

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rydapt 25 mg myke kapsler

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hver myke kapsel inneholder 25 mg midostaurin.

### Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver myke kapsel inneholder omtrent 83 mg vannfri etanol og 415 mg makrogolglyserolhydroksystearat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Kapsel, myk (kapsel).

Lys oransje, avlang kapsel med "PKC NVR" trykket i rødt. Størrelsen på kapselen er omtrent 25,4 x 9,2 mm.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Rydapt er indisert:

- i kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi med Rydapt som vedlikeholdsbehandling, hos voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon (se pkt. 4.2).
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi (SM-AHN), eller mastocytose (MCL).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

Behandling med Rydapt skal igangsettes av lege med erfaring innen kreftbehandling.

Før midostaurin tas i bruk skal det være bekreftet at AML-pasienten har FLT3-mutasjon (intern tandemduplikasjon [ITD] eller tyrosinkinasedomene [TKD]), ved bruk av en validert test.

### Dosering

Rydapt bør tas peroralt to ganger daglig med omtrent 12 timers intervall. Kapslene bør tas med mat (se pkt. 4.5 og 5.2).

Antiemetika bør administreres profylaktisk i samsvar med lokal klinisk praksis og på bakgrunn av pasientens toleranse.

## AML

Anbefalt dose av Rydapt er 50 mg peroralt to ganger daglig.

Rydapt gis på dag 8-21 under syklusene med induksjons- og konsolideringsbehandling, og deretter for pasienter med komplett respons hver dag som monoterapi i opptil 12 sykluser på 28 dager hver, som vedlikeholdsbehandling fram til tilbakefall (se pkt. 4.1). Hos pasienter som får hematopoietisk stamcelletransplantasjon (SCT), bør Rydapt avbrytes 48 timer før forberedende behandling for SCT gis.

### *Dosejusteringer ved AML*

Anbefalinger for dosejustering av Rydapt hos pasienter med AML er oppgitt i tabell 1.

**Tabell 1   Anbefalinger for dosereduksjon, pause i behandlingen og seponering av behandling med Rydapt hos pasienter med AML**

<b>Fase</b>	<b>Kriterier</b>	<b>Dosering av Rydapt</b>
Induksjons-, konsoliderings- og vedlikeholdsfasen	Grad 3/4 lungeinfiltrater	Avbryt behandlingen med Rydapt resten av syklusen. Gjenoppta behandlingen med Rydapt ved samme dose når infiltratet er forbedret til grad $\leq 1$ .
	Øvrige grad 3/4 ikke-hematologiske toksisiteter	Avbryt behandlingen med Rydapt fram til toksisitetene som vurderes å være relatert til Rydapt er forbedret til grad $\leq 2$ , gjenoppta deretter behandlingen med Rydapt.
	QTc-intervall $> 470$ msek og $\leq 500$ msek	Reduser Rydapt til 50 mg én gang daglig resten av syklusen. Gjenoppta Rydapt med startdosen i neste syklus såfremt QTc-intervallet er forbedret til $\leq 470$ msek ved starten av den syklusen. Hvis ikke, fortsett med 50 mg Rydapt én gang daglig.
	QTc-intervall $> 500$ msek	Utsett eller avbryt behandlingen med Rydapt resten av syklusen. Såfremt QTc forbedres til $\leq 470$ msek rett før neste syklus, gjenoppta Rydapt med startdosen. Hvis QTc-intervallet ikke er forbedret ved start av neste syklus, skal Rydapt ikke gis i den syklusen. Rydapt kan utsettes i så mange sykluser som nødvendig til QTc forbedres.
Kun vedlikeholdsfasen	Nøytropeni grad 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9$ /liter)	Avbryt behandlingen med Rydapt inntil ANC $\geq 1,0 \times 10^9$ /liter, gjenoppta så med en dose på 50 mg to ganger daglig. Dersom nøytropeni (ANC $< 1,0 \times 10^9$ /liter) vedvarer $> 2$ uker og mistenkes å være relatert til Rydapt, skal Rydapt seponeres.
	Vedvarende grad 1/2-toksisitet	Ved vedvarende grad 1 eller 2 toksisitet som pasienten opplever som uakseptabel kan behandlingen avbrytes i opptil 28 dager.

ANC: Absolutt nøytrofittall

### ASM, SM-AHN og MCL

Anbefalt dose av Rydapt er 100 mg peroralt to ganger daglig.

Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av den eller inntil uakseptabel toksisitet forekommer.

### *Dosejusteringer ved ASM, SM-AHN og MCL*

Anbefalinger for dosejustering av Rydapt hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL er angitt i tabell 2.

**Tabell 2   Anbefalinger for dosereduksjon, pause i behandlingen og seponering av behandling med Rydapt hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL**

<b>Kriterier</b>	<b>Dosering av Rydapt</b>
ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /liter relatert til Rydapt hos pasienter uten MCL, eller ANC under 0,5 x 10 <sup>9</sup> /liter relatert til Rydapt hos pasienter med baseline ANC-verdi på 0,5-1,5 x 10 <sup>9</sup> /liter	Avbryt behandlingen med Rydapt inntil ANC ≥ 1,0 x 10 <sup>9</sup> /liter, gjenoppta deretter behandlingen med 50 mg to ganger daglig, og øk til 100 mg to ganger daglig hvis det tolereres. Seponer behandlingen dersom lav ANC vedvarer i > 21 dager og mistenkes å skyldes Rydapt.
Platetall under 50 x 10 <sup>9</sup> /liter relatert til Rydapt hos pasienter uten MCL, eller platetall under 25 x 10 <sup>9</sup> /liter relatert til Rydapt hos pasienter med baseline platetall på 25-75 x 10 <sup>9</sup> /liter	Avbryt behandlingen med Rydapt inntil platetallet er over eller lik 50 x 10 <sup>9</sup> /liter, gjenoppta deretter Rydapt med 50 mg to ganger daglig, og øk til 100 mg to ganger daglig hvis det tolereres. Seponer behandlingen med Rydapt dersom lavt platetall vedvarer i > 21 dager og mistenkes å skyldes Rydapt.
Hemoglobin under 8 g/dl relatert til Rydapt hos pasienter uten MCL, eller livstruende anemi relatert til Rydapt hos pasienter med baseline hemoglobinnivå på 8-10 g/dl	Avbryt behandlingen med Rydapt inntil hemoglobinnivået er over eller lik 8 g/dl, gjenoppta deretter Rydapt med 50 mg to ganger daglig, og øk til 100 mg to ganger daglig hvis det tolereres. Seponer Rydapt dersom lavt hemoglobinnivå vedvarer i > 21 dager og mistenkes å skyldes Rydapt.
Grad 3/4 kvalme og/eller oppkast til tross for optimal antiemetisk behandling	Avbryt behandlingen med Rydapt i 3 dager (6 doser), gjenoppta deretter Rydapt med 50 mg to ganger daglig, og øk gradvis til 100 mg to ganger daglig hvis det tolereres.
Øvrige grad 3/4 ikke-hematologiske toksisiteter	Avbryt behandlingen med Rydapt inntil toksisiteten er forbedret til grad ≤ 2, gjenoppta deretter Rydapt med 50 mg to ganger daglig, og øk til 100 mg to ganger daglig hvis det tolereres. Seponer behandlingen med Rydapt hvis toksisiteten ikke er forbedret til grad ≤ 2 innen 21 dager eller hvis alvorlig toksisitet kommer tilbake ved en redusert dose med Rydapt.
ANC: Absolutt nøytrofiltall Alvorlighetsgrad i henhold til CTCAE: Grad 1 = milde symptomer; 2 = moderate symptomer; 3 = alvorlige symptomer; 4 = livstruende symptomer.	

### Glemt dose

Dersom en dose blir glemt, skal pasienten ta neste dose til planlagt tid.

Ved oppkast skal pasienten ikke ta en ny dose Rydapt, men ta den neste dosen som planlagt.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre ( $\geq 65$ år)*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 5.2). Det finnes begrenset erfaring med midostaurin hos AML-pasienter i alderen 60-70 år og ingen erfaring hos AML-pasienter over 70 år. Hos pasienter i alderen  $\geq 60$  år, bør Rydapt bare brukes hos pasienter som er egnet til å få intensiv kjemoterapi som induksjonsbehandling med tilfredsstillende funksjonsstatus og uten signifikante komorbiditeter.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Den kliniske erfaringen hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er begrenset, og det finnes ingen tilgjengelige data for pasienter med terminal nyresykdom (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat (Child-Pugh klasse A eller B) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Eksponering for midostaurin og dets aktive metabolitt CGP62221 er vesentlig lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon enn hos pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 5.2). Det er imidlertid utilstrekkelige data om effekt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon for å foreslå at en dosejustering er nødvendig.

#### *Akutt promyelocytteleukemi*

Rydapt har ikke vært studert hos pasienter med akutt promyelocytteleukemi, og bruk av Rydapt anbefales derfor ikke til denne pasientpopulasjonen.

#### *Pediatrik populasjon*

Rydapt bør ikke brukes i kombinasjon med intensive pediatrike kombinerte kjemoterapiregimer mot AML, inkludert antrasykliner, fludarabin og cytarabin, på grunn av risiko for forlenget varighet av hematologiske bivirkninger (som forlenget alvorlig nøyttropeni og trombocytopeni) (se pkt. 4.4 og 5.1).

### Administrasjonsmåte

Rydapt er til oral bruk.

Kapslene skal svelges hele med et glass vann. De skal ikke åpnes, knuses eller tygges. Dette for å sikre korrekt dosering og unngå den ubehagelige smaken av innholdet i kapselen.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering med potente CYP3A4-induktorer, f.eks. rifampicin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, enzalutamid, fenytoin (se pkt. 4.5).

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Nøyttropeni og infeksjoner

Nøyttropeni har forekommet hos pasienter som fikk Rydapt som monoterapi og i kombinasjon med kjemoterapi (se pkt. 4.8). I studiene av ASM, SM-AHN og MCL var alvorlig nøyttropeni (ANC  $< 0,5 \times 10^9$ /liter) vanligvis reversibel ved seponering eller pause i Rydapt-behandlingen inntil restitusjon. Antall hvite blodceller bør kontrolleres regelmessig, spesielt ved oppstart av behandlingen.

Hos pasienter som utvikler uforklarlig alvorlig nøyttropeni, skal det tas pause i behandlingen med Rydapt inntil ANC er  $\geq 1,0 \times 10^9$ /liter, som anbefalt i tabell 1 og 2. Rydapt skal seponeres hos pasienter som utvikler tilbakevendende eller langvarig alvorlig nøyttropeni som mistenkes å være relatert til Rydapt (se pkt. 4.2).

Eventuell aktiv alvorlig infeksjon bør være under kontroll før monoterapi med Rydapt igangsettes. Pasientene skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon, inkludert utstysrelaterte infeksjoner, og ved eventuell diagnostisering av infeksjon skal hensiktsmessig behandling igangsettes umiddelbart, om nødvendig skal også Rydapt seponeres.

### Hjertedysfunksjon

Pasienter med symptomatisk hjertesvikt ble ekskludert fra de kliniske studiene. I studier av ASM, SM-AHN og MCL har det forekommet hjertedysfunksjon som kongestiv hjertesvikt (CHF) (også fatale tilfeller) og forbigående reduksjon i venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF). I den randomiserte AML-studien ble det ikke observert noen forskjell i CHF mellom gruppene på Rydapt + kjemoterapi og placebo + kjemoterapi. Hos risikopasienter skal Rydapt brukes med forsiktighet, og pasienten skal overvåkes nøye ved å vurdere LVEF når det er klinisk indisert (ved baseline og under behandling).

Økt forekomst av forlenget QTc ble observert hos pasienter behandlet med midostaurin (se pkt. 4.8), uten at det ble funnet noen mekanistisk forklaring på dette. Forsiktighet skal utvises hos pasienter med risiko for QTc-forlengelse (f.eks. på grunn av samtidig brukte legemidler og/eller elektrolyttforstyrrelser). Det bør vurderes å ta intervallmålinger av QT ved EKG dersom Rydapt tas sammen med legemidler som kan forlenge QT-intervallet.

### Lungetoksisitet

Interstitiell lungesykdom (ILD) og pneumonitt, i noen tilfeller fatale, har forekommet hos pasienter som ble behandlet med Rydapt som monoterapi eller i kombinasjon med kjemoterapi. Pasienten bør overvåkes med tanke på lungesyntomer som kan tyde på ILD eller pneumonitt, og Rydapt skal seponeres hos pasienter som opplever lungesyntomer som kan tyde på ILD eller pneumonitt uten infeksøs etiologi  $\geq$  grad 3 (NCI CTCAE).

### Embryoføtal toksisitet og amming

Gravide kvinner skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Kvinner som kan bli gravide skal bes om å ta en graviditetstest innen 7 dager før oppstart av behandling med Rydapt, og bruke effektiv antikonsepsjon under behandling med Rydapt og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling.

På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger av Rydapt hos spedbarn som ammes, skal kvinner unngå amming under behandling med Rydapt og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.6).

### Pediatrike pasienter

Rydapt bør ikke brukes i kombinasjon med intensive pediatrike kombinerte kjemoterapiregimer mot AML, inkludert antrasykliner, fludarabin og cytarabin, på grunn av risiko for forlenget varighet av hematologiske bivirkninger (som forlenget alvorlig nøydropeni og trombocytopeni) (se pkt. 4.2 og 5.1).

### Alvorlig nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet skal utvises når behandling med midostaurin vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom og pasientene bør overvåkes nøye med tanke på toksisitet (se pkt. 5.2).

## Interaksjoner

Forsiktighet skal utvises når midostaurin forskrives samtidig med legemidler som er sterke hemmere av CYP3A4, inkludert, men ikke begrenset til, antifungale legemidler (f.eks. ketokonazol), noen antivirale legemidler (f.eks. ritonavir), makrolidantibiotika (f.eks. klaritromycin) og nefazodon, fordi de kan øke plasmakonsentrasjonen til midostaurin spesielt ved (re)oppstart av midostaurinbehandling (se pkt. 4.5). Alternative legemidler som ikke er sterke hemmere av CYP3A4 bør vurderes. I tilfeller hvor det ikke finnes tilfredsstillende alternativ behandling, bør pasientene følges opp nøye med tanke på midostaurinrelatert toksisitet.

## Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder makrogolglyserolhydroksystearat, som kan forårsake urolig mage og diaré.

Dette legemidlet inneholder 666 mg alkohol (etanol) i hver dose på 200 mg (maksimal daglig dose). Dette tilsvarer 14 vol. % vannfri etanol. Mengden per 200 mg dose av dette legemidlet tilsvarer 17 ml øl eller 7 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter. Alkohol kan være skadelig for pasienter med alkoholproblemer, epilepsi eller leverproblemer, eller under graviditet eller amming.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Midostaurin undergår omfattende metabolisme i leveren hovedsakelig via CYP3A4-enzymet som enten indueres eller hemmes av en rekke legemidler dersom de brukes samtidig.

#### Andre legemidlers effekt på Rydapt

Legemidler eller substanser man vet påvirker aktiviteten til CYP3A4 kan påvirke plasmakonsentrasjonen av midostaurin og derved sikkerhet og/eller effekt av Rydapt.

#### Sterke CYP3A4-induktorer

Samtidig bruk av Rydapt og sterke induktorer av CYP3A4 (f.eks. karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenytoin, johannesurt [*Hypericum perforatum*]) er kontraindisert (se pkt. 4.3). Sterke CYP3A4-induktorer reduserer eksponeringen av midostaurin og dets aktive metabolitter (CGP52421 og CGP62221). I en studie med friske personer medførte samtidig administrering av den sterke CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig) til steady-state med en 50 mg enkeltdose av midostaurin til en gjennomsnittlig 73 % reduksjon  $C_{max}$  og 96 % reduksjon av  $AUC_{inf}$  for midostaurin. CGP62221 viste et tilsvarende mønster. Gjennomsnittlig  $AUC_{last}$  for CGP52421 ble redusert med 60 %.

#### Sterke CYP3A4-hemmere

Sterke CYP3A4-hemmere kan øke blodkonsentrasjonen av midostaurin. I en studie med 36 friske personer førte samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol inntil steady-state og en enkeltdose på 50 mg midostaurin, til en signifikant økning av eksponeringen for midostaurin (1,8 ganger høyere  $C_{max}$  og 10 ganger høyere  $AUC_{inf}$ ) og 3,5 ganger høyere  $AUC_{inf}$  for CGP62221, mens  $C_{max}$  av de aktive metabolittene (CGP62221 og CGP52421) ble redusert til halvparten (se pkt. 5.2). Ved steady-state konsentrasjon av midostaurin (50 mg to ganger daglig i 21 dager) sammen med den sterke CYP3A4-hemmeren itraconazol ved steady-state hos en undergruppe av pasienter ( $n = 7$ ) økte eksponering for midostaurin ( $C_{min}$ ) med 2,09 ganger.  $C_{min}$  for CGP52421 økte med 1,3 ganger, mens det ikke ble observert noen signifikant eksponeringseffekt for CGP62221 (se pkt. 4.4).

## Effekten av Rydapt på andre legemidler

### Substrater av CYP enzymer

Hos friske personer førte samtidig administrering av en enkeltdose bupropion (CYP2B6-substrat) med flere doser midostaurin (50 mg to ganger daglig) ved steady-state til redusert bupropion  $AUC_{inf}$  og  $AUC_{last}$  med henholdsvis 48 % og 49 % og  $C_{max}$  med 55 % sammenlignet med administrering av bupropion alene. Dette tyder på at midostaurin er en mild induktor av CYP2B6. Legemidler med et smalt terapeutisk vindu som er substrater for CYP2B6 (f.eks. bupropion eller efavirenz) bør brukes med forsiktighet når de gis samtidig med midostaurin, og kan kreve dosejustering for å oppnå optimal eksponering.

Basert på in vitro-data er midostaurin og dens aktive metabolitter, CGP52421 og CGP62221, hemmere av CYP1A2 og CYP2E1 og induktorer av CYP1A2. Derfor bør legemidler med et smalt terapeutisk vindu som er substrater for CYP1A2 (f.eks. tizanidin) og CYP2E1 (f.eks. klorzoksazon) brukes med forsiktighet når de gis samtidig med midostaurin, og kan kreve dosejustering for å oppnå optimal eksponering.

### Substrater av transportproteiner

Hos friske personer førte samtidig administrering av en enkeltdose rosuvastatin (BCRP substrat) med en enkeltdose midostaurin (100 mg) til økt rosuvastatin  $AUC_{inf}$  og  $AUC_{last}$  med henholdsvis 37 % og 48 %;  $C_{max}$  ble omtrent doblet (2,01 ganger) sammenlignet med administrering av rosuvastatin alene. Dette indikerer at midostaurin har en mild hemmende effekt på BCRP substrater. Legemidler med et smalt terapeutisk vindu som er substrater for transportøren BCRP (f.eks. rosuvastatin eller atorvastatin) bør brukes med forsiktighet når de administreres samtidig med midostaurin, og kan kreve dosejustering for å oppnå optimal eksponering.

### Hormonelle antikonseptiva

Det var ingen klinisk signifikant farmakokinetisk legemiddelinteraksjon mellom flere doser midostaurin (50 mg to ganger daglig) ved steady-state og orale antikonseptiva som inneholder etinyløstradiol og levonorgestrel hos friske kvinner. Det forventes derfor ikke at den prevensjonsmessige påliteligheten til denne kombinasjonen vil bli kompromittert ved samtidig administrering av midostaurin.

### Interaksjoner med mat

Hos friske personer økte absorpsjonen av midostaurin (AUC) med gjennomsnittlig 22 % når Rydapt ble administrert samtidig med et standard måltid, og med gjennomsnittlig 59 % når det ble administrert samtidig med et fettrikt måltid. Maksimal midostaurinkonsentrasjon ( $C_{max}$ ) ble redusert med 20 % med et vanlig måltid og med 27 % med et fettrikt måltid, sammenlignet med på tom mage (se pkt. 5.2).

Det anbefales at Rydapt administreres sammen med mat.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide, skal informeres om at dyrestudier viser at midostaurin er skadelig for fosteret. Seksuelt aktive kvinner som kan bli gravide skal bes om å ta en graviditetstest innen 7 dager før behandling med Rydapt påbegynnes, og de skal informeres om å bruke sikker prevensjon (metode med en graviditetsrate på under 1 %) mens de bruker Rydapt og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling med Rydapt.



## Graviditet

Midostaurin kan forårsake fosterskade dersom det blir gitt til en gravid kvinne. Det finnes ingen adekvate og velkontrollerte studier med gravide kvinner. Reproduksjonsstudier hos rotter og kaniner viste at midostaurin induserer fostertoksisitet (se pkt. 5.3). Rydapt er ikke anbefalt under graviditet eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner skal informeres om den potensielle risikoen for fosteret.

## Amming

Det er ikke kjent hvorvidt midostaurin eller de aktive metabolittene utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra dyrestudier har vist at midostaurin og de aktive metabolittene utskilles i melken hos diegivende rotter. Amming skal unngås under behandling med Rydapt og i minst 4 måneder etter avsluttet behandling.

## Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av Rydapt på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier med midostaurin har vist nedsatt fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Rydapt har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om tilfeller av svimmelhet og vertigo hos pasienter som bruker Rydapt, og dette bør tas i betraktning når en pasients evne til å kjøre bil eller bruke maskiner skal vurderes.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

##### AML

Sikkerhetsevalueringen av Rydapt (50 mg to ganger daglig) hos pasienter med nylig diagnostisert FLT3-mutert AML er basert på en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie med 717 pasienter. Total median eksponeringsvarighet var 42 dager (fra 2 til 576 dager) for pasienter i gruppen med Rydapt pluss standard kjemoterapi, kontra 34 dager (fra 1 til 465 dager) for pasienter i gruppen med placebo pluss standard kjemoterapi. For de 205 pasientene (120 i Rydapt-gruppen og 85 i placebogruppen) som var med i vedlikeholdsfasen, var median eksponeringsvarighet under vedlikeholdsfasen 11 måneder for begge gruppene (fra 16 til 520 dager for pasienter i gruppen som fikk Rydapt og fra 22 til 381 dager for pasienter i placebogruppen).

De hyppigst forekommende bivirkningene i gruppen som fikk Rydapt, var febril nøytropeni (83,4 %), kvalme (83,4 %), eksfoliativ dermatitt (61,6 %), oppkast (60,7 %), hodepine (45,9 %), petekkier (35,8 %) og pyreksi (34,5 %). De hyppigst forekommende bivirkningene av grad 3/4 var febril nøytropeni (83,5 %), lymfopeni (20,0 %), utstysrelatert infeksjon (15,7 %), eksfoliativ dermatitt (13,6 %), hyperglykemi (7,0 %) og kvalme (5,8 %). De hyppigste laboratorieavvikene var redusert hemoglobin (97,3 %), redusert ANC (86,7 %), økt ALAT (84,2 %), økt ASAT (73,9 %) og hypokalemi (61,7 %). De hyppigste grad 3/4-laboratorieavvikene var redusert ANC (85,8 %), redusert hemoglobin (78,5 %), økt ALAT (19,4 %) og hypokalemi (13,9 %).

Alvorlige bivirkninger forekom med tilsvarende hyppighet hos pasientene i gruppen som fikk Rydapt, sammenlignet med placebogruppen. De hyppigst forekommende bivirkningene i begge gruppene var febril nøytropeni (16 %).

Seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 3,1 % av pasientene i Rydapt-gruppen mot 1,3 % i placebogruppen. Den hyppigst forekommende bivirkningen av grad 3/4 som førte til seponering i Rydapt-gruppen var eksfoliativ dermatitt (1,2 %).

### *Sikkerhetsprofil i vedlikeholdsfasen*

Tabell 3 viser forekomsten av bivirkninger gjennom hele studiens varighet. Når vedlikeholdsfasen (monoterapi med Rydapt eller placebo) ble vurdert separat, ble det observert en forskjell i bivirkningenes type og alvorlighetsgrad. Den totale forekomst av bivirkninger under vedlikeholdsfasen var generelt lavere enn under induksjons- og konsolideringsfasen. Forekomsten av bivirkninger var imidlertid høyere i Rydapt-armen enn i placeboarmen i vedlikeholdsfasen. Bivirkninger som forekom hyppigere i gruppen som fikk midostaurin versus placebo under vedlikeholdsfasen inkluderte: kvalme (46,4 % versus 17,9 %), hyperglykemi (20,2 % versus 12,5 %), oppkast (19 % versus 5,4 %) og QT-forlengelse (11,9 % versus 5,4 %).

De fleste av de hematologiske avvikene ble rapportert i induksjons- og konsolideringsfasen, når pasientene fikk Rydapt eller placebo i kombinasjon med kjemoterapi. De hyppigst forekommende hematologiske avvik av grad 3/4 som ble rapportert hos pasienter under vedlikeholdsfasen med Rydapt, var reduksjon av ANC (20,8 % mot 18,8 %) og leukopeni (7,5 % mot 5,9 %).

Bivirkningene som ble rapportert under vedlikeholdsfasen førte til seponering for 1,2 % av pasientene i Rydapt-gruppen og ingen i placebogruppen.

### ASM, SM-AHN og MCL

Sikkerheten av Rydapt (100 mg to ganger daglig) som monoterapi hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL ble evaluert hos 142 pasienter i to enkeltarmede, åpne multisenterstudier. Median eksponeringsvarighet for Rydapt var 11,4 måneder (fra 0 til 81 måneder).

De hyppigste bivirkningene var kvalme (82 %), oppkast (68 %), diaré (51 %), perifert ødem (35 %) og fatigue (31 %). De hyppigst forekommende bivirkningene av grad 3/4 var fatigue (8,5 %), sepsis (7,7 %), lungebetennelse (7 %), febril nøytropeni (7 %) og diaré (6,3 %). De hyppigst forekommende ikke-hematologiske avvikene på laboratorieprøver var hyperglykemi (93,7 %), økt totalbilirubin (40,1 %), økt lipase (39,4 %), økt aspartataminotransferase (ASAT) (33,8 %) og økt alaninaminotransferase (ALAT) (33,1 %), mens de hyppigst forekommende hematologiske avvikene på laboratorieprøver var reduksjon av absolutt lymfocytall (73,2 %) og reduksjon av ANC (58,5 %). De hyppigst forekommende laboratorieavvikene av grad 3/4 var reduksjon av absolutt lymfocytall (45,8 %), reduksjon av ANC (26,8 %), hyperglykemi (19 %) og økt lipase (17,6 %).

Doseendring (pause eller justering) på grunn av bivirkninger forekom hos 31 % av pasientene. De hyppigst forekommende bivirkningene som førte til dosejustering (forekomst  $\geq 5$  %), var kvalme og oppkast.

Bivirkninger som førte til seponering av behandlingen forekom hos 9,2 % av pasientene. De hyppigst forekommende (forekomst  $\geq 1$  %) var febril nøytropeni, kvalme, oppkast og pleuraeffusjon.

### Bivirkningstabell

Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklassesystem. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter frekvens, med de hyppigste bivirkningene først, ved bruk av følgende inndeling (CIOMS III): svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ); svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter synkende alvorlighetsgrad.

AML

Tabell 3 viser frekvenskategorier for bivirkninger som ble rapportert i fase III-studien av pasienter med nylig diagnostisert FLT3-mutert AML samt etter markedsføring.

**Tabell 3 Bivirkninger observert ved AML**

Bivirkninger	Alle grader	Grad 3/4	Frekvenskategori
	Rydapt + kjemo n = 229 <sup>1</sup> %	Rydapt + kjemo n = 345 <sup>1</sup> %	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>			
Utstysrelatert infeksjon	24	15,7	Svært vanlige
Infeksjon i øvre luftveier	5,2	0,6	Vanlige
Nøytropen sepsis	0,9	3,5	Mindre vanlige
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
Febril nøytropeni	83,4	83,5	Svært vanlige
Petekkier	35,8	1,2	Svært vanlige
Lymfopeni	16,6	20	Svært vanlige
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			
Hypersensitivitet	15,7	0,6	Svært vanlige
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>			
Hyperurikemi	8,3	0,6	Vanlige
<b>Psykiatriske lidelser</b>			
Insomni	12,2	0	Svært vanlige
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Hodepine	45,9	2,6	Svært vanlige
Synkope	5,2	4,6	Vanlige
Tremor	3,9	0	Vanlige
<b>Øyesykdommer</b>			
Øyelokksødem	3,1	0	Vanlige
<b>Hjertesykdommer</b>			
Hypotensjon	14,4	5,5	Svært vanlige
Sinustakykardi	9,6	1,2	Vanlige
Hypertensjon	7,9	2,3	Vanlige
Perikardeffusjon	3,5	0,6	Vanlige
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
Neseblødning	27,5	2,6	Svært vanlige
Laryngeale smerter	11,8	0,6	Svært vanlige
Interstitiell lungesykdom/pneumonitt <sup>2</sup>	11,4	4,9	Svært vanlige
Dyspné	10,9	5,5	Svært vanlige
Pleuraeffusjon	5,7	0,9	Vanlige
Nasofaryngitt	8,7	0	Vanlige
Akutt åndenødssyndrom	2,2	2,3	Vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Kvalme	83,4	5,8	Svært vanlige
Oppkast	60,7	2,9	Svært vanlige
Stomatitt	21,8	3,5	Svært vanlige
Smerter i øvre abdomen	16,6	0	Svært vanlige
Hemorroider	15,3	1,4	Svært vanlige
Anorektalt ubehag	7	0,9	Vanlige
Abdominalt ubehag	3,5	0	Vanlige

<b>Hud- og underhudssykdommer</b>			
Eksfoliativ dermatitt	61,6	13,6	Svært vanlige
Hyperhidrose	14,4	0	Svært vanlige
Tørr hud	7	0	Vanlige
Keratitt	6,6	0,3	Vanlige
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>			
Ryggsmerter	21,8	1,4	Svært vanlige
Artralgi	14	0,3	Svært vanlige
Skjelettsmerter	9,6	1,4	Vanlige
Smerter i ekstremitetene	9,6	1,4	Vanlige
Nakkesmerter	7,9	0,6	Vanlige
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Feber	34,5	3,2	Svært vanlige
Kateterrelatert trombose	3,5	2	Vanlige
<b>Undersøkelser</b>			
Redusert hemoglobin*	97,3	78,5	Svært vanlige
Redusert ANC*	86,7	85,8	Svært vanlige
Økt ALAT*	84,2	19,4	Svært vanlige
Økt ASAT*	73,9	6,4	Svært vanlige
Hypokalemi*	61,7	13,9	Svært vanlige
Hyperglykemi	20,1	7	Svært vanlige
Hypernatremi*	20	1,2	Svært vanlige
Forlenget QT på elektrokardiogram <sup>3</sup>	19,7	5,8	Svært vanlige
Forlenget aktivert partiell tromboplastintid	12,7	2,6	Svært vanlige
Hyperkalsemi*	6,7	0,6	Vanlige
Vektøkning	6,6	0,6	Vanlige
<p><sup>1</sup>For studiesteder i Nord-Amerika ble alle grader samlet inn for 13 forhåndsdefinerte bivirkninger. For alle andre bivirkninger, ble bare grad 3 og 4 samlet. Alle grader av bivirkninger er derfor oppsummert kun for studiesteder utenom Nord-Amerika, mens grad 3 og 4 er oppsummert for pasienter ved alle studiesteder.</p> <p><sup>2</sup>Denne bivirkningen ble inkludert etter å ha blitt identifisert etter markedsføring. Interstitiell lungesykdom kommer av erfaring med Rydapt etter markedsføring via spontane kasusrapporter og tilfeller fra litteraturen. Det ble ikke rapportert noen tilfeller av interstitiell lungesykdom i fase III-studien.</p> <p><sup>3</sup>Denne bivirkningen ble inkludert etter å ha blitt identifisert etter markedsføring.</p> <p>* Hyppighet er basert på laboratorieverdier.</p>			

ASM, SM-AHN og MCL

Tabell 4 viser frekvenskategorier for bivirkninger basert på sammenslåtte data fra to studier av pasienter med ASM, SM og MCL.

**Tabell 4 Bivirkninger observert ved ASM, SM-AHN og MCL**

Bivirkninger	Rydapt (100 mg to ganger daglig) N = 142		Frekvenskategori
	Alle grader %	Grad 3/4 %	
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>			
Urinveisinfeksjon	13	2,8	Svært vanlige
Infeksjon i øvre luftveier	11	1,4	Svært vanlige
Pneumoni	8,5	7,0	Vanlige
Sepsis	7,7	7,7	Vanlige
Bronkitt	5,6	0	Vanlige
Oral herpes	4,9	0	Vanlige
Cystitt	4,2	0	Vanlige
Sinusitt	4,2	0,7	Vanlige
Erysipel	3,5	1,4	Vanlige
Herpes zoster	3,5	0,7	Vanlige
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>			
Febril nøytropeni	7,7	7,0	Vanlige
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>			
Hypersensitivitet	2,1	0	Vanlige
Anafylaktisk sjokk	0,7	0,7	Mindre vanlige
<b>Nevrologiske sykdommer</b>			
Hodepine	26	1,4	Svært vanlige
Svimmelhet	13	0	Svært vanlige
Oppmerksomhetsforstyrrelse	7	0	Vanlige
Tremor	6,3	0	Vanlige
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>			
Vertigo	4,9	0	Vanlige
<b>Karsykdommer</b>			
Hypotensjon	9,2	2,1	Vanlige
Hematom	6,3	0,7	Vanlige
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>			
Dyspné	18	5,6	Svært vanlige
Hoste	16	0,7	Svært vanlige
Pleuraeffusjon	13	4,2	Svært vanlige
Neseblødning	12	2,8	Svært vanlige
Orofaryngeale smerter	4,2	0	Vanlige
Interstitiell lungesykdom/pneumonitt <sup>1</sup>	2,1	0	Vanlige
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>			
Kvalme	82	5,6	Svært vanlige
Oppkast	68	5,6	Svært vanlige
Diaré	51	6,3	Svært vanlige
Forstoppelse	29	0,7	Svært vanlige
Dyspepsi	5,6	0	Vanlige
Gastrointestinal blødning	4,2	3,5	Vanlige

<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>			
Perifert ødem	35	3,5	Svært vanlige
Fatigue	31	8,5	Svært vanlige
Feber	27	4,2	Svært vanlige
Asteni	4,9	0,7	Vanlige
Frysninger	4,9	0	Vanlige
Ødem	4,2	0,7	Vanlige
<b>Undersøkelser</b>			
Hyperglykemi (ikke fastende)*	93,7	19,0	Svært vanlige
Redusert absolutt lymfocytall*	73,2	45,8	Svært vanlige
Redusert ANC*	58,5	26,8	Svært vanlige
Økt totalbilirubin*	40,1	4,9	Svært vanlige
Økt lipase*	39,4	17,6	Svært vanlige
Økt ASAT*	33,8	2,8	Svært vanlige
Økt ALAT*	33,1	3,5	Svært vanlige
Økt amylase*	20,4	7,0	Svært vanlige
Forlenget QT på elektrokardiogram <sup>1</sup>	10,6	0,7	Svært vanlige
Vektøkning	5,6	2,8	Vanlige
<b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer</b>			
Bloduttredelse	6,3	0	Vanlige
Fall	4,2	0,7	Vanlige
*Hyppighet er basert på laboratorieverdier.			
<sup>1</sup> Disse bivirkningene ble inkludert etter å ha blitt identifisert etter markedsføring			

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### Gastrointestinale sykdommer

Kvalme, oppkast og diaré ble observert hos pasienter med AML, ASM, SM-AHN og MCL. Hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL førte disse bivirkningene til dosejustering eller avbrudd i behandlingen hos 26 % og til seponering hos 4,2 % av pasientene. De fleste av bivirkningene forekom i løpet av de første 6 månedene av behandlingen og ble håndtert med lindrende forebyggende legemidler.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Rapportert erfaring med overdosering hos mennesker er svært begrenset. Enkeltdoser på opptil 600 mg har vært gitt med akseptabel akutt tolerabilitet. Observerte bivirkninger var diaré, magesmerter og oppkast.

Det finnes intet spesifikt antidot for midostaurin. Ved en overdose skal pasienten følges nøye opp med tanke på tegn og symptomer på bivirkninger, og egnet symptomatisk og støttende behandling skal igangsettes.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01EX10

#### Virkningsmekanisme

Midostaurin hemmer flere tyrosinkinasereseptorer, inkludert FLT3- og KIT-kinase. Midostaurin hemmer FLT3-reseptorsignalering og induserer cellesyklusarrest og apoptose hos leukemiske celler som uttrykker FLT3 ITD- eller TKD-muterte reseptorer eller overuttrykker FLT3 villtypereseptorer. *In vitro*-data tyder på at midostaurin hemmer D816V-muterte KIT-reseptorer ved et eksponeringsnivå som oppnås hos pasienter (gjennomsnittlig oppnådd eksponering høyere enn  $IC_{50}$ ). *In vitro*-data tyder på at KIT villtypereseptorer hemmes i mye mindre grad ved disse konsentrasjonene (gjennomsnittlig oppnådd eksponering lavere enn  $IC_{50}$ ). Midostaurin virker inn på avvikende KIT D816V-mediert signalisering og hemmer mastcelle-proliferasjon, -overlevelse og frigjørelse av histamin.

I tillegg hemmer midostaurin flere andre tyrosinkinasereseptorer som PDGFR (platederivert vekstfaktorreseptor) og VEGFR2 (vaskulær endotel vekstfaktorreseptor 2) samt medlemmer av serin/treoninkinasefamilien PKC (proteinkinase C). Midostaurin bindes til det katalytiske domenet på disse kinasene og hemmer den mitogene signaleringen fra de respektive vekstfaktorene i cellene, noe som fører til veksthemming.

I kombinasjon med kjemoterapeutiske midler (cytarabin, doksorubicin, idarubicin og daunorubicin) førte midostaurin til synergistisk veksthemming av FLT3-ITD-uttrykkende AML-cellelinjer.

#### Farmakodynamiske effekter

To hovedmetabolitter er identifisert i murine modeller og hos mennesker f.eks. CGP62221 og CGP52421. I proliferasjonsanalyser av FLT3-ITD-uttrykkende celler var CGP62221 like potent som modersubstansen, mens CGP52421 var omtrent 10 ganger mindre potent.

#### Kardial elektrofysiologi

En dedikert QT-studie med 192 friske personer som fikk en dose på 75 mg to ganger daglig viste ingen klinisk signifikant QT-forlengelse med midostaurin og CGP62221. Studievarigheten var imidlertid ikke lang nok til å kunne estimere den QTc-forlengende effekten av den langtidsvirkende metabolitten CGP52421. Endring fra baseline i QTcF i forhold til konsentrasjonen av midostaurin og begge metabolitter ble derfor undersøkt ytterligere i en fase II-studie med 116 pasienter med ASM, SM-AHN eller MCL. Ved median høyeste  $C_{min}$ -konsentrasjon oppnådd med en dose på 100 mg to ganger daglig viste verken midostaurin, CGP62221 eller CGP52421 potensiale til å forårsake klinisk signifikant QTcF-forlengelse, siden de øvre grensene for anslått endring ved dette konsentrasjonsnivået var mindre enn 10 msek (henholdsvis 5,8, 2,4 og 4,0 msek). Blant pasientene med ASM, SM-AHN eller MCL, hadde 25,4 % av pasientene minst én EKG-måling med QTcF på mer enn 450 ms, og 4,7 % hadde en måling på mer enn 480 ms.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### AML

Effekt og sikkerhet av midostaurin i kombinasjon med standard kjemoterapi versus placebo pluss standard kjemoterapi, og som monoterapi ved vedlikeholdsbehandling, ble undersøkt hos 717 pasienter (alder 18 til 60 år) i en randomisert, dobbeltblind fase III-studie. Pasienter med nylig diagnostisert FLT3-mutert AML, bestemt ved en klinisk studieanalyse, ble randomisert (1:1) til midostaurin 50 mg to ganger daglig (n = 360) eller placebo (n = 357) sekvensielt i kombinasjon med standard induksjonsbehandling med daunorubicin (60 mg/m<sup>2</sup> daglig på dag 1-3 / cytarabin (200 mg/m<sup>2</sup> daglig på dag 1-7) og konsolideringsbehandling med høydosert cytarabin (3 g/m<sup>2</sup> hver 12. time på dag 1, 3, 5), fulgt av kontinuerlig behandling med midostaurin eller placebo i henhold til initiell randomisering i opptil 12 ytterligere sykluser (28 dager/syklus). Studien omfattet pasienter med forskjellige AML-relaterte cytogene avvik, men pasienter med akutt promyelocytisk leukemi (M3) eller behandlingsrelatert AML ble ekskludert. Pasientene ble stratifisert etter FLT3-mutasjonsstatus: TKD, ITD med allel-forhold < 0,7 og ITD med allel-forhold ≥ 0,7.

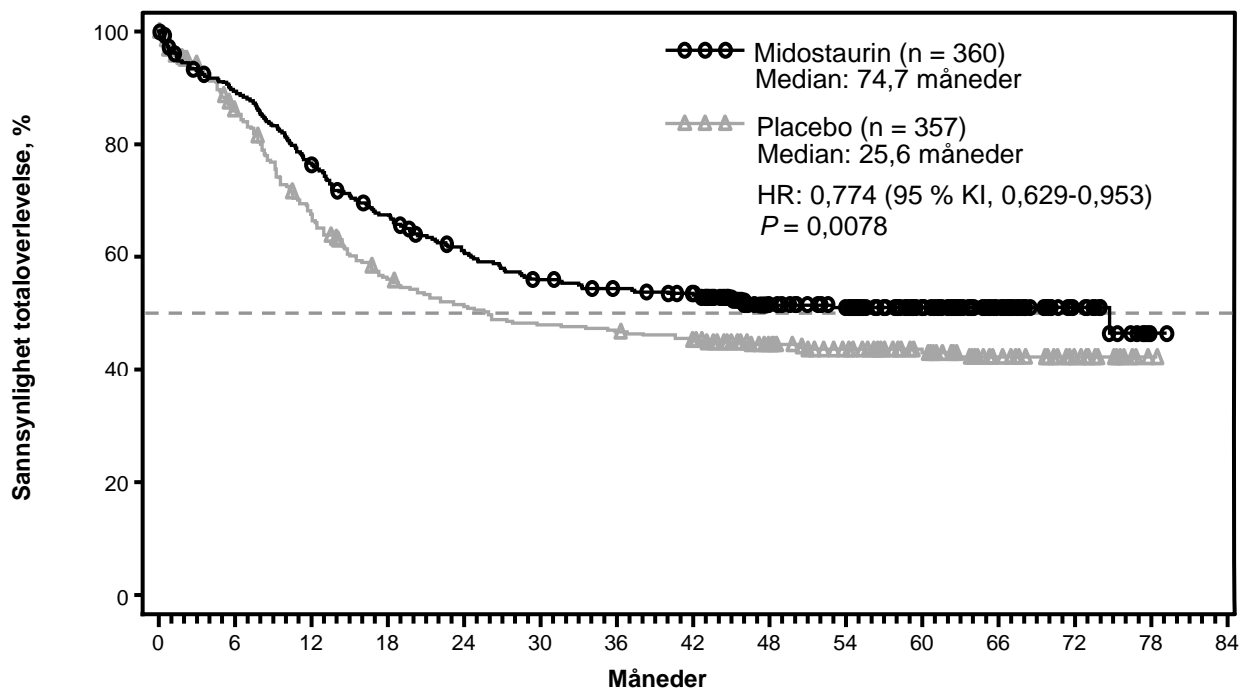
De to behandlingsgruppene var balansert med hensyn til baseline demografi for sykdomskarakteristikk. Median alder til pasientene var 47 år (variasjon: 18 til 60 år), flesteparten av pasientene hadde en ECOG funksjonsstatus på 0 eller 1 (88,3 %), og de fleste pasientene hadde *de novo* AML (95 %). Av pasientene som oppga informasjon om etnisitet, var 88,1 % kaukasiere. Flesteparten av pasientene (77,4 %) hadde FLT3-ITD-mutasjoner, de fleste av dem med en lav allel-ratio (< 0,7), og 22,6 % av pasientene hadde FLT3-TKD-mutasjoner. Førtiåtte prosent (48 %) var menn i midostaurin-armen og 41 % i placeboarmen.

Pasienter som fortsatte til hematopoietisk stamcelletransplantasjon (SCT) sluttet med studiebehandlingen før oppstart av kondisjonering før SCT. Totalraten for SCT var 59,4 % (214/360) av pasientene i gruppen på midostaurin pluss standard kjemoterapi versus 55,2 % (197/357) i gruppen på placebo pluss standard kjemoterapi. Alle pasienter ble fulgt opp med tanke på overlevelse.

Det primære endepunktet for studien var totaloverlevelse (OS, overall survival), målt fra randomiseringsdato til død uansett årsak. Primæranalysen ble utført etter minimum oppfølging på omtrent 3,5 år etter randomisering av siste pasient. Studien viste en statistisk signifikant forbedring av OS med 23 % redusert risiko for død med midostaurin pluss standard kjemoterapi i forhold til placebo pluss standard kjemoterapi (se tabell 6 og figur 1).



**Figur 1** Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse, ikke sensurert for SCT



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

Det viktigste sekundære endepunktet var hendelsesfri overlevelse (event-free survival, EFS; en EFS-hendelse er definert som uteblivelse av komplett remisjon (complete remission, CR) i løpet av 60 dager etter påbegynt behandling, eller tilbakefall eller død uansett årsak). EFS viste en statistisk signifikant forbedring med midostaurin pluss standard kjemoterapi i forhold til placebo pluss standard kjemoterapi (HR: 0,78 [95 % KI, 0,66 til 0,93] p = 0,0024), og en median EFS på henholdsvis 8,2 måneder og 3,0 måneder; se tabell 5.

**Tabell 5 Effekt av midostaurin ved AML**

Effektparameter	Midostaurin n = 360	Placebo n = 357	HR* (95 % KI)	P-verdi <sup>‡</sup>
<b>Totaloverlevelse (OS)<sup>1</sup></b>				
Median OS i måneder (95 % KI)	74,7 (31,5, IE)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	0,0078
Kaplan-Meier-estimerer ved 5 år (95 % KI)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
<b>Hendelsesfri overlevelse (EFS)<sup>2</sup></b>				
Median EFS i måneder, utifra CRs i innen 60 dager etter behandlingsstart (95 % KI)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
Median EFS i måneder, utifra CRs når som helst under induksjonsbehandlingen (95 % KI)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
<b>Sykdomsfri overlevelse (DFS)</b>				
Median DFS i måneder (95 % KI)	26,7 (19,4, NE)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
<b>Komplett remisjon (CR)</b>				
innen 60 dager etter behandlingsstart (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	IE	0,073 <sup>§</sup>
når som helst under induksjonsbehandlingen (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	IE	0,027 <sup>§</sup>
<b>Kumulativ insidens for tilbakefall (CIR)</b>				
Median (95 % KI)	IE (25,7, IE)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023

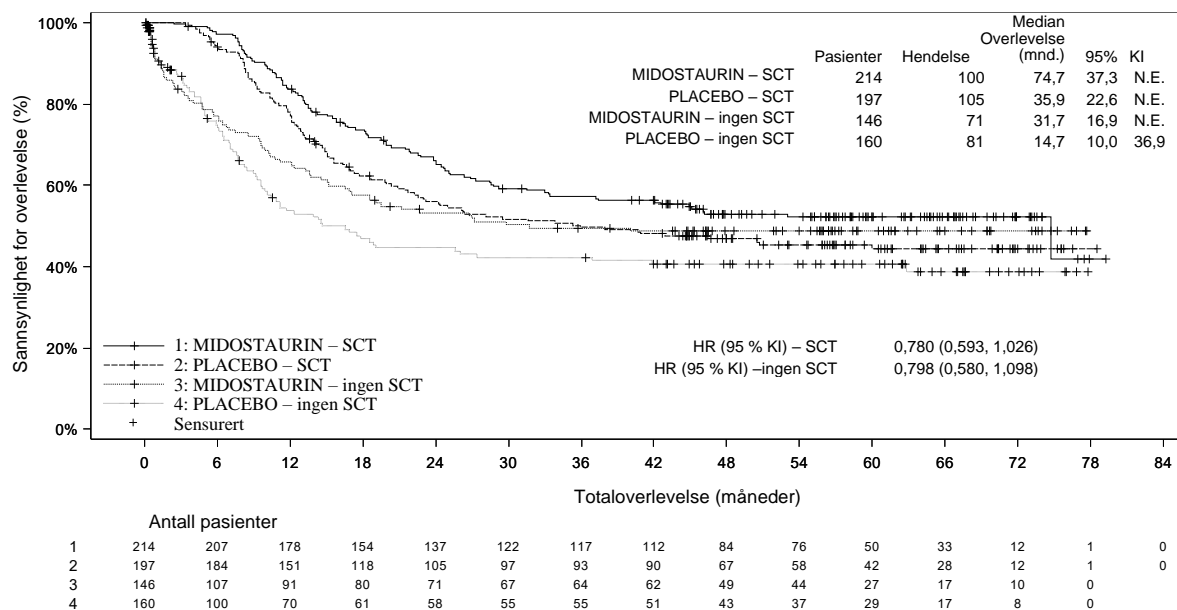
<sup>1</sup>Primært endepunkt; <sup>2</sup>Viktigste sekundære endepunkt; IE: Ikke estimert  
\*Hasard ratio (HR) ble beregnet med en Cox' regresjonsmodell stratifisert for randomiseringens FLT3-mutasjonsfaktor.  
<sup>‡</sup>1-sidig p-verdi ble beregnet med log-rank-test stratifisert for randomiseringens FLT3-mutasjonsfaktor.  
<sup>§</sup>Ikke signifikant

Det var en tendens i favør av midostaurin med tanke på CR-rate ved dag 60 for midostaurin-gruppen (58,9 % mot 53,5 %; p = 0,073) som fortsatte når man tar i betraktning alle tilfeller av komplett remisjon under induksjonsbehandlingen (65,0 % mot 58,0 %; p = 0,027). Av pasientene som oppnådde komplett remisjon under induksjonsbehandlingen var kumulativ insidens for tilbakefall (CIR, cumulative incidence of relapse) ved 12 måneder 26 % i midostaurin-gruppen mot 41 % i placebogruppen.

Sensitivitetsanalyser av både OS og EFS ved sensurering på tidspunktet for SCT støttet også den kliniske nytten av midostaurin pluss standard kjemoterapi sammenlignet med placebo.

Resultater for OS etter SCT-status er vist i figur 2. For EFS, tatt i betraktning komplett remisjon innen 60 dager etter behandlingsstart, var HR 0,602 (95 % KI: 0,372, 0,974) for pasienter med SCT og 0,827 (95 % KI: 0,689, 0,993) for pasienter uten SCT, i favør av midostaurin.

**Figur 2 Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse etter SCT-status ved AML**



I en undergruppeanalyse ble det ikke observert noen tilsynelatende OS-fordel for kvinner. Det ble imidlertid observert en behandlingsfordel for kvinner for alle sekundære endepunkter (se tabell 6).

**Tabell 6 Oversikt over OS, EFS, CR, DFS and CIR etter kjønn for AML**

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

\*Odds ratio beregnet som (ingen komplett remisjon ved behandling / komplett remisjon ved behandling) / (ingen komplett remisjon ved placebo / komplett remisjon ved placebo)  
HR = Hasard ratio, OR = odds ratio

Effekt og sikkerhet hos pasienter i alderen > 60-70 år ble evaluert som en del av en enkeltarmet, utprøverinitiert fase II-studie av midostaurin i kombinasjon med intensiv induksjon, konsolidering inkludert allogent SCT og vedlikeholdsbehandling hos pasienter med ett legemiddel ved FLT3-ITD-mutert AML. Basert på sluttanalysen, var EFS-raten ved 2 år (primært endepunkt) 34 % (95 % KI: 27, 44) og median OS var 22,7 måneder hos pasienter eldre enn 60 år (128 av 440 pasienter).

### ASM, SM-AHN og MCL

Effekten av midostaurin hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL, samlet kalt fremskreden systemisk mastocytose (SM), ble evaluert i to åpne, enkeltarmede multisenterstudier (totalt 142 pasienter).

Hovedstudien var en enkeltarmet, multisenter, fase II-studie med 116 pasienter med fremskreden SM (studie CPKC412D2201). Midostaurin ble administrert peroralt i en dose på 100 mg to ganger daglig inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Av de 116 inkluderte pasientene ble 89 vurdert som egnet for responsvurdering, og de utgjorde primæreffektpopulasjonen. Av disse hadde 73 pasienter ASM (57 med AHN) og 16 pasienter hadde MCL (6 med AHN). Median alder i primæreffektpopulasjonen var 64 år, og omtrent halvparten av pasientene var  $\geq 65$  år. Omtrent 1/3 (36 %) hadde tidligere fått antineoplastisk behandling mot ASM, SM-AHN og MCL. Ved baseline hadde 65 % av pasientene i primæreffekt-populasjonen  $> 1$  målbart C-funn (trombocytopeni, hypoalbuminemi, anemi, høyt totalbilirubin, transfusjonsavhengig anemi, vekttap, nøyttropeni, høye ALAT- eller ASAT-verdier). KIT D816V-mutasjonen ble påvist hos 82 % av pasientene.

Det primære endepunktet var total responsrate (ORR). Responsrate ble vurdert på bakgrunn av modifiserte Valent og Cheson-kriterier, og respons ble vurdert av en studiekontrollkomité. Sekundære endepunkter omfattet responsvarighet, tid til respons, samt totaloverlevelse. Respons på midostaurin er vist i tabell 7. Aktivitet ble observert uavhengig av antall tidligere behandlinger og om en AHN forelå eller ikke. Bekreftede responser ble observert både hos pasienter som var positive for KIT D816V-mutasjon (ORR = 63 %) og hos pasienter med KIT D816V villtype eller ukjent mutasjonsstatus (ORR = 43,8 %). Median overlevelse var imidlertid lengre for KIT D816V-positive pasienter, 33,9 måneder (95 % KI: 20,7, 42), enn for KIT D816V villtype eller pasienter med ukjent mutasjonsstatus, 10 måneder (95 % KI: 6,9, 17,4). Førtiseks prosent (46 %) av pasientene hadde en reduksjon av benmargsinfiltrasjon på mer enn 50 %, og 58 % hadde en reduksjon i serumnivået av tryptase på mer enn 50 %. Miltvolumet ble redusert med  $\geq 10$  % hos 68,9 % av pasientene, med minst én vurdering etter baseline (26,7 % av pasientene hadde en reduksjon på  $\geq 35$  %, som korrelerer med 50 % reduksjon målt ved palpasjon).

Median tid til respons var 0,3 måneder (fra 0,1 til 3,7 måneder). Median oppfølgingsvarighet var 43 måneder.

**Tabell 7 Effekt av midostaurin ved ASM, SM-AHN og MCL: primæreffekt-populasjon**

	<b>Alle N = 89</b>	<b>ASM N = 16</b>	<b>SM-AHN N = 57</b>	<b>MCL N = 16</b>
<b>Primært endepunkt</b>				
Total respons, n (%) (95 % KI)	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)
”Major response”, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
”Partial response”, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabil sykdom, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Sykdomsprogresjon, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
<b>Sekundære endepunkter</b>				
Median responsvarighet, måneder (95 % KI)	18,6 (9,9, 34,7)	36,8 (5,5, IE)	10,7 (7,4, 22,8)	NR (3,6, IE)
Median totaloverlevelse, måneder (95 % KI)	26,8 (17,4, 34,7)	51,1 (28,7, IE)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, IE)
Kaplan-Meier-estimer etter 5 år (95 % KI)	26,1 (14,6, 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3, 56,8)
IE: Ikke estimert, IO: Ikke oppnådd				
Pasienter som fikk antineoplastisk behandling utenom studien ble vurdert til å ha progrediert ved tidspunktet de mottok den nye behandlingen.				

Selv om studien var designet for å vurderes med modifiserte Valent og Cheson-kriterier, som en *post-hoc* eksplorativ analyse, ble effekten også vurdert etter konsensuskriteriene ifølge ”2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis” (IWG-MRT-ECNM). Responsen til Rydapt ble bestemt ved å bruke en dataalgoritme uten adjudikering. Av 116 pasienter, hadde 113 et C-funn som definert i IWG-responskriteriene (ascites ble ekskludert som C-funn). Alle responser ble vurdert, med krav om bekreftelse etter 12 uker (se tabell 8).

**Tabell 8 Effekt av midostaurin ved ASM, SM-AHN og MCL etter IWG-MRT-ECNM konsensuskriterier ved bruk av en logaritmisk tilnærming**

	Alle vurderte pasienter	ASM	SM-AHN	MCL	Ukjent subtype
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Total responsrate, n (%) (95 % KI)	32 (28,3) (20,2, 37,6)	9 (60,0) (32,3, 83,7)	15 (20,8) (12,2, 32,0)	7 (33,3) (14,6, 57,0)	1 (20,0) (0,5, 71,6)
Beste totalrespons, n (%)					
Komplett remisjon (CR)	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Delvis remisjon (PR)	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinisk bedring	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Varighet av respons*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
median (95 % KI)	IE (27,0, IE)	36,8 (10,3, 36,8)	IE (17,3, IE)	IE (4,1, IE)	IE
Totaloverlevelse					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
median (95 % KI)	29,9 (20,3, 42,0)	51,1 (34,7, IE)	22,1 (16,8, 32,2)	22,6 (8,3, IE)	IE

\*Bekreftelsesperiode for responser: 12 uker

Analysen ekskluderer ascites som C-funn.

Pasienter som fikk antineoplastisk behandling utenom studien vurdert til å ha progrediert ved tidspunktet de startet ny behandling.

Den støttende studien var en enkeltarmet, åpen, multisenter fase II-studie med 26 pasienter med ASM, SM-AHN og MCL (CPKC412A2213). Midostaurin ble administrert peroralt i en dose på 100 mg to ganger daglig i sykluser på 28 dager. Uteblivelse av "major response" (MR) eller "partial response" (PR) på slutten av andre syklus krevde seponering av studiebehandlingen. Tyve (76,9 %) pasienter hadde ASM (17 [85 %] med AHN) og 6 pasienter (23,1 %) hadde MCL (2 [33,3 %] med AHN). Median alder var 64,5 år, og halvparten av pasientene var  $\geq 65$  år). Ved baseline hadde 88,5 %  $> 1$  C-funn og 69,2 % hadde gjennomgått minst ett tidligere antineoplastisk regime.

Det primære endepunktet var ORR evaluert med Valent-kriterier under de to første syklusene av behandlingen. Nitten pasienter (73,1 %; 95 % KI = [52,2, 88,4]) oppnådde respons under de to første syklusene av behandlingen (13 MR; 6 PR). Median oppfølgingsvarighet var 73 måneder, og median responsvarighet er ikke nådd. Median totaloverlevelse var 40,0 måneder (pasientene ble fulgt opp med tanke på overlevelse i bare ett år etter seponert behandling).

### Pediatrik populasjon

Midostaurin ble undersøkt i en fase II-studie i kombinasjon med kjemoterapi hos nylig diagnostiserte pediatriske pasienter med AML med FLT3-mutasjon. Blant de tre pasientene med AML med FLT3-mutasjon som var inkludert i studien, opplevde to pasienter (10 og 14 år gamle) dosebegrensende toksisiteter (DLT) etter den andre induksjonssyklusen med midostaurin (med dosen 30 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig) i kombinasjon med kjemoterapi (som inneholdt cytarabin 2 g/m<sup>2</sup>/dag på dag 1-5, fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup>/dag på dag 1-5 og idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup>/dag på dag 2, 4 og 6). Varigheten av hematologiske bivirkninger var markant forlenget hos begge pasientene (dvs. forlenget grad 4 trombocytopeni som varte i 44 dager hos den første pasienten og 51 dager hos den andre pasienten, og grad 4 nøytropeni som varte i 46 dager hos den andre pasienten). I den første induksjonssyklusen fikk begge pasientene midostaurin i kombinasjon med cytarabin, etoposid og idarubicin.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rydapt i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved malign mastocytose og mastocytose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rydapt i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved akutt myelogen leukemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Midostaurin er et legemiddel med god absorpsjon og lav løselighet. To av metabolittene har vist seg å være farmakologisk aktive (CGP52421 og CGP62221). Etter flere doser var farmakokinetikken til midostaurin og CGP62221 tidsavhengig, med en innledende økning observert den første uken, etterfulgt av en reduksjon i konsentrasjon inntil steady-state på dag 28. Konsentrasjoner av CGP52421 synes ikke å avta i like stor grad som konsentrasjoner av midostaurin og CGP62221.

### Absorpsjon

Absolutt biotilgjengelighet av midostaurin etter peroral administrering er ikke kjent.

Hos mennesker var absorpsjonen av midostaurin rask etter peroral administrering,  $t_{max}$  for total radioaktivitet ble observert 1-3 timer etter administrering. Den populasjonsfarmakokinetiske analysen tydet på at absorpsjonen hos pasienter var mindre enn doseproporsjonal ved doser > 50 mg to ganger daglig.

Etter administrering av en enkeltdose på 50 mg midostaurin med mat hos friske personer økte AUC for midostaurin til 20800 ng\*t/ml og  $C_{max}$  ble redusert til 963 ng/ml (se pkt. 4.5). Tilsvarende for CGP52421 and CGP62221, økte AUC til henholdsvis 19000 og 29200 ng\*t/ml og  $C_{max}$  ble redusert til henholdsvis 172 og 455 ng/ml. Tiden til maksimal konsentrasjon var også lengre med et fettrikt måltid.  $t_{max}$  ble forsinket for alle substansene, median  $t_{max}$  for midostaurin var 3 timer, og  $t_{max}$  for CGP52421 og CGP62221 ble forsinket til henholdsvis 6 og 7 timer.

I kliniske studier ble effekt og sikkerhet av Rydapt undersøkt etter administrering med et lett måltid. Etter oral administrering av en enkeltdose på 100 mg midostaurin i forbindelse med mat hos ASM, SM-AHN og MCL-pasienter var  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  og  $t_{max}$  for midostaurin henholdsvis 49600 ng\*t/ml, 2940 ng/ml and 3 timer. For CGP52421 var  $AUC_{0-12h}$  og  $C_{max}$  henholdsvis 2770 ng\*t/ml og 299 ng/ml.  $AUC_{0-12h}$  og  $C_{max}$  for CGP62221 var henholdsvis 8700 ng\*t/ml og 931 ng/ml. Etter flere orale doser på 100 mg midostaurin to ganger daglig var  $C_{min,ss}$  for midostaurin i plasma hos AML-pasienter og hos ASM-, SM-AHN-, MCL-pasienter henholdsvis 919 og 1060 ng/ml. CGP62221  $C_{min,ss}$  hos AML-pasienter og i ASM-, SM-AHN-, MCL-populasjonen var henholdsvis 1610 ng/ml og 2020 ng/ml. CGP52421  $C_{min,ss}$  hos AML-pasienter og i ASM-, SM-AHN-, MCL-populasjonen var henholdsvis 8630 ng/ml og 2860 ng/ml.

### Distribusjon

Midostaurin har en vevsdistribusjon med et geometrisk gjennomsnitt på 95,2 liter ( $V_z/F$ ). Midostaurin og metabolittene blir distribuert hovedsakelig i plasma, og ikke i så stor grad i røde blodceller. *In vitro*-data viste at midostaurin er mer enn 98 % bundet til plasmaproteiner, slik som albumin,  $\alpha$ 1-syre glykoprotein (AGP) og lipoprotein.

### Biotransformasjon

Midostaurin blir metabolisert av CYP3A4, hovedsakelig via oksidative mekanismer. De viktigste plasmakomponentene omfatter midostaurin og to aktive hovedmetabolitter, CGP62221 (via O-demetylering) og CGP52421 (via hydroksylering), som står for henholdsvis  $27,7 \pm 2,7$  % og  $38,0 \pm 6,6$  % av den totale plasmaeksposering ved 96 timer etter en enkeltdose midostaurin på 50 mg.

## Eliminasjon

Median terminal halveringstid for midostaurin, CGP62221 og CGP52421 i plasma er omtrent 20,9, 32,3 og 471 timer. Gjennomsnittlig tilsynelatende plasmaclearance (CL/F) var 2,4–3,1 l/t hos friske personer. Hos pasienter med AML og med ASM, SM-AHN og MCL var populasjonsfarmakokinetiske estimater for clearance av midostaurin ved steady-state henholdsvis 5,9 l/t og 4,4 l/t. Resultater fra "The Human Mass Balance Study" indikerer at feces er viktigste utskillelsesvei (78 % av dosen), og i hovedsak som metabolittene (73 % av dosen) mens uendret midostaurin utgjør 3 % av dosen. Bare 4 % av dosen blir gjenfunnet i urin.

## Linearitet/ikke-linearitet

Generelt viste midostaurin og metabolittene ingen store avvik fra doseproporsjonalitet etter en enkelt dose i området 25 mg til 100 mg. Det var imidlertid en økning som var mindre enn doseproporsjonal, når det gjaldt eksponering etter gjentatte doser innenfor doseområdet 50 mg til 225 mg daglig.

Etter gjentatte perorale doser viste midostaurin tidsavhengig farmakokinetikk med en innledende økning i plasmakonsentrasjonen i løpet av første uke (høyeste  $C_{min}$ ), fulgt av en reduksjon over tid til steady-state etter omtrent 28 dager (2,5 ganger lavere). Den nøyaktige mekanismen bak den fallende konsentrasjonen av midostaurin er usikker, men det skyldes sannsynligvis de autoinduserende egenskapene til midostaurin og dens to aktive metabolitter CGP52421 og CGP62221 på CYP3A4. Farmakokinetikken til CGP62221-metabolitten viste en lignende tendens. CGP52421-konsentrasjonen økte imidlertid opptil 2,5 ganger ved ASM, SM-AHN and MCL og opptil 9 ganger ved AML, sammenlignet med midostaurin etter 1 måneds behandling.

## In vitro evaluering av potensielle legemiddelinteraksjoner

På bakgrunn av *in vitro*-data betraktes midostaurin og de aktive metabolittene, CGP52421 og CGP62221, som hemmere av CYP1A2 og CYP2E1 og induktorer av CYP2B6 (induksjon mediert av CAR) og CYP1A2 (induksjon mediert av Ahr).

*In vitro*-eksperimenter har vist at midostaurin, CGP52421 og CGP62221 potensielt kan hemme BCRP og BSEP. Simuleringer ved bruk av fysiologisk baserte farmakokinetiske (PBPK) modeller anslo at midostaurin gitt i en dose på 50 mg eller 100 mg to ganger daglig ved steady-state sannsynligvis ikke vil forårsake klinisk relevant hemming av OATP1B.

## Spesielle pasientgrupper

### Eldre pasienter

På bakgrunn av populasjonsfarmakokinetiske analyser ble det ikke funnet signifikant effekt av alder på farmakokinetikken til midostaurin og de to aktive metabolittene for pasienter mellom 65 og 85 år. Hos voksne pasienter med ASM, SM-AHN og MCL eller AML er dosejustering av midostaurin ikke nødvendig på bakgrunn av alder.

### Pediatrike pasienter

Rydapt anbefales ikke brukt til barn og ungdom (se pkt. 4.2). Farmakokinetikken til midostaurin hos pediatrike pasienter ble undersøkt i en doseeskaleringsstudie (fase I) med monoterapi til 22 pasienter (12 i alderen 0–2 og 10 i alderen 10–17) med AML eller MLL-rearrangert ALL, ved bruk av en populasjonsfarmakokinetisk tilnærming. Farmakokinetikken til midostaurin var mindre enn doseproporsjonal med dosene på 30 mg/m<sup>2</sup> og 60 mg/m<sup>2</sup> etter enkle og gjentatte doser. På grunn av begrensede farmakokinetiske data for pediatrike pasienter kunne det ikke foretas en sammenligning med farmakokinetikken til midostaurin hos voksne.



### Kjønn

På bakgrunn av populasjonsfarmakokinetiske modellanalyser av effekten av kjønn på clearance av midostaurin og de aktive metabolittene, var det ingen statistisk signifikante funn og de forventede endringer i eksponering (< 20 %) ble ikke betraktet som klinisk relevante. Ingen dosejustering av midostaurin er nødvendig på bakgrunn av kjønn.

### Etnisitet

Det er ingen forskjeller i den farmakokinetiske profilen mellom kaukasiere og svarte. På bakgrunn av en fase I-studie av friske japanske frivillige, tilsvarer den farmakokinetiske profilen til midostaurin og metabolittene (CGP62221 og CGP52421) det som er observert i andre farmakokinetiske studier av kaukasiere og svarte. Ingen dosejustering av midostaurin er nødvendig på bakgrunn av etnisitet.

### Nedsatt leverfunksjon

En dedikert studie av nedsatt leverfunksjon undersøkte den systemiske eksponeringen for midostaurin etter peroral administrering av 50 mg to ganger daglig i 6 dager og en enkeltdose 50 mg på dag 7 hos personer med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A eller B) ved baseline og etter en enkeltdose på 50 mg hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) sammenlignet med kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Maksimal konsentrasjon av midostaurin ble nådd mellom 2 og 3 timer etter administrering etter enkle eller gjentatte doser for alle grupper. På dag 1 var  $AUC_{0-12}$  og  $C_{max}$  henholdsvis 8130 ng\*t/ml og 1206 ng/ml for friske personer.  $AUC_{0-12}$  ble redusert med 39 % og 36 % hos personer med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon. På dag 7 var  $AUC_{C_{trough}}$  (eksponering under kurven av  $C_{trough}$  fra dag 1 til dag 7) 5410 ng\*t/ml hos friske personer og ble redusert med 35 % og 20 % hos personer med henholdsvis lett og moderat nedsatt leverfunksjon.  $AUC_{tau}$  ble redusert med henholdsvis 28 % og 20 % på dag 7.

Personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon hadde lavere geometrisk gjennomsnittlig  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  for midostaurin sammenlignet med kontrollgruppen ( $C_{max}$ : 1360 ng/ml,  $AUC_{inf}$ : 30100 ng.t/ml).  $C_{max}$  og  $AUC_{inf}$  for midostaurin reduserte i gjennomsnitt med henholdsvis 78 % og 59 % hos personer med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Til slutt ble langtidsdata fra pasienter analysert ved bruk av en populasjonsfarmakokinetisk tilnærming. Det ble ikke funnet at nedsatt leverfunksjon hadde noen påvirkning hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon i pasientpopulasjonene med ASM, SM-AHN, MCL eller AML.

Totalt var det ingen økning av eksponering (AUC) for midostaurin i plasma og dens metabolitter (CGP62221 og CGP5242) hos personer med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon ved baseline. Eksponering for midostaurin og dens aktive metabolitt CGP62221 er vesentlig lavere hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon enn hos pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2). Det er imidlertid utilstrekkelige data om effekt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon til å foreslå at en dosejustering er nødvendig.

### Nedsatt nyrefunksjon

Midostaurin elimineres i liten grad via nyrene. Det ble ikke utført dedikerte studier av midostaurin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Populasjonsfarmakokinetiske analyser ble utført ved bruk av data fra kliniske studier med pasienter med AML (n = 180) og ASM, SM-AHN og MCL (n = 141). Av de 321 inkluderte pasientene hadde 177 pasienter eksisterende lett (n = 113), moderat (n = 60) eller alvorlig (n = 4) nedsatt nyrefunksjon ( $15 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$ ). 144 pasienter hadde normal nyrefunksjon (kreatininclearance > 90 ml/min) ved baseline. På bakgrunn av populasjonsfarmakokinetiske analyser ble clearance av midostaurin ikke signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon, og dosejustering er derfor ikke nødvendig for pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

På grunn av dosebegrensende toksisitet kunne ikke terapeutiske eksponeringsnivåer oppnås hos dyr. Alle funn hos dyr, som er beskrevet under, ble observert ved en eksponering av midostaurin som er signifikant lavere enn terapeutiske nivåer.

#### Sikkerhetsfarmakologi og toksisitet ved enkeltdoser / gjentatt dosering

Studier av sikkerhetsfarmakologi tyder på at det er liten sannsynlighet for at midostaurin vil forstyrre vitale funksjoner i sentralnervesystemet. *In vitro* hemmet midostaurin ikke hERG-kanalers aktivitet opptil løselighetsgrensen på 12 mikrom. De to hovedmetabolittene hos mennesker, GGP52421 og CGP6221 (også testet ved løselighetsgrensen), hemmet hERG-aktiviteten med moderate sikkerhetsmarginer. I studier med gjentatt dosering til hunder ble det observert en reduksjon i hjertefrekvens, forlenget PQ-intervall og sporadisk forekommende atrioventrikulær blokk hos enkelte dyr.

I studiene med gjentatt dosering ble det funnet at målorganer for toksisitet var gastrointestinalkanalen (emese hos hunder og aper, diaré og slimhinneforandringer), testiklene (nedsatt spermatogenese), benmarg (hypocellularitet) og lymfoide organer (depleksjon/atrofi). Effekten på benmarg og lymfoide organer var ledsaget av hematologiske endringer i form av en reduksjon av hvite blodceller, lymfocytter og erytrocyttparametre. En økning i leverenzymmer (ALAT og ASAT) ble observert konsekvent hos rotter, samt hos hunder og aper i langsiktige studier med  $\geq 3$  måneders varighet, uten histopatologiske korrelater.

#### Reproduksjonstoksitet

I en fertilitetsstudie av rotter ble midostaurin forbundet med nedsatt fertilitet, degenerasjon og atrofi av testikler, redusert spermotilitet, oligo- og aspermi, økt antall resorpsjoner og nedsatt drektighetsrate, antall implantasjoner og levende embryoer.

I studier av embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ble det observert økt antall sene resorpsjoner, redusert fostervekt og redusert skjelettossifisering.

I studier av pre- og postnatal utvikling ble det observert maternal dystoci og redusert kullstørrelse, lavere kroppsvekt hos avkom, raskere fullstendig åpning av øynene og forsinket hørselsrefleks (auricular startle ontogeny).

#### Studier av juvenile dyr

I en toksisitetsstudie av juvenile rotter ble midostaurin administrert fra dag 7 til 70 etter fødselen. Det ble observert redusert kroppsvekt, blødning og blandet celleinfiltrasjon i lungene, samt erythrocytose/erytrofagocytose i mesentriske lymfeknuter. Det var ingen effekter på fysisk utvikling, sensorisk funksjon eller atferdsmessig funksjon. Parringsindeks, fertilitetsindeks og befruktningsrater ble redusert ved 0, 5 og 15 mg/kg/dag, men ikke ved 2 mg/kg/dag.

#### Gentoksisitet

*In vitro*- og *in vivo*-studier av gentoksisitet avdekket relevante gentoksiske endepunkter, men viste ingen evidens for mutagen eller klastogen virkning. Det er ikke utført studier av karsinogenitet.

#### Evaluerings av miljørisiko (Environmental risk assessment, ERA)

ERA-studier har vist at midostaurin har potensiale til å bestå i lang tid, være bioakkumulativ og toksisk for miljøet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kapselinnhold

Makrogolglyserolhydroksystearat  
Makrogol  
Etanol, vannfri  
Maisolje-monoditriglyserider  
Helracemisk alfa-tokoferol

#### Kapselskall

Gelatin  
Glyserol  
Titandioksid (E 171)  
Jernoksid, gult (E 172)  
Jernoksid, rødt (E 172)  
Renset vann

#### Trykkfarge

Karmin (E 120)  
Hypromellose  
Propylenglykol

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blistere av PA/Al/PVC-Al. En blisterpakning inneholder 4 myke kapsler.

Pakninger som inneholder 56 (2 pakninger med 28) eller 112 (4 pakninger med 28) myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1218/001-002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. september 2017

Dato for siste fornyelse: 30. mai 2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

## B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
PAES: For å undersøke effekt hos eldre pasienter, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater for A2408, en studie for å vurdere effekt og sikkerhet av midostaurin i kombinasjon med standard kjemoterapi under induksjon og konsolidering, etterfulgt av 12 måneder med midostaurin monoterapi hos voksne pasienter (alder $\geq$ 18 år) med nylig diagnostisert FLT3-mutert AML.	Endelig CSR: Desember 2022

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**



## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Rydapt 25 mg myke kapsler  
midostaurin

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 25 mg midostaurin.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat og vannfri etanol. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Myk kapsel

56 (2 pakninger med 28) kapsler  
112 (4 pakninger med 28) kapsler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1218/001

112 (4 pakninger med 28) kapsler

EU/1/17/1218/002

56 (2 pakninger med 28) kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rydapt 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

## **OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

### **INNERESKE**

#### **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rydapt 25 mg myke kapsler  
midostaurin

#### **2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver myke kapsel inneholder 25 mg midostaurin.

#### **3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat og vannfri etanol. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

#### **4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Myk kapsel

28 kapsler. Skal ikke selges separat.

#### **5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk  
Oral bruk

#### **6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### **7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

#### **8. UTLØPSDATO**

EXP

#### **9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakninger med 28) kapsler
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakninger med 28) kapsler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rydapt 25 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP  
BLISTERPAKNINGER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rydapt 25 mg kapsler  
midostaurin

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Rydapt 25 mg myke kapsler** midostaurin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Rydapt er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rydapt
3. Hvordan du bruker Rydapt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rydapt
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Rydapt er og hva det brukes mot**

##### **Hva Rydapt er**

Rydapt inneholder virkestoffet midostaurin. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteinkinasehemmere.

##### **Hva Rydapt brukes mot**

Rydapt brukes for å behandle akutt myelogen leukemi (AML) hos voksne, som har en defekt i et gen som kalles FLT3. Akutt myelogen leukemi er en form for kreft i en type hvite blodceller (kalt myelogene celler), der kroppen overproduserer en unormal type av disse cellene.

Rydapt brukes også for å behandle voksne med aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi (SM-AHN), eller mastocytose (MCL). Dette er sykdommer der kroppen produserer for mange mastceller, som er en type hvite blodceller. Symptomene oppstår når for mange mastceller går inn i organer som lever, benmarg eller milt og frigjør stoffer som f.eks. histamin til blodet.

##### **Hvordan Rydapt virker**

Midostaurin blokkerer aktiviteten til noen enzymer (kinaser) i de unormale cellene og stanser deres deling og vekst.

I starten av behandlingen av AML blir Rydapt alltid brukt sammen med kjemoterapi (andre legemidler mot kreft).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan Rydapt virker eller hvorfor dette legemidlet er forskrevet til deg.

## 2. Hva du må vite før du bruker Rydapt

Følg instruksjonene fra legen nøye. Det kan hende de er annerledes enn den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget.

### Bruk ikke Rydapt

- dersom du er allergisk overfor midostaurin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med legen din dersom du tror du kan være allergisk.
- dersom du allerede tar noen av følgende legemidler:
  - legemidler som brukes til å behandle tuberkulose, slik som rifampicin.
  - legemidler som brukes til å behandle epilepsi, slik som karbamazepin eller fenytoin,
  - enzalutamid, et legemiddel som brukes til å behandle prostatakreft.
  - johannesurt (også kjent som *Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes til å behandle depresjon.

Disse legemidlene må du unngå under behandling med Rydapt. Snakk med legen din dersom du får beskjed om å begynne å ta en av dem under behandlingen med Rydapt.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Rydapt:

- dersom du har infeksjoner.
- dersom du har en hjertesykdom.
- dersom du har problemer med lungene eller har pusteproblemer.
- dersom du har problemer med nyrene.

Informer lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du får noen av disse symptomene mens du behandles med Rydapt:

- dersom du har feber, sår hals eller munnsår, siden det kan tyde på at du har lavt antall hvite blodceller.
- dersom du har nye eller forverrede symptomer, som feber, hoste med eller uten slim, brystmerter, pustevansker eller kortpustethet, siden dette kan være tegn på lungeproblemer.
- dersom du har smerter eller ubehag i brystet, ørhet, besvimelse, svimmelhet, blålig misfarging av lepper, hender eller føtter, kortpustethet eller hovne ben (ødem) eller hud, siden dette kan være tegn på hjerteproblemer.

Det kan hende legen din må justere dosen eller stoppe behandlingen med Rydapt midlertidig eller permanent.

### Overvåking under behandling med Rydapt

Legen din vil ta regelmessige blodprøver mens du behandles med Rydapt for å overvåke mengden av blodceller (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) og elektrolytter (f.eks. kalsium, kalium, magnesium) i kroppen din. Hjerte- og lungefunksjonen din vil også bli sjekket regelmessig.

### Barn og ungdom

Rydapt skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år som også får annen kjemoterapi, siden det kan føre til en alvorlig reduksjon av visse typer blodceller.



### **Andre legemidler og Rydapt**

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette skyldes at Rydapt kan påvirke måten visse andre legemidler virker på. Noen legemidler kan også påvirke hvordan Rydapt virker.

Følgende legemidler må unngås under behandling med Rydapt:

- legemidler mot tuberkulose, som rifampicin;
- legemidler mot epilepsi, som karbamazepin eller fenytoin;
- enzalutamid, et legemiddel mot prostatakreft;
- johannesurt (også kalt *Hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel til behandling av depresjon.

Kontakt lege eller farmasøyt dersom du tar noen av følgende legemidler:

- noen legemidler mot infeksjoner, som ketokonazol eller klaritromycin;
- noen legemidler mot hiv, som ritonavir eller efavirenz;
- noen legemidler til behandling av depresjon, som nefazodon eller bupropion;
- noen legemidler som brukes til å kontrollere nivåene av fett i blodet ditt, som atorvastatin eller rosuvastatin;
- tizanidin, et legemiddel som brukes for å få musklene til å slappe av;
- klorzoksazon, et legemiddel som brukes til å behandle ubehag ved muskelspasmer.

Dersom du bruker noen av disse legemidlene, kan det hende legen din forskriver et annet legemiddel til deg mens du behandles med Rydapt.

Du må informere legen din dersom du allerede bruker Rydapt og får forskrevet et nytt legemiddel, som du ikke har brukt tidligere, under behandlingen med Rydapt.

Snakk med lege eller apotek dersom du ikke er sikker på om ditt legemiddel er blant legemidlene på listen ovenfor.

### **Graviditet og amming**

Rydapt kan skade fosteret og anbefales ikke under graviditet. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Rydapt kan skade barnet ditt. Du skal ikke amme under behandling med Rydapt eller i minst 4 måneder etter avsluttet behandling.

### **Prevensjon hos kvinner**

Dersom du blir gravid mens du tar Rydapt, kan det skade barnet ditt. For å være sikker på at du ikke er gravid vil legen din be deg ta en graviditetstest før du starter behandlingen med Rydapt. Du må bruke en sikker prevensjonsmetode mens du bruker Rydapt, og i minst 4 måneder etter du har sluttet å bruke det. Legen din vil snakke med deg om hvilken prevensjonsmetode som er best egnet for deg.

Dersom du blir gravid eller tror du er gravid, må du informere legen din umiddelbart.

### **Fertilitet**

Rydapt kan svekke fertiliteten (fruktbarheten) hos menn og kvinner. Du bør snakke med legen din om dette før du starter på behandlingen.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vær ekstra forsiktig når du kjører bil og bruker maskiner, siden du kan bli svimmel når du bruker Rydapt.

### **Rydapt inneholder vannfri etanol (alkohol)**

Dette legemidlet inneholder 666 mg alkohol (etanol) i hver dose på 200 mg (maksimal daglig dose). Dette tilsvarer 14 vol. % vannfri etanol. Mengden per 200 mg dose av dette legemidlet tilsvarer 17 ml øl eller 7 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter. Alkohol kan være skadelig dersom du har alkoholproblemer, epilepsi eller leverproblemer, eller dersom du er gravid eller ammer.

### **Rydapt inneholder makrogolglyserolhydroksystearat (ricinusolje)**

Dette legemidlet inneholder makrogolglyserolhydroksystearat, som kan forårsake urolig mage og diaré.

## **3. Hvordan du bruker Rydapt**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Overskrid ikke dosen legen din har forskrevet.

### **Hvor mye Rydapt du skal ta**

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler du skal ta.

- *Pasienter med AML*  
Den vanlige daglige dosen er 50 mg (2 kapsler) to ganger daglig.
- *Pasienter med ASM, SM-AHN eller MCL*  
Den vanlige daglige dosen er 100 mg (4 kapsler) to ganger daglig.

Avhengig av hvordan du responderer på Rydapt, kan legen redusere dosen din eller stoppe behandlingen midlertidig.

### **Bruk av dette legemidlet**

- Ta Rydapt på samme tidspunkt hver dag, dette vil hjelpe deg til å huske å ta medisinen din.
- Ta Rydapt to ganger daglig med omtrent 12 timers mellomrom (for eksempel til frokost og til kveldsmåltidet).
- Ta Rydapt sammen med mat.
- Svelg kapslene hele med et glass vann. De skal ikke åpnes, knuses eller tygges, for å sikre at dosen blir riktig og for å unngå vond smak av innholdet i kapselen.
- For pasienter med AML brukes Rydapt sammen med kjemoterapi. Det er svært viktig at du følger legens anbefalinger.
- Dersom du kaster opp etter at du har svelget kapslene, skal du ikke ta flere kapsler før den neste planlagte dosen.

### **Hvor lenge du skal bruke Rydapt**

- Fortsett å ta Rydapt så lenge legen din sier at du skal det. Legen din vil undersøke tilstanden din regelmessig for å sjekke at behandlingen har ønsket effekt.
- Dersom du behandles for AML, vil du, etter at du er ferdig med perioden da Rydapt brukes sammen med kjemoterapi, få kun Rydapt i opptil 12 måneder.
- Dersom du behandles for ASM, SM-AHN eller MCL, vil du få Rydapt som en langvarig behandling, som muligens vil vare i måneder eller år.

Snakk med lege eller apotek dersom du har spørsmål om hvor lenge du skal bruke Rydapt.

**Dersom du tar for mye av Rydapt**

Dersom du tar flere kapsler enn du skulle, eller dersom noen andre tar ditt legemiddel, må du snakke med en lege eller oppsøke legevakt umiddelbart, siden medisinsk behandling kan være nødvendig. Ta med deg pakningen.

**Dersom du har glemt å ta Rydapt**

Dersom du har glemt å ta Rydapt, skal du hoppe over den glemte dosen og ta neste dose til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose. I stedet skal du vente til det er tid for neste dose.

**Dersom du avbryter behandling med Rydapt**

Dersom du avslutter behandlingen med Rydapt, kan tilstanden din forverres. Du må ikke slutte å bruke Rydapt med mindre legen din ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

**4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

**Slutt å ta Rydapt og informer legen din umiddelbart dersom du merker noe av det følgende** siden det kan være tegn på en allergisk reaksjon:

- vansker med å puste eller svelge
- svimmelhet
- opphovning av ansikt, lepper, tunge eller svelg
- kraftig kløe i huden, med rødt utslett eller vabler

**Noen bivirkninger hos pasienter med AML kan være alvorlige**

Informer lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noe av det følgende:

- svakhet, spontan blødning eller blåmerker, hyppige infeksjoner med tegn som feber, frysninger, sår hals eller munnsår (tegn på lavt nivå av blodceller)
- feber, hoste med eller uten slim, brystmerter, vanskeligheter med å puste eller kortpustethet (tegn på ikke-infeksiøs interstitiell lungesykdom eller pneumonitt)
- alvorlig kortpustethet, tung og uvanlig rask pust, svimmelhet, ørhet, forvirring og ekstrem tretthet (tegn på akutt åndenødssyndrom)
- infeksjoner, feber, lavt blodtrykk, mindre urinmengde, rask puls, rask pust (tegn på sepsis/blodforgiftning eller nøytropen sepsis)

### **Andre mulige bivirkninger hos pasienter med AML**

Andre bivirkninger omfatter de som er oppgitt nedenfor. Informer lege eller apotek dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

De fleste bivirkninger er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne etter få ukers behandling.

### **Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)**

- infeksjon på kateteriseringsstedet
- røde eller lilla, flate, knappenålstore flekker under huden (petekkier)
- problemer med å falle i søvn (insomni)
- hodepine
- kortpustethet, tung pust (dyspné)
- unormale funn på elektrokardiogram (EKG) som kan indikere til legen at du har unormal elektrisk aktivitet i hjertet, kjent som QT-forlengelse
- svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk)
- neseblødninger
- vondt i halsen (laryngeale smerter)
- munnsår (stomatitt)
- kvalme, oppkast
- smerter i øvre del av magen
- hemorroider
- kraftig svetting
- utslett med flassende eller avskallende hud (eksfoliativ dermatitt)
- rygg smerter
- leddsmerter (artragi)
- feber
- tørste, stor urinmengde, mørk urin, tørr og rødmende hud (tegn på høyt nivå av blodsukker, kalles hyperglykemi)
- muskelsvakhet, døsighet, forvirring, kramper, nedsatt bevissthet (tegn på høyt nivå av natrium i blodet, kalles hypernatremi)
- muskelsvakhet, muskelspasm, unormal hjerterytme (tegn på lavt nivå av kalium i blodet, kalles hypokalemi)
- blåmerker og blødninger (feil i blodkoaguleringen)
- unormale blodprøver som kan fortelle legen noe om hvor godt enkelte deler av kroppen din fungerer: høyt nivå av alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT) (mål på leverfunksjon)

**Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- infeksjon i øvre luftveier
- kvalme, oppkast, forstoppelse, magesmerter, hyppig vannlating, tørste, muskelsvakhet og muskelrykninger (tegn på høyt nivå av kalsium i blodet, kalles hyperkalsemi)
- besvimelse
- ufrivillig risting i kroppen
- hodepine, svimmelhet (høyt blodtrykk)
- raske hjerteslag (sinustakykardi)
- væskeansamling rundt hjertet, som i alvorlige tilfeller kan redusere hjertets evne til å pumpe blod (perikardeffusjon)
- væskeansamling i lunger/brysthule, som i alvorlige tilfeller kan hindre pusten (pleuraeffusjon)
- sår hals og rennende nese
- hovne øyelokk
- ubehag i anus og endetarm
- magesmerter, kvalme, oppkast, forstoppelse (abdominalt ubehag)
- tørr hud
- øyesmerter, tåkesyn, lysømfintlighet (keratitt)
- nakkesmerter
- skjelettsmerter
- smerter i armer/ben
- vektøkning
- blodproppdannelse i kateteret
- unormale blodprøver som kan fortelle legen noe om hvor godt enkelte deler av kroppen din fungerer: høyt nivå av urinsyre

**Noen bivirkninger hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL kan være alvorlige**

Informér lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du merker noe av det følgende:

- svakhet, spontan blødning eller blåmerker, hyppige infeksjoner med tegn som feber, frysninger, sår hals eller munnsår (tegn på lavt nivå av blodceller)
- feber, hoste, tung og smertefull pust, hvesing, brystmerter ved pusting (tegn på lungebetennelse)
- feber, hoste med eller uten slim, brystmerter, vanskeligheter med å puste eller kortpustethet (tegn på ikke-infeksiøs interstitiell lungesykdom eller pneumonitt)
- infeksjoner, feber, svimmelhet, ørhet, lavt blodtrykk, mindre urinmengde, rask puls, rask pust (tegn på sepsis/blodforgiftning eller nøytropen sepsis).
- oppkast av blod, svart eller blodig avføring (tegn på gastrointestinal blødning)

## **Andre mulige bivirkninger hos pasienter med ASM, SM-AHN og MCL**

Andre bivirkninger omfatter de som er oppgitt nedenfor. Informer lege eller apotek dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

De fleste bivirkninger er milde til moderate og vil vanligvis forsvinne etter få ukers behandling.

### **Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)**

- urinveisinfeksjon
- infeksjon i øvre luftveier
- hodepine
- svimmelhet
- kortpustethet, tung pust (dyspné)
- hoste
- væskeansamling i lunger/brysthule, som i alvorlige tilfeller kan hindre pusten (pleuraeffusjon)
- unormale funn på elektrokardiogram (EKG) som kan indikere til legen at du har unormal elektrisk aktivitet i hjertet, kjent som QT-forlengelse
- neseblødninger
- kvalme, oppkast
- diaré
- forstoppelse
- opphovning av lemmer (legger, ankler)
- kraftig tretthet (utmattelse)
- feber
- tørste, stor urinmengde, mørk urin, tørr og rødmende hud (tegn på høyt nivå av blodsukker, kalles hyperglykemi)
- gul hud og øyne (tegn på høyt bilirubin i blodet)
- unormale blodprøver som tyder på mulige problemer med bukspyttkjertelen (høyt nivå av lipase eller amylase) og leveren (høyt nivå av alaninaminotransferase (ALAT) eller aspartataminotransferase (ASAT))

### **Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- ufrivillig risting i kroppen
- slimhoste, brystmerter, feber (bronkitt)
- forkjølelsessår i munnen som skyldes virusinfeksjon (oral herpes)
- smertefull og hyppig vannlating (cystitt)
- trykk eller smerter i kinn og panne (bihulebetennelse)
- rødt, hovent og smertefullt utslett på en hvilken som helst del av huden (erysipelas)
- helvetesild (herpes zoster)
- oppmerksomhetsforstyrrelse
- svimmelhet med følelse av å spinne rundt (vertigo)
- blåmerker (hematom)
- urolig mage, fordøyelsesbesvær
- svakhetsfølelse (asteni)
- frysninger
- generell opphovning (ødem)
- vektøkning
- kontusjon (bloduttredelse)
- fall
- svimmelhet, ørhet (lavt blodtrykk)
- sår hals
- rask vektøkning

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Rydapt

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skade på pakningen eller dersom det er tegn på at den har vært forsøkt åpnet.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Rydapt

- Virkestoff er midostaurin. Hver myke kapsel inneholder 25 mg midostaurin.
- Andre innholdsstoffer er: makrogolglyserolhydroksystearat (se «Rydapt inneholder makrogolglyserolhydroksystearat (ricinusolje)» under avsnitt 2), gelatin, makrogol, glyserol, vannfri etanol (se «Rydapt inneholder vannfri etanol (alkohol)» under avsnitt 2), maisolje-monoditriglyserider, titandioksid (E 171), helracemisk alfa-tokoferol, gult jernoksid (E 172), rødt jernoksid (E 172), karmin (E 120), hypromellose, propylenglykol, rensset vann.

### Hvordan Rydapt ser ut og innholdet i pakningen

Rydapt 25 mg myke kapsler (kapsler) er lys oransje, avlange kapsler med ”PKC NVR” trykket i rødt.

Kapslene leveres i blistere og er tilgjengelige i pakninger som inneholder 56 kapsler (2 pakninger med 28 kapsler) eller 112 kapsler (4 pakninger med 28 kapsler). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført i ditt land.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nürnberg  
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).