tahikardija);
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, kas, ja izteikta, var samazināt sirds spēju sūknēt asinis (izsvīdums perikardā);
- šķidruma uzkrāšanās plaušās/krūšu dobumā, kas, ja izteikta, var izraisīt smagu elpas trūkumu (izsvīdums pleirā);
- iekaisis kakls un iesnas;
- plakstiņa pietūkums;
- diskomforts ānūsā un taisnajā zarnā;
- sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējumi (diskomforts vēderā);
- sausa āda;
- sāpes acīs, neskaidra redze, jutība pret gaismu (keratīts);
- sāpes kaklā;
- sāpes kaulos;
- sāpes ekstremitātēs;
- palielināta ķermeņa masa;
- asins receklis katetrā;
- patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas ārstam var norādīt, kā darbojas noteikti Jūsu orgāni: augsts urīnskābes līmenis.

Dažas blakusparādības pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL var būt nopietnas.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja pamanāt kādu no šādām pazīmēm:

- vājums, spontāna asiņošana vai zilumi, biežas infekcijas ar tādām pazīmēm kā drudzis, drebuļi, rīkles iekaisums vai čūlas mutē (maza asins šūnu skaita pazīmes);
- drudzis, klepus, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sēkšana, sāpes krūškurvī elpojot (pneimonijas pazīmes);
- drudzis, klepus ar gļotām vai bez tām, sāpes krūškurvī, apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums (neinfekciozas intersticiālas plaušu slimības vai pneimonīta pazīmes);
- infekcijas, drudzis, reibonis, apreibums, samazināta urīna izdale, ātrs pulss, ātra elpošana (sepses vai neitropēniskas sepses pazīmes);
- asins vemšana, melnas vai asiņainas fekāles (kuņģa-zarnu trakta asiņošanas pazīmes).

Citas iespējamās blakusparādības pacientiem ar ASM, SM-AHN un MCL

Citas blakusparādības ir turpmāk uzskaitītās. Ja kāda no šīm blakusparādībām ir smaga, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Lielākā daļa blakusparādību ir vieglas vai vidēji smagas un parasti izzūd pēc pāris nedēļu ilgas ārstēšanas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- urīnceļu infekcija;
- augšējo elpceļu infekcija;
- galvassāpes;
- reibonis;
- elpas trūkums, apgrūtināta elpošana (aizdusa);
- klepus;
- šķidrums uzkrāšanās plaušās/krūšu dobumā, kas, ja izteikta, var izraisīt smagu elpas trūkumu (izsvīdums pleirā);
- patoloģiski elektrokardiogrammas rādījumi, kas ārstam var norādīt, ka Jums ir sirds elektriskās aktivitātes novirze, kas zināma kā QT pagarināšanās;
- deguna asiņošana;
- slikta duša, vemšana;
- caureja;
- aizcietējumi;
- ekstremitāšu tūska (apakšstilbu, potīšu);
- ļoti izteikta noguruma sajūta;
- drudzis;
- slāpes, palielināta urīna izdare, tumšs urīns, sausa, apsārtusi āda (augsta cukura līmeņa asinīs, ko sauc par hiperglikēmiju, pazīmes);
- dzeltena āda un acis (paaugstināta bilirubīna līmeņa asinīs pazīme)
- patoloģiski asins analīžu rezultāti, kas ārstam norāda uz iespējamiem aizkuņģa dziedzera (augsts lipāzes vai amilāzes līmenis) un aknu (augsts alanīna aminotransferāzes (AlAT) vai aspartāta aminotransferāzes (AsAT) līmenis) darbības traucējumiem.

Bieži (var skart līdz 1 no katriem 10 cilvēkiem):

- patvaļīga ķermeņa trīce;
- klepus ar krēpām, sāpes krūškurvī, drudzis (bronhīts);
- vīrusa infekcijas izraisītas aukstumpumpas mutē (mutes herpes);
- sāpīga un bieža urinācija (cistīts);
- spiediena sajūta vai sāpes vaigos un pierē (sinusīts);
- sarkani, pietūkuši, sāpīgi izsitumi jebkurā ādas daļā (roze);
- jostas roze (*herpes zoster*);
- uzmanības traucējumi;
- reibonis ar griešanās sajūtu (vertigo);
- zilumi (hematoma);
- kuņģa darbības traucējumi, gremošanas traucējumi;
- vājuma sajūta (astēnija);
- drebuļi;
- vispārējs pietūkums (tūska);
- palielināta ķermeņa masa;
- sasitumi (zilumi);
- ģībonis;
- reibonis, apreibums (zems asinsspiediens);
- kakla iekaisums;
- ātra ķermeņa masas palielināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Rydapt

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai ar redzamām atvēršanas pazīmēm.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Rydapt satur

- aktīvā viela ir midostaurīns. Katra mīkstā kapsula satur 25 mg midostaurīna.
- Citas sastāvdaļas ir: makrogolglicerīna hidroksistearāts (skatīt "Rydapt satur makrogolglicerīna hidroksistearātu (rīcineļļu)" 2. punktā), želatīns, makrogols, glicerīns, bezūdens etilspirts (skatīt "Rydapt satur bezūdens etanolu (alkoholu)" 2. punktā), kukurūzas eļļas mono-, di-, triglicerīdi, titāna dioksīds (E171), racēmiskais alfa-tokoferols, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172), karmīns (E120), hipromeloze, propilēnglikols, attīrīts ūdens.

Rydapt ārējais izskats un iepakojums

Rydapt 25 mg mīkstās kapsulas (kapsulas) ir gaiši oranžas, iegarenas kapsulas ar sarkanu uzdruku "PKC NVR".

Kapsulas ir iepakotas blisteros un ir pieejamas iepakojumos, kas satur 56 kapsulas (2 iepakojumi pa 28 kapsulām) vai 112 kapsulas (4 iepakojumi pa 28 kapsulām). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>