

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rydapt 25 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 25 mg midostavrina.

Pomožni snovi z znanim učinkom

Ena mehka kapsula vsebuje približno 83 mg brezvodnega etanola in 415 mg makrogolglicerol hidrosistearata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Bledo oranžna podolgovata kapsula z rdečo natisnjeno oznako "PKC NVR". Kapsula je velika približno 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rydapt je indicirano

- za zdravljenje odraslih bolnikov z novo odkrito akutno mieloično levkemijo (AML - acute myeloid leukaemia), ki imajo mutacijo FLT3; v kombinaciji s standardno indukcijsko kemoterapijo z daunorubicinom in citarabinom in konsolidacijsko kemoterapijo z visokimi odmerki citarabina, čemur sledi zdravilo Rydapt kot edino zdravilo vzdrževalnega zdravljenja pri bolnikih s popolnim odzivom (glejte poglavje 4.2);
- v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z agresivno sistemsko mastocitozo (ASM - aggressive systemic mastocytosis), sistemsko mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo (SM-AHN - systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm) ali mastocitno levkemijo (MCL - mast cell leukaemia).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Rydapt mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

Pred začetkom zdravljenja z midostavrinom mora biti pri bolniku z akutno mieloično levkemijo z validiranim testom potrjena prisotnost mutacije FLT3 (s statusom mutacije z notranjo tandemsko podvojitvijo [ITD - internal tandem duplication] ali mutacije domene tirozin kinaze [TKD - tyrosine kinase domain]).

Odmerjanje

Zdravilo Rydapt je treba jemati peroralno dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom. Kapsule je treba zaužiti skupaj s hrano (glejte poglavji 4.5 in 5.2).

Glede na to, kako bolnik zdravilo prenaša, mu je treba profilaktično odmerjati antiemetike v skladu z lokalno prakso zdravljenja.

Akutna mieloična levkemija (AML)

Priporočeni odmerek zdravila Rydapt je 50 mg peroralno dvakrat na dan.

Zdravilo Rydapt je treba odmerjati od 8. do 21. dne ciklusov indukcijske in konsolidacijske kemoterapije, nato pa pri bolnikih s popolnim odzivom vsak dan kot edino zdravilo vzdrževalnega zdravljenja do ponovitve bolezni največ 12 ciklusov po 28 dni (glejte poglavje 4.1). Pri bolnikih v postopku presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC) je treba odmerjanje zdravila Rydapt prekiniti 48 ur pred uvedbo pripravljalnega režima za presaditev krvotvornih matičnih celic.

Prilagajanje odmerka pri akutni mieloični levkemiji

V preglednici 1 so navedena priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Rydapt pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo.

Preglednica 1 Priporočila za prekinitvev, znižanje ali ukinitvev odmerjanja zdravila Rydapt pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo

Faza zdravljenja	Kriterij	Odmerjanje zdravila Rydapt
indukcijska, konsolidacijska in vzdrževalna	pljučni infiltrati 3. oziroma 4. stopnje	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti do konca ciklusa. Zdravilo Rydapt je mogoče ponovno uvesti v enakem odmerku po tem, ko se infiltrat ublaži do izraženosti 1. stopnje ali manj.
	drugi znaki ne-hematoloških toksičnih učinkov 3. oziroma 4. stopnje	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti, dokler se toksični učinki, pri katerih obstaja vsaj minimalna možnost vzročne povezave z zdravilom Rydapt, ne ublažijo do izraženosti 2. stopnje ali manj, nato pa je mogoče zdravilo Rydapt ponovno uvesti.
	dolžina intervala QTc >470 milisekund in ≤500 milisekund	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba znižati na 50 mg enkrat na dan do konca ciklusa. V naslednjem ciklusu je mogoče zdravilo Rydapt ponovno uvesti z začetnim odmerkom pod pogojem, da se na začetku ciklusa dolžina intervala QTc izboljša na ≤470 milisekund. V nasprotnem primeru je treba nadaljevati zdravljenje z zdravilom Rydapt v odmerku 50 mg enkrat na dan.
	dolžina intervala QTc >500 milisekund	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba odložiti ali prekiniti do konca ciklusa. Če se dolžina intervala QTc izboljša na ≤470 milisekund tik pred začetkom naslednjega ciklusa, je mogoče zdravilo Rydapt ponovno uvesti z začetnim odmerkom. Če se dolžina intervala QTc ne izboljša do začetka naslednjega ciklusa, se v tem ciklusu zdravila Rydapt ne sme odmerjati. Odmerjanje zdravila Rydapt je mogoče odložiti za toliko ciklusov, kot je potrebno, dokler se interval QTc ne izboljša.

samo vzdrževalno zdravljenje	nevtropenija 4. stopnje (AŠN <math><0,5 \times 10^9/l</math>)	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti, dokler vrednost AŠN ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$, nato pa ga je mogoče ponovno uvesti v odmerku 50 mg dvakrat na dan. Če nevtropenija (z vrednostjo AŠN $<1,0 \times 10^9/l$) vztraja več kot 2 tedna in obstaja sum, da je povezana z zdravilom Rydapt, je treba zdravilo Rydapt povsem ukiniti.
	vztrajni toksični učinki 1. ali 2. stopnje	Vztrajni toksični učinki 1. ali 2. stopnje, ki so za bolnika nesprejemljivi, so lahko razlog za prekinitvev odmerjanja, ki traja tudi do 28 dni.
AŠN: absolutno število nevtrofilcev		

Agresivna sistemska mastocitoza, sistemska mastocitoza s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitna levkemija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Rydapt je 100 mg peroralno dvakrat na dan.

Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler je mogoče opaziti klinične koristi oziroma dokler ne pride do nesprejemljivega toksičnega delovanja.

Prilagajanje odmerka pri agresivni sistemske mastocitozi, sistemske mastocitozi s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitni levkemiji

V preglednici 2 so navedena priporočila za prilagajanje odmerka zdravila Rydapt pri bolnikih z agresivno sistemske mastocitozo, sistemske mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo.

Preglednica 2 Priporočila za prekinitvev, znižanje ali ukinitvev odmerjanja zdravila Rydapt pri bolnikih z agresivno sistemske mastocitozo, sistemske mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo

Kriterij	Odmerjanje zdravila Rydapt
AŠN $<1,0 \times 10^9/l$ zaradi zdravila Rydapt pri bolnikih, ki nimajo mastocitne levkemije, oziroma AŠN manj kot $0,5 \times 10^9/l$ zaradi zdravila Rydapt pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo AŠN $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti, dokler vrednost AŠN ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$, nato pa ga je mogoče ponovno uvesti v odmerku 50 mg dvakrat na dan in, če bolnik to dobro prenaša, zvišati odmerek na 100 mg dvakrat na dan. V primeru vztrajno znižanega AŠN >21 dni in suma, da je znižanje povezano z zdravilom Rydapt, je treba zdravilo Rydapt povsem ukiniti.
znižanje števila trombocitov na manj kot $50 \times 10^9/l$ zaradi zdravila Rydapt pri bolnikih, ki nimajo mastocitne levkemije, oziroma znižanje števila trombocitov na manj kot $25 \times 10^9/l$ zaradi zdravila Rydapt pri bolnikih z izhodiščnim številom trombocitov $25-75 \times 10^9/l$	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti, dokler se število trombocitov ne zviša na vrednost $50 \times 10^9/l$ ali več, nato pa ga je mogoče ponovno uvesti v odmerku 50 mg dvakrat na dan in, če bolnik to dobro prenaša, zvišati odmerek na 100 mg dvakrat na dan. V primeru vztrajno znižanega AŠN >21 dni in suma, da je znižanje povezano z zdravilom Rydapt, je treba zdravilo Rydapt povsem ukiniti.

znižanje vrednosti hemoglobina na manj kot 8 g/dl zaradi zdravila Rydapt pri bolnikih, ki nimajo mastocitne levkemije, oziroma življenjsko nevarna anemija zaradi zdravila Rydapt pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo hemoglobina 8-10 g/dl	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti, dokler se vrednost hemoglobina ne zviša na 8 g/dl ali več, nato pa ga je mogoče ponovno uvesti v odmerku 50 mg dvakrat na dan in, če bolnik to dobro prenaša, zvišati odmerek na 100 mg dvakrat na dan. V primeru vztrajno znižane vrednosti hemoglobina >21 dni in suma, da je znižanje povezano z zdravilom Rydapt, je treba zdravilo Rydapt povsem ukiniti.
navzea in/ali bruhanje 3. oziroma 4. stopnje kljub optimalnemu antiemetičnemu zdravljenju	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti za 3 dni (6 odmerkov), nato pa ga je mogoče ponovno uvesti v odmerku 50 mg dvakrat na dan in, če bolnik to dobro prenaša, postopoma zvišati odmerek na 100 mg dvakrat na dan.
drugi znaki ne-hematoloških toksičnih učinkov 3. oziroma 4. stopnje	Odmerjanje zdravila Rydapt je treba prekiniti, dokler se zaplet ne ublaži do izraženosti 2. stopnje ali manj, nato pa je mogoče zdravilo Rydapt ponovno uvesti v odmerku 50 mg dvakrat na dan in, če bolnik to dobro prenaša, zvišati odmerek na 100 mg dvakrat na dan. V primeru, da se toksični učinki ne umirijo do izraženosti 2. stopnje ali manj v 21 dneh ali če se hudi toksični učinki ponovijo pri nižjih odmerkih zdravila Rydapt, je treba z zdravljenjem z zdravilom Rydapt povsem prenehati.
AŠN: absolutno število nevtrofilcev izraženost po kriterijih CTCAE: 1. stopnja = blagi simptomi; 2. stopnja = zmerni simptomi; 3. stopnja = hudi simptomi; 4. stopnja = življenjsko nevarni simptomi	

Pozabljeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času po razporedu.

Če bolnik bruha, naj ne vzame dodatnega odmerka zdravila Rydapt, ampak naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času po razporedu.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, ni potrebno prilagajati odmerjanja (glejte poglavje 5.2). Z uporabo midostavrina pri bolnikih, ki imajo akutno mieloično levkemijo in so stari 60-70 let, je na voljo malo izkušenj, nobenih izkušenj pa ni pri bolnikih, ki imajo akutno mieloično levkemijo in so stari več kot 70 let. Med bolniki, ki so stari 60 let ali več, se sme zdravilo Rydapt uporabljati samo pri tistih, ki so primerni za intenzivno indukcijsko kemoterapijo, imajo ustrezno stanje zmogljivosti in nimajo pomembnih drugih sočasnih bolezni.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Kliničnih izkušenj uporabe pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo, o uporabi pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo pa ni na voljo nobenih podatkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je izpostavljenost midostavrinu in njegovemu aktivnemu metabolitu CGP62221 bistveno manjša kot pri bolnikih z normalno jetrno funkcijo (glejte poglavje 5.2), vendar pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni zadostnih podatkov o učinkovitosti, ki bi kazali, da bi bilo treba odmerjanje prilagoditi.

Akutna promielocitna levkemija

Uporaba zdravila Rydapt pri bolnikih z akutno promielocitno levkemijo niso proučevali, zato pri tej skupini bolnikov uporaba zdravila Rydapt ni priporočena.

Pediatrična populacija

Zdravila Rydapt se ne sme uporabljati v kombinaciji z intenzivnimi režimi kombinirane kemoterapije za zdravljenje pediatrične akutne mieloične levkemije, ki vključujejo antracikline, fludarabin in citarabin, zaradi tveganja za dolgotrajno hematološko okrevanje (kot je dolgotrajna huda oblika nevtropenije in trombocitopenije) (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Rydapt je namenjeno za peroralno uporabo.

Kapsule je treba zaužiti cele skupaj s kozarcem vode. Zaradi zagotavljanja vnosa ustreznega odmerka in v izogib neprijetnemu okusu vsebine kapsule, se kapsul ne sme odpirati, drobiti ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4, na primer rifampicina, šentjanževke (*Hypericum perforatum*), karbamazepina, enzalutamida in fenitoina (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nevtropenija in okužbe

Do nevtropenije je pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rydapt, prišlo tako pri jemanju zdravila v monoterapiji kot v kombinaciji s kemoterapijo (glejte poglavje 4.8). Huda nevtropenija (AŠN $<0,5 \times 10^9/l$) je večinoma izzvenela po prekinitvi odmerjanja zdravila Rydapt do normalizacije izvidov oziroma po ukinitvi zdravila v študijah agresivne sistemske mastocitoze, sistemske mastocitoze s pridruženno hematološko neoplazmo in mastocitne levkemije. Belo krvno sliko je treba redno spremljati, zlasti na začetku zdravljenja.

Pri bolnikih, pri katerih pride do nepojasnjene hude nevtropenije, je treba zdravljenje z zdravilom Rydapt prekiniti, dokler AŠN ne doseže $\geq 1,0 \times 10^9/l$, kot je priporočeno v preglednicah 1 in 2. Zdravilo Rydapt je treba povsem ukiniti bolnikom, pri katerih se razvije ponavljajoča se ali dolgotrajna huda nevtropenija, za katero obstaja sum, da je povezana z zdravilom Rydapt (glejte poglavje 4.2).

Če je pri bolniku aktivna katerakoli resna okužba, jo je treba obvladati pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rydapt v monoterapiji. Bolnike je treba opazovati glede pojavljanja znakov in simptomov okužbe, kar vključuje tudi katerokoli okužbo zaradi medicinskega pripomočka, in v primeru ugotovitve prisotnosti okužbe takoj začeti z ustreznim zdravljenjem, vključno z ukinitvijo zdravila Rydapt, če je to potrebno.

Motnje delovanja srca

Bolniki s simptomatskim kongestivnim popuščanjem srca so bili izključeni iz kliničnih študij. V študijah agresivne sistemske mastocitoze, sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo oziroma mastocitne levkemije so se pri bolnikih pojavljale motnje delovanje srca, kot sta kongestivno srčno popuščanje (vključno z nekaj smrtnimi primeri) in prehodno zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata (LVEF - *left ventricular ejection fraction*). V randomizirani študiji akutne mieloične levkemije niso opažali razlik glede pojavljanja kongestivnega srčnega popuščanja v skupini bolnikov, ki je prejela zdravilo Rydapt skupaj s kemoterapijo, v primerjavi s skupino tistih, ki so prejeli placebo skupaj s kemoterapijo. Pri bolnikih s povečanim tveganjem je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Rydapt, bolnike pa je treba skrbno spremljati z merjenjem iztisnega deleža levega prekata, kadar je to klinično indicirano (pred začetkom in med potekom zdravljenja).

Pri bolnikih, ki so prejeli midostavrin, so opažali povečano pogostnost podaljšanja intervala QTc (glejte poglavje 4.8), vendar razlage mehanizma za ta pojav še niso našli. Previdnost je potrebna pri bolnikih s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc (na primer zaradi sočasno uporabljenih zdravil in/ali neravnovesja elektrolitov). Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Rydapt sočasno z zdravili, ki lahko podaljšajo interval QT, je treba razmisliti o rednem ocenjevanju dolžine intervala QT s snemanjem EKG.

Toksično delovanje na pljuča

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rydapt bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavljala intersticijska pljučna bolezen in pnevmonitis, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Bolnike je treba spremljati in biti pozoren na pojavljanje pljučnih simptomov, ki bi lahko pomenili, da gre za intersticijsko pljučno bolezen ali pnevmonitis. Zdravilo Rydapt je treba ukiniti tistim bolnikom, pri katerih so tovrstni simptomi brez infekcijske etiologije izraženi s stopnjo 3 ali več (po kriterijih CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Ameriškega onkološkega inštituta (NCI - *National Cancer Institute*).

Embriofetalna toksičnost in dojenje

Nosečnice je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod, ženskam v rodni dobi pa je treba naročiti, naj v 7 dneh pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rydapt opravijo nosečnostni test, in jim svetovati uporabo učinkovite kontracepcije v času zdravljenja z zdravilom Rydapt in še najmanj 4 mesece po zaključku zdravljenja.

Zaradi možnosti, da zdravilo Rydapt pri dojenem otroku povzroči resne neželene učinke, morajo ženske prenehati z dojenjem in ne smejo dojeti v času zdravljenja z zdravilom Rydapt in še najmanj 4 mesece po zaključku zdravljenja (glejte poglavje 4.6).

Pediatrična populacija

Zdravila Rydapt se ne sme uporabljati v kombinaciji z intenzivnimi režimi kombinirane kemoterapije za zdravljenje pediatrične akutne mieloične levkemije, ki vključujejo antracikline, fludarabin in citarabin, zaradi tveganja za dolgotrajno hematološko okrevanje (kot je dolgotrajna huda oblika nevtropenije in trombocitopenije) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Huda okvara ledvic

Pri odločanju za odmerjanje midostavrina bolnikom s hudo okvaro ledvic ali s končno ledvično odpovedjo je potrebna previdnost, bolnike pa je treba skrbno spremljati in biti pozoren na znake toksičnega delovanja (glejte poglavje 5.2).

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Previdnost je potrebna pri sočasnem predpisovanju midostavrina z zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A4, kot so med drugim antimikotiki (npr. ketokonazol), določena protivirusna zdravila (npr. ritonavir), makrolidni antibiotiki (npr. klaritromicin) in nefazodon, ker sočasna uporaba lahko zviša koncentracijo midostavrina v plazmi, zlasti pri uvedbi oziroma ponovni uvedbi zdravljenja z midostavrinom (glejte poglavje 4.5). Razmisliti je treba o uporabi drugih zdravil, ki aktivnosti encimov CYP3A4 ne zavirajo močno. V primerih, ko ni na voljo drugih zadovoljivih možnosti zdravljenja, je bolnika treba skrbno spremljati in biti pozoren na pojavljanje toksičnega delovanja midostavrina.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in diarejo.

To zdravilo vsebuje 666 mg alkohola (etanola) na 200-miligramski odmerek (najvišji dnevni odmerek), kar ustreza 14 vol % brezvodnega etanola. Količina v 200-miligramskem odmerku tega zdravila ustreza 17 ml piva oziroma 7 ml vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov. Alkohol lahko škoduje bolnikom, ki imajo težave z uživanjem alkohola, epilepsijo ali težave z jetri, in v času nosečnosti ali dojenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Midostavrin se v jetrih obsežno presnavlja predvsem z encimi CYP3A4, ki jih bodisi inducira ali zavira več sočasno uporabljenih zdravil.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Rydapt

Zdravila oziroma snovi z znanim delovanjem na aktivnost encimov CYP3A4 lahko vplivajo na koncentracijo midostavrina v plazmi, s tem pa tudi na varnost in/ali učinkovitost zdravila Rydapt.

Močni induktorji CYP3A4

Sočasna uporaba zdravila Rydapt z močnimi induktorji CYP3A4 (npr. karbamazepinom, rifampicinom, enzalutamidom, fenitoinom in šentjanževko [*Hypericum perforatum*]) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Močni induktorji CYP3A4 zmanjšujejo izpostavljenost midostavrinu in njegovima aktivnima metabolitoma (CGP52421 in CGP62221). V študiji z zdravimi preiskovanci je odmerjanje močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg na dan) do stanja dinamičnega ravnovesja s sočasnim enkratnim odmerkom 50 mg midostavrina v povprečju znižalo C_{max} midostavrina za 73 % in zmanjšalo njegovo AUC_{inf} za 96 %. Podobno so opazali pri metabolitu CGP62221. Povprečna AUC_{last} metabolita CGP52421 se je zmanjšala za 60 %.

Močni zaviralci CYP3A4

Močni zaviralci CYP3A4 lahko zvišajo koncentracijo midostavrina v krvi. V študiji s 36 zdravimi preiskovanci je sočasna uporaba močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola v stanju dinamičnega ravnovesja in enkratnega odmerka 50 mg midostavrina povzročila pomembno povečanje izpostavljenosti midostavrinu (1,8-kratno zvišanje C_{max} in 10-kratno povečanje AUC_{inf}) in 3,5-kratno povečanje AUC_{inf} metabolita CGP62221, pri čemer se je C_{max} dveh aktivnih metabolitov (CGP62221 in CGP52421) znižala za polovico (glejte poglavje 5.2). V stanju dinamičnega ravnovesja midostavrina (z odmerjanjem 50 mg dvakrat na dan 21 dni) in v stanju dinamičnega ravnovesja močnega zaviralca CYP3A4 itrakonazola pri podskupini bolnikov (N=7) se je izpostavljenost midostavrinu v stanju dinamičnega ravnovesja (C_{min}) povečala 2,09-kratno. C_{min} metabolita CGP52421 se je zvišala 1,3-kratno, pri čemer niso opazali pomembnega vpliva na izpostavljenost metabolitu CGP62221 (glejte poglavje 4.4).

Vpliv zdravila Rydapt na druga zdravila

Substrati encimov CYP

Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka bupropiona (substrata CYP2B6) z več odmerki midostavrina (50 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja povzročilo za 48 % manjšo AUC_{inf} bupropiona, za 49 % manjšo AUC_{last} ter za 55 % nižjo C_{max} kot odmerjanje bupropiona samega. To kaže, da je midostavrin šibek induktor CYP2B6. Pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno in so substrati CYP2B6 (npr. bupropion in efavirenz), je pri sočasni uporabi z midostavrinom potrebna previdnost in morda prilagajanje odmerjanja za vzdrževanje optimalne izpostavljenosti.

Po podatkih raziskav *in-vitro* so midostavrin in njegova aktivna metabolita CGP52421 in CGP62221 zaviralci CYP1A2 in CYP2E1 in induktorji CYP1A2. Iz tega razloga je pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno in so substrati CYP1A2 (npr. tizanidin) ali CYP2E1 (npr. klorzoksazon), pri sočasni uporabi z midostavrinom potrebna previdnost in morda prilagajanje odmerjanja za vzdrževanje optimalne izpostavljenosti.

Substrati prenašalcev

Pri zdravih preiskovancih je sočasno odmerjanje enkratnega odmerka rosuvastatina (substrata BCRP) z enkratnim odmerkom midostavrina (100 mg) povzročilo za 37 % večjo AUC_{inf} rosuvastatina in za 48 % večjo AUC_{last} kot odmerjanje samo rosuvastatina, medtem ko je bila C_{max} približno dvakrat (2,01-krat) tolikšna kot pri odmerjanju samo rosuvastatina. To kaže, da midostavrin nekoliko zaviralno vpliva na substrate BCRP. Pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno in so substrati prenašalca BCRP (npr. rosuvastatin in atorvastatin), je pri sočasni uporabi z midostavrinom potrebna previdnost in morda prilagajanje odmerjanja za vzdrževanje optimalne izpostavljenosti.

Hormonski kontraceptivi

Pri zdravih ženskah ni prihajalo do pomembnih farmakokinetičnih interakcij med večkratnimi odmerki midostavrina (50 mg dvakrat na dan) v stanju dinamičnega ravnovesja in peroralnimi kontraceptivi, ki vsebujejo etinilestradiol in levonorgestrel. Na osnovi tega ni pričakovati, da bi se zanesljivost kontraceptivov s tako kombinacijo zmanjšala zaradi sočasnega odmerjanja midostavrina.

Medsebojno delovanje s hrano

Pri zdravih osebah je bila absorpcija midostavrina (AUC) za povprečno 22 % večja pri odmerjanju zdravila Rydapt skupaj s standardnim obrokom hrane in za povprečno 59 % večja pri odmerjanju zdravila skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob. Najvišja koncentracija midostavrina (C_{max}) se je znižala za 20 % pri odmerjanju skupaj s standardnim obrokom in za 27 % pri odmerjanju skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob v primerjavi z odmerjanjem na tešče (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Rydapt je priporočeno jemati skupaj s hrano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi je treba opozoriti, da po podatkih študij na živalih midostavrin lahko škoduje plodu v času razvoja. Spolno aktivnim ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v obdobju 7 dni pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rydapt opravijo nosečnostni test in naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo (metodo, ki dovoljuje zanositev v manj kot 1 %) v času zdravljenja z zdravilom Rydapt in še najmanj 4 mesece po zaključku zdravljenja z njim.

Nosečnost

Če midostavrin jemljejo nosečnice, lahko škoduje plodu. Pri nosečnicah niso izvedli nobene primerne in dobro kontrolirane študije. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja pri podganah in kuncih so pokazale, da je midostavrin fetotoksičen (glejte poglavje 5.3). Uporaba zdravila Rydapt ni priporočljiva pri nosečnicah oziroma pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Nosečnice je treba opozoriti na možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se midostavrin in njegovi aktivni metaboliti izločajo v materino mleko. Razpoložljivi podatki iz raziskav na živalih kažejo, da midostavrin in njegovi aktivni metaboliti prehajajo v mleko doječih podgan. Z dojenjem je treba prekiniti za čas zdravljenja z zdravilom Rydapt in še najmanj 4 mesece po zaključku zdravljenja.

Plodnost

O vplivu zdravila Rydapt na plodnost pri človeku ni na voljo nobenih podatkov. Rezultati raziskav na živalih kažejo, da midostavrin zmanjšuje plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Rydapt ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Rydapt, so poročali o omotičnosti in vrtoglavici, kar je treba upoštevati pri ocenjevanju bolnikove zmožnosti za vožnjo in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Akutna mieloična levkemija

Vrednotenje varnosti uporabe zdravila Rydapt (50 mg dvakrat na dan) pri bolnikih z novo odkrito akutno mieloično levkemijo s prisotno mutacijo FLT3 temelji na podatkih randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije faze III s 717 bolniki. Mediana skupnega trajanja izpostavljenosti zdravilu je bila 42 dni (od 2 do 576 dni) v skupini bolnikov z zdravilom Rydapt in standardno kemoterapijo v primerjavi s 34 dnevi (od 1 do 465 dni) v skupini bolnikov s placebom in standardno kemoterapijo. Pri 205 bolnikih (pri 120 v skupini z zdravilom Rydapt in pri 85 v skupini s placebom), ki so vstopili v fazo vzdrževalnega zdravljenja, je bilo v obeh skupinah skupaj mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu v okviru vzdrževalnega zdravljenja 11 mesecev (od 16 do 520 dni pri bolnikih v skupini z zdravilom Rydapt in od 22 do 381 dni v skupini s placebom).

Najpogostejši neželeni učinki v skupini z zdravilom Rydapt so bili febrilna nevtropenija (83,4 %), navzea (83,4 %), eksfoliativni dermatitis (61,6 %), bruhanje (60,7 %), glavobol (45,9 %), petehije (35,8 %) in zvišana telesna temperatura (34,5 %). Najpogostejši neželeni učinki 3. oziroma 4. stopnje so bili febrilna nevtropenija (83,5 %), limfopenija (20,0 %), okužba zaradi medicinskega pripomočka (15,7 %), eksfoliativni dermatitis (13,6 %), hiperglikemija (7,0 %) in navzea (5,8 %). Najpogostejše nenormalne laboratorijske vrednosti so bile znižana vrednost hemoglobina (97,3 %), znižano absolutno število nevtrofilcev (86,7 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (84,2 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (73,9 %) in hipokaliemija (61,7 %). Najpogostejše nenormalne laboratorijske vrednosti 3. oziroma 4. stopnje so bile znižano absolutno število nevtrofilcev (85,8 %), znižana vrednost hemoglobina (78,5 %), zvišana vrednost alanin aminotransferaze (19,4 %) in hipokaliemija (13,9 %).

V skupini z zdravilom Rydapt je v primerjavi s skupino s placebom do resnih neželenih učinkov prišlo pri podobnem deležu bolnikov. Najpogostejši resen neželeni učinek je bila v obeh skupinah febrilna nevtropenija (16 %).

Do prekinitve zdravljenja zaradi kateregakoli neželenega učinka je prišlo pri 3,1 % bolnikov v skupini z zdravilom Rydapt v primerjavi z 1,3 % v skupini s placebom. Najpogostejši neželeni učinek 3. oziroma 4. stopnje, zaradi katerega je bila v skupini z zdravilom Rydapt potrebna prekinitve zdravljenja, je bil eksfoliativni dermatitis (1,2 %).

Varnostne lastnosti v fazi vzdrževalnega zdravljenja

V preglednici 3 so navedene pogostnosti neželenih učinkov v celotnem poteku študije, vendar so fazo vzdrževalnega zdravljenja (zdravljenja samo z zdravilom Rydapt ali samo s placebom) ocenjevali tudi ločeno in opažali razlike v vrsti in izraženosti neželenih učinkov. Pogostnost vseh neželenih učinkov je bila v fazi vzdrževalnega zdravljenja manjša kot v fazi indukcijskega in konsolidacijskega zdravljenja, vendar je bila v fazi vzdrževalnega zdravljenja pogostnost neželenih učinkov večja v skupini z zdravilom Rydapt kot v skupini s placebom. Med neželenimi učinki, ki so se pojavljali pogosteje v skupini z midostavrinom kot v skupini s placebom, so bili: navzea (46,4 % v primerjavi s 17,9 %), hiperglikemija (20,2 % v primerjavi z 12,5 %), bruhanje (19 % v primerjavi s 5,4 %) in podaljšanje intervala QT (11,9 % v primerjavi s 5,4 %).

Do hematoloških nepravilnosti, o katerih so poročali, je večinoma prišlo v fazi indukcijskega oziroma konsolidacijskega zdravljenja, ko so bolniki prejemali zdravilo Rydapt ali placebo v kombinaciji s kemoterapijo. Najpogostejši hematološki nepravilnosti 3. oziroma 4. stopnje, o katerih so v fazi vzdrževalnega zdravljenja poročali pri bolnikih z zdravilom Rydapt, sta bili znižanje števila nevtrofilcev (20,8 % v primerjavi z 18,8 %) in levkopenija (7,5 % v primerjavi s 5,9 %).

Neželeni učinki, o katerih so poročali v fazi vzdrževalnega zdravljenja, so bili vzrok prekinitve zdravljenja pri 1,2 % bolnikov v skupini z zdravilom Rydapt in pri nobenem od bolnikov v skupini s placebom.

Agresivna sistemska mastocitoza, sistemska mastocitoza s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitna levkemija

Varnost uporabe zdravila Rydapt (100 mg dvakrat na dan) kot samostojnega zdravila pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo so ocenjevali pri 142 bolnikih v dveh odprtih multicentričnih študijah z eno samo študijsko skupino. Mediano trajanje izpostavljenosti zdravilu Rydapt je bilo 11,4 meseca (od 0 do 81 mesecev).

Najpogostejši neželeni učinki so bili navzea (82 %), bruhanje (68 %), diareja (51 %), periferni edemi (35 %) in utrujenost (31 %). Najpogostejši neželeni učinki 3. oziroma 4. stopnje so bili utrujenost (8,5 %), sepsa (7,7 %), pljučnica (7 %), febrilna nevtropenija (7 %) in diareja (6,3 %). Najpogostejše ne-hematološke nenormalne laboratorijske vrednosti so bile hiperglikemija (93,7 %), zvišana vrednost celokupnega bilirubina (40,1 %), zvišana vrednost lipaze (39,4 %), zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (AST) (33,8 %) in zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) (33,1 %), medtem ko sta bili najpogostejši hematološki nenormalni laboratorijski vrednosti znižano absolutno število limfocitov (73,2 %) in znižano absolutno število nevtrofilcev (58,5 %). Najpogostejše nenormalne laboratorijske vrednosti 3. oziroma 4. stopnje so bile znižano absolutno število limfocitov (45,8 %), znižano absolutno število nevtrofilcev (26,8 %), hiperglikemija (19 %) in zvišana vrednost lipaze (17,6 %).

Do prilagajanja odmerjanja (prekinitve ali spremembe odmerjanja) zaradi neželenih učinkov je prišlo pri 31 % bolnikov. Najpogostejša neželena učinka (s pogostnostjo ≥ 5 %), zaradi katerih je bilo treba spremeniti odmerjanje, sta bila navzea in bruhanje.

Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba prekiniti zdravljenje, so se pojavili pri 9,2 % bolnikov. Najpogostejši (s pogostnostjo ≥ 1 %) so bili febrilna nevtropenija, navzea, bruhanje in plevralni izliv.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA. V okviru posameznega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej, v skladu z naslednjim dogovorom (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki kategoriji pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Akutna mieloična levkemija

V preglednici 3 so navedene pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali v študiji faze III pri bolnikih z novo odkrito akutno mieloično levkemijo z mutacijo FLT3 in na osnovi izkušenj v času po prihodu zdravila na trg.

Preglednica 3 Neželeni učinki, ki so jih opazili pri akutni mieloični levkemiji

Neželeni učinek	katerekoli stopnje	3. oziroma 4. stopnje	kategorija pogostnosti
	Rydapt + kemo-terapija n=229 ¹ %	Rydapt + kemo-terapija n=345 ¹ %	
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužbe zaradi medicinskih pripomočkov	24	15,7	zelo pogosti
okužba zgornjih dihal	5,2	0,6	pogosti
nevtropenična sepsa	0,9	3,5	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
febrilna nevtropenija	83,4	83,5	zelo pogosti
petehije	35,8	1,2	zelo pogosti
limfopenija	16,6	20	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost	15,7	0,6	zelo pogosti
Presnovne in prehranske motnje			
hiperurikemija	8,3	0,6	pogosti
Psihiatrične motnje			
nespečnost	12,2	0	zelo pogosti
Bolezni živčevja			
glavobol	45,9	2,6	zelo pogosti
sinkopa	5,2	4,6	pogosti
tremor	3,9	0	pogosti
Očesne bolezni			
edem vek	3,1	0	pogosti
Srčne bolezni			
hipotenzija	14,4	5,5	zelo pogosti
sinusna tahikardija	9,6	1,2	pogosti
hipertenzija	7,9	2,3	pogosti
perikardialni izliv	3,5	0,6	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
krvavitev iz nosu	27,5	2,6	zelo pogosti
boleče grlo	11,8	0,6	zelo pogosti
intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis ²	11,4	4,9	zelo pogosti
dispneja	10,9	5,5	zelo pogosti
plevralni izliv	5,7	0,9	pogosti
nazofaringitis	8,7	0	pogosti
sindrom akutne dihalne stiske	2,2	2,3	pogosti

Bolezni prebavil			
navzea	83,4	5,8	zelo pogosti
bruhanje	60,7	2,9	zelo pogosti
stomatitis	21,8	3,5	zelo pogosti
bolečine v zgornjem delu trebuha	16,6	0	zelo pogosti
hemoroidi	15,3	1,4	zelo pogosti
neprijeten občutek v anorektalnem predelu	7	0,9	pogosti
neprijeten občutek v trebuhu	3,5	0	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
eksfoliativni dermatitis	61,6	13,6	zelo pogosti
čezmerno znojenje	14,4	0	zelo pogosti
suha koža	7	0	pogosti
keratitis	6,6	0,3	pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
bolečine v hrbtu	21,8	1,4	zelo pogosti
bolečine v sklepih	14	0,3	zelo pogosti
bolečine v kosteh	9,6	1,4	pogosti
bolečine v okončinah	9,6	1,4	pogosti
bolečine v vratu	7,9	0,6	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
zvišana telesna temperatura	34,5	3,2	zelo pogosti
tromboza zaradi katetra	3,5	2	pogosti
Preiskave			
znižana vrednost hemoglobina*	97,3	78,5	zelo pogosti
znižano absolutno število nevtrofilcev*	86,7	85,8	zelo pogosti
zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT)*	84,2	19,4	zelo pogosti
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (AST)*	73,9	6,4	zelo pogosti
hipokaliemija*	61,7	13,9	zelo pogosti
hiperglikemija	20,1	7	zelo pogosti
hipernatriemija*	20	1,2	zelo pogosti
podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu ³	19,7	5,8	zelo pogosti
podaljšan aktiviran parcialni tromboplastinski čas	12,7	2,6	zelo pogosti
hiperkalcemija*	6,7	0,6	pogosti
povečanje telesne mase	6,6	0,6	pogosti
<p>¹ V študijskih centrih po Severni Ameriki so zbirali podatke o vseh stopnjah za 13 vnaprej opredeljenih neželenih učinkov. Pri vseh drugih neželenih učinkih so zbirali podatke samo za neželene učinke 3. oziroma 4. stopnje. Iz tega razloga so pri neželenih učinkih katerekoli stopnje navedeni podatki samo za bolnike iz študijskih centrov izven Severne Amerike, pri neželenih učinkih 3. oziroma 4. stopnje pa so navedeni podatki vseh bolnikov iz vseh študijskih centrov.</p> <p>² Ta neželeni učinek so dodali po tem, ko so ga identificirali v okviru uporabe v času po prihodu zdravila na trg. Podatki o intersticijski pljučni bolezni izhajajo iz spontanih poročil o primerih in opisov primerov iz literature na osnovi izkušenj v času po prihodu zdravila Rydapt na trg. V študiji faze III niso poročali o nobenem primeru intersticijske pljučne bolezni.</p> <p>³ Ta neželeni učinek so dodali po tem, ko so ga identificirali v okviru uporabe v času po prihodu zdravila na trg.</p> <p>* pogostnost na osnovi laboratorijskih vrednosti</p>			

Agresivna sistemska mastocitoza, sistemska mastocitoza s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitna levkemija

V preglednici 4 so po kategorijah pogostnosti navedeni neželeni učinki na osnovi združenih podatkov dveh študij pri bolnikih z agresivno sistemske mastocitozo, sistemske mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo.

Preglednica 4 Neželeni učinki, ki so jih opažali pri agresivni sistemske mastocitozi, sistemske mastocitozi s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitni levkemiji

Neželeni učinek	Rydapt (100 mg dvakrat na dan) N=142		kategorija pogostnosti
	katerekoli stopnje %	3./4. stopnje %	
Infekcijske in parazitske bolezni			
okužba sečil	13	2,8	zelo pogosti
okužba zgornjih dihal	11	1,4	zelo pogosti
pljučnica	8,5	7,0	pogosti
sepsa	7,7	7,7	pogosti
bronhitis	5,6	0	pogosti
oralni herpes	4,9	0	pogosti
cistitis	4,2	0	pogosti
sinusitis	4,2	0,7	pogosti
erizipel	3,5	1,4	pogosti
herpes zoster	3,5	0,7	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
febrilna nevtropenija	7,7	7,0	pogosti
Bolezni imunskega sistema			
preobčutljivost	2,1	0	pogosti
anafilaktični šok	0,7	0,7	občasni
Bolezni živčevja			
glavobol	26	1,4	zelo pogosti
omotičnost	13	0	zelo pogosti
motnje pozornosti	7	0	pogosti
tremor	6,3	0	pogosti
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			
vertoglavica	4,9	0	pogosti
Žilne bolezni			
hipotenzija	9,2	2,1	pogosti
hematom	6,3	0,7	pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			
dispneja	18	5,6	zelo pogosti
kašelj	16	0,7	zelo pogosti
plevralni izliv	13	4,2	zelo pogosti
krvavitev iz nosu	12	2,8	zelo pogosti
bolečine v ustih in žrelu	4,2	0	pogosti
intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis ¹	2,1	0	pogosti
Bolezni prebavil			
navzea	82	5,6	zelo pogosti
bruhanje	68	5,6	zelo pogosti
diareja	51	6,3	zelo pogosti
obstipacija	29	0,7	zelo pogosti
dispepsija	5,6	0	pogosti
gastrointestinalna krvavitev	4,2	3,5	pogosti

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
periferni edemi	35	3,5	zelo pogosti
utrujenost	31	8,5	zelo pogosti
zvišana telesna temperatura	27	4,2	zelo pogosti
astenija	4,9	0,7	pogosti
mraženje	4,9	0	pogosti
edemi	4,2	0,7	pogosti
Preiskave			
hiperglikemija (ne na tešče)*	93,7	19,0	zelo pogosti
znižano absolutno število limfocitov*	73,2	45,8	zelo pogosti
znižano absolutno število nevtrofilcev*	58,5	26,8	zelo pogosti
zvišana vrednost celokupnega bilirubina*	40,1	4,9	zelo pogosti
zvišana vrednost lipaze*	39,4	17,6	zelo pogosti
zvišana vrednost aspartat aminotransferaze (AST)*	33,8	2,8	zelo pogosti
zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT)*	33,1	3,5	zelo pogosti
zvišana vrednost amilaze*	20,4	7,0	zelo pogosti
podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu ¹	10,6	0,7	zelo pogosti
povečanje telesne mase	5,6	2,8	pogosti
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			
kontuzija	6,3	0	pogosti
padec	4,2	0,7	pogosti
* pogostnost na osnovi laboratorijskih vrednosti			
¹ Te neželene učinke so dodali po tem, ko so jih identificirali v okviru uporabe v času po prihodu zdravila na trg.			

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni prebavil

Pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo, agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo so opažali navzeo, bruhanje in diarejo. Pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo je bilo treba prilagoditi odmerjanje ali prekiniti zdravljenje pri 26 % bolnikov in zdravljenje dokončno ukiniti pri 4,2 % bolnikov. Dogodki so se večinoma pojavili v prvih 6 mesecih zdravljenja, obvladali pa so jih s podpornimi profilaktičnimi zdravili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Opisanih je zelo malo izkušenj s prevelikim odmerjanjem pri ljudeh. Osebe, ki so prejele posamezne odmerke do 600 mg, so jih prenašale z akutnimi simptomi, ki so bili sprejemljivi. Neželeni učinki, ki so jih pri tem opažali, so bili diareja, bolečine v trebuhu in bruhanje.

Za midostavrin ni znan noben specifičen antidot. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike skrbno spremljati in biti pozoren na znake oziroma simptome neželenih učinkov ter uvesti ustrezne ukrepe simptomatskega in podpornega zdravljenja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci protein-kinaze, oznaka ATC: L01EX10

Mehanizem delovanja

Midostavrin zavira delovanje več receptorskih tirozin kinaz, med drugim vrste FLT3 in KIT. Midostavrin zavira signalno pot receptorja FLT3 in sproži zaustavitev celičnega cikla ter apoptozo levkemičnih celic, na katerih so izraženi receptorji z mutacijo FLT3 s statusom ITD ali TKD ali preveliko število receptorjev z mutacijo FLT3 divjega tipa. Po podatkih raziskav *in vitro* midostavrin pri ravni izpostavljenosti, ki jo doseže pri bolnikih, zavira receptorje KIT z mutacijo D816V (povprečna raven izpostavljenosti je višja od inhibitorne koncentracije IC₅₀). Po podatkih raziskav *in vitro* pa pri teh koncentracijah zavira receptorje KIT divjega tipa v precej manjši meri (povprečna raven izpostavljenosti je nižja od inhibitorne koncentracije IC₅₀). Midostavrin posega v delovanje signalne poti aberantnega receptorja KIT z mutacijo D816V in zavira proliferacijo mastocitov, preživetje in sproščanje histamina.

Midostavrin poleg tega zavira več drugih receptorskih tirozin kinaz, kot sta receptor za rastni dejavnik iz trombocitov (PDGFR - *platelet-derived growth factor receptor*) in receptor za žilni endotelni rastni dejavnik 2 (VEGFR2 - *vascular endothelial growth factor receptor 2*), pa tudi encime iz skupine serin/treonin kinaz med protein kinazami C (PKC). Midostavrin se veže na katalitično domeno navedenih kinaz in zavira mitogeno signaliziranje vpletenih rastnih dejavnikov v celicah, kar zaustavi rast celic.

V kombinaciji s kemoterapevtiki (s citarabinom, doksorubicinom, idarubicinom ali daunorubicinom) je midostavrin sinergistično zaviral rast celičnih linij akutne mieloične levkemije z izraženimi receptorji FLT3-ITD.

Farmakodinamični učinki

Pri človeku in na mišjih modelih so odkrili dva pomembna metabolita: CGP62221 in CGP52421. V testih proliferacije s celicami, ki izražajo receptorje FLT3-ITD, je metabolit CGP62221 deloval približno tako močno kot matična spojina, medtem ko je bil metabolit CGP52421 približno 10-krat šibkejši.

Elektrofiziologija srca

Rezultati študije, v kateri so opazovali vpliv na interval QT in je vključevala 192 zdravih preiskovancev, ki so prejeli odmerek 75 mg dvakrat na dan, kažejo, da midostavrin in metabolit CGP62221 nista povzročala klinično pomembnega podaljšanja intervala QT, vendar študija ni trajala dovolj dolgo, da bi lahko ocenili, kako na podaljšanje intervala QTc vpliva dolgodelujoči metabolit CGP52421. Iz tega razloga so vpliv koncentracije midostavrina in obeh metabolitov na spremembo dolžine intervala QTcF od izhodišča dodatno raziskali v študiji faze II pri 116 bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo. Pri medianih vrednostih najvišjih koncentracij C_{min}, ki so jih dosegli z jemanjem odmerka 100 mg dvakrat na dan, se ni niti za midostavrin niti za metabolita CGP62221 in CGP52421 pokazalo, da bi lahko povzročili klinično pomembno podaljšanje intervala QTcF, saj zgornje meje pričakovanih sprememb pri teh koncentracijah (5,8, 2,4 oziroma 4,0 milisekund) niso presegle 10 milisekund. V populaciji bolnikov z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo je bil pri 25,4 % bolnikov na najmanj enem EKG posnetku interval QTcF daljši od 450 ms, pri 4,7 % bolnikov pa je bil daljši od 480 ms.

Klinična učinkovitost in varnost

Akutna mieloična levkemija

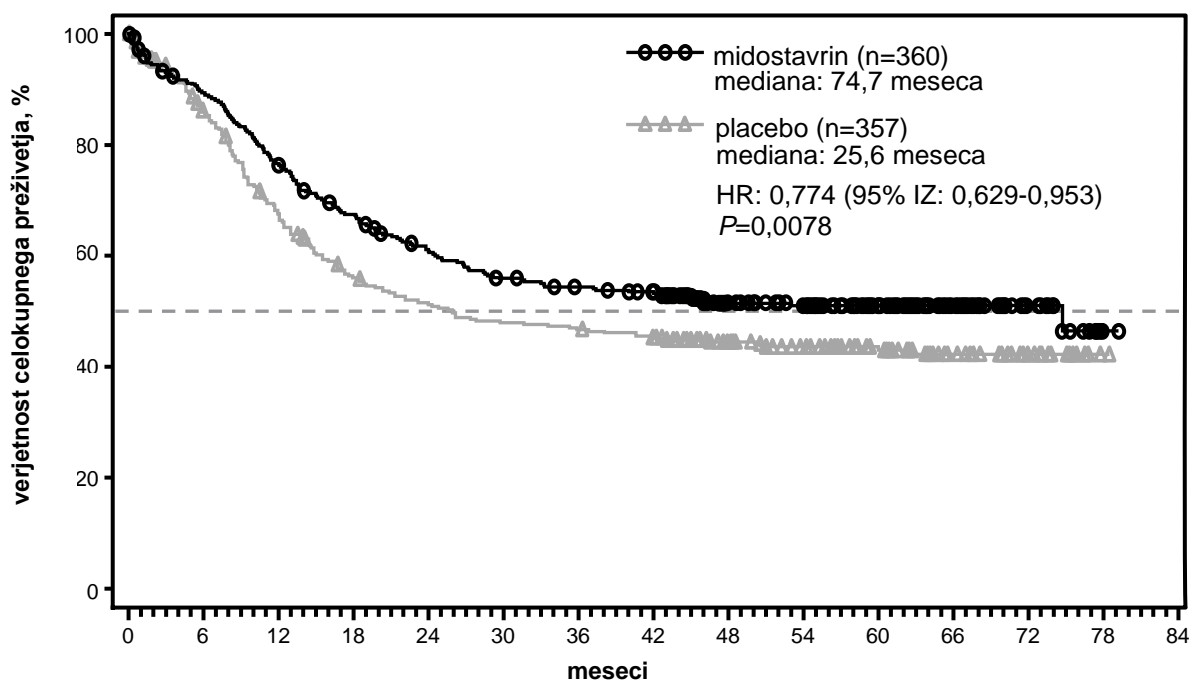
Učinkovitost in varnost midostavrina v kombinaciji s standardno kemoterapijo v primerjavi s placebom skupaj s standardno kemoterapijo in kot samostojnega zdravila v času vzdrževalnega zdravljenja so raziskovali pri 717 bolnikih (starih od 18 do 60 let) v randomizirani, dvojno slepi študiji faze III. Bolnike z novo odkrto akutno mieloično levkemijo s prisotno mutacijo FLT3, ugotovljeno s testiranjem v okviru klinične študije, so randomizirali (v razmerju 1:1) tako, da so prejeli bodisi midostavrin 50 mg dvakrat na dan (n=360) ali placebo (n=357) najprej v kombinaciji s standardno shemo indukcijskega zdravljenja z daunorubicinom (60 mg/m² na dan od 1. do 3. dne) in citarabinom (200 mg/m² na dan od 1. do 7. dne), nato v kombinaciji z visokimi odmerki citarabina (3 g/m² vsakih 12 ur na 1., 3. in 5. dan ciklusa konsolidacijskega zdravljenja) in nato še z nadaljevanjem jemanja midostavrina ali placeba v skladu z začetno dodelitvijo vrste zdravljenja do skupno 12 ciklusov (28 dni na cikel). V študijo so bili vključeni bolniki z različnimi citogenetskimi nepravilnostmi v povezavi z akutno mieloično levkemijo, niso pa bili vključeni bolniki z akutno promielocitno levkemijo (M3) in bolniki z akutno mieloično levkemijo, ki se je razvila zaradi zdravljenja. Bolnike so stratificirali glede na status mutacije FLT3: TKD, ITD z razmerjem med aleli <0,7 in ITD z razmerjem med aleli ≥0,7.

Izhodiščne demografske karakteristike bolezni so bile med obema študijskima skupinama večinoma enakovredno razporejene. Mediana starost pri bolnikih je bila 47 let (od 18 do 60 let), večina bolnikov je imela oceno stanja zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1 (88,3 %) in večina bolnikov je imela na novo odkrto akutno mieloično levkemijo (95 %). Med bolniki z znanimi podatki o rasni pripadnosti je bilo 88,1 % belcev. Večina bolnikov (77,4 %) je imela mutacijo FLT3-ITD, večina med njimi (47,6 %) z nizkim razmerjem med aleli (<0,7), 22,6 % bolnikov pa je imelo mutacijo FLT3-TKD. V skupini z midostavrinom je bilo moških 48 %, v skupini s placebom pa 41 %.

Bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje s presaditvijo krvotvornih matičnih celic, so prenehali prejemati študijsko zdravilo pred uvedbo pripravljalnega režima za presaditev krvotvornih matičnih celic. Skupno so matične celice presadili 59,4 % (214/360) bolnikov iz skupine z midostavrinom skupaj s standardno kemoterapijo v primerjavi s 55,2 % (197/357) bolnikov iz skupine s placebom in standardno kemoterapijo. Pri vseh bolnikih so spremljali preživetje.

Primarni cilj opazovanja v študiji je bilo celokupno preživetje, merjeno kot čas od dneva randomizacije do smrti iz kateregakoli vzroka. Primarno analizo so izvedli po času spremljanja najmanj približno 3,5 leta po randomizaciji zadnjega bolnika. Rezultati študije so pokazali statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja s 23-odstotnim znižanjem tveganja za smrt v skupini z midostavrinom skupaj s standardno kemoterapijo v primerjavi z uporabo placeba skupaj s standardno kemoterapijo (glejte preglednico 6 in sliko 1).

Slika 1 Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja, podatki niso cenzurirani z dnevom presaditve matičnih celic



bolniki, izpostavljeni tveganju

meseci	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
midostavrin	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

Ključni sekundarni cilj opazovanja je bilo preživetje brez dogodkov (EFS - event-free survival) pri čemer je bil dogodek opredeljen kot neuspeh pri doseganju popolne remisije v 60 dneh od začetka zdravljenja po protokolu ali recidiv ali smrt iz kateregakoli vzroka). Preživetje brez dogodkov je bilo pri bolnikih iz skupine z midostavrinom skupaj s standardno kemoterapijo statistično značilno daljše kot pri bolnikih iz skupine s placebom skupaj s standardno kemoterapijo (razmerje ogroženosti, hazard ratio - HR): 0,78 [95-odstotni IZ, 0,66 do 0,93], vrednost p = 0,0024) in mediano preživetje brez dogodkov 8,2 meseca oziroma 3,0 meseca; glejte preglednico 5.

Preglednica 5 Učinkovitost midostavrina pri akutni mieloični levkemiji

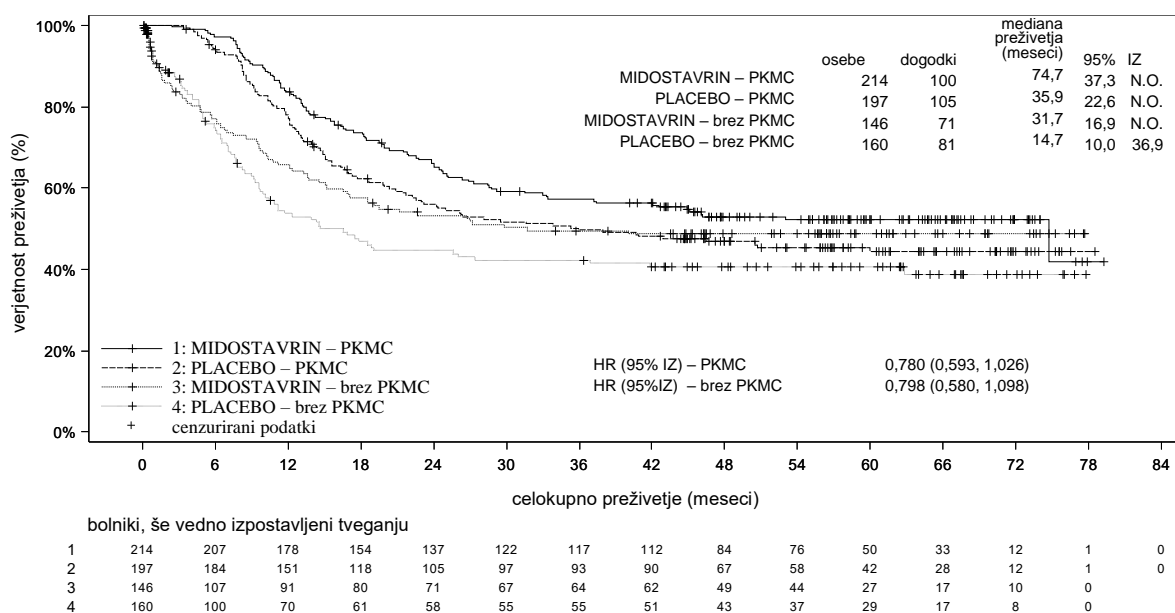
parameter učinkovitosti	midostavrin n=360	placebo n=357	razmerje ogroženosti (HR)* (95% IZ)	vrednost P [‡]
celokupno preživetje¹				
mediana celokupnega preživetja v mesecih (95 % IZ)	74,7 (31,5, NO)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	<0,0078
Kaplan-Meierjeva ocena po 5 letih (95% IZ)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
preživetje brez dogodkov²				
mediana preživetja brez dogodkov v mesecih v primeru popolne remisije v 60 dneh od začetka zdravljenja (95% IZ)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
mediana preživetja brez dogodkov v mesecih v primeru popolne remisije kadarkoli v času indukcijskega zdravljenja (95 % IZ)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
preživetje brez bolezni				
mediana preživetja brez bolezni, meseci (95 % IZ)	26,7 (19,4, NO)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
popolna remisija				
v 60 dneh od začetka zdravljenja (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NO	0,073 [§]
kadarkoli v času indukcijskega zdravljenja (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NO	0,027 [§]
kumulativna pogostnost recidiva				
mediana (95-odstotni IZ)	NO (25,7, NO)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023
¹ primarni cilj opazovanja; ² ključni sekundarni cilj opazovanja; NO: ni ocenjeno * razmerje ogroženosti (HR) so izračunali s pomočjo modela Coxove regresije s stratifikacijo glede na dejavnik mutacije FLT3 v času randomizacije [‡] enostranska vrednost p, izračunana s pomočjo log-rank testa s stratifikacijo glede na dejavnik mutacije FLT3 v času randomizacije [§] statistično neznačilna vrednost				

Rezultati kažejo trend, ki govori v prid midostavrinu v primerjavi s placebom, in sicer zaradi večjega deleža bolnikov, ki dosežejo popolno remisijo do 60. dne, v skupini z midostavrinom (58,9 % v primerjavi s 53,5 %; p=0,073). Tak trend se je kazal tudi pri upoštevanju vseh bolnikov, ki so dosegli popolno remisijo v času indukcijskega zdravljenja (65,0 % v primerjavi z 58,0 %; p=0,027). Poleg tega je bila med bolniki, ki so v času indukcijskega zdravljenja dosegli popolno remisijo, kumulativna pogostnost recidiva po 12. mesecih 26 % v skupini z midostavrinom v primerjavi z 41 % v skupini s placebom.

Tudi rezultati analize občutljivosti tako za celokupno preživetje kot za preživetje brez dogodkov s cenzuriranjem podatkov na dan presaditve krvotvornih matičnih celic podpirajo klinično prednost uporabe midostavrina skupaj s standardno kemoterapijo v primerjavi z uporabo placeba.

Na sliki 2 so prikazani rezultati celokupnega preživetja glede na status presaditve krvotvornih matičnih celic. Za preživetje brez dogodkov (v primeru doseganja popolne remisije v 60 dneh od začetka zdravljenja) je bilo razmerje ogroženosti v prid midostavrinu (HR: 0,602 [95-odstotni IZ: 0,372, 0,974] pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic in 0,827 [95-odstotni IZ: 0,689, 0,993] pri bolnikih brez presaditve krvotvornih matičnih celic).

Slika 2 Kaplan Meierjeva krivulja celokupnega preživetja glede na status presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC) pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo



Pri analizi podskupin pri ženskah ni bilo opaziti očitne prednosti glede celokupnega preživetja, so pa pri ženskah opazali koristi zdravljenja pri vseh sekundarnih ciljnih opazovanja za oceno učinkovitosti (glejte preglednico 6).

Preglednica 6 Pregled celokupnega preživetja, preživetja brez dogodkov, stopnje popolne remisije, preživetja brez bolezni in kumulativne pogostnosti recidiva po spolu pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo

cilj opazovanja	skupno 95-odstotni IZ	moški 95-odstotni IZ	ženske 95-odstotni IZ
celokupno preživetje (HR)	0,774 (0,629, 0,953)	0,533 (0,392, 0,725)	1,007 (0,757, 1,338)
preživetje brez dogodkov (popolna remisija v času indukcijskega zdravljenja) (HR)	0,728 (0,613, 0,866)	0,660 (0,506, 0,861)	0,825 (0,656, 1,037)
popolna remisija v času indukcijskega zdravljenja (OR)	0,743* (0,550, 1,005)	0,675* (0,425, 1,072)	0,824* (0,552, 1,230)
preživetje brez bolezni (popolna remisija v času indukcijskega zdravljenja) (HR)	0,663 (0,516, 0,853)	0,594 (0,408, 0,865)	0,778 (0,554, 1,093)
kumulativna pogostnost recidiva (popolna remisija v času indukcijskega zdravljenja) (HR)	0,676 (0,515, 0,888)	0,662 (0,436, 1,006)	0,742 (0,516, 1,069)

* razmerje obov je izračunano kot: (število bolnikov brez popolne remisije ob zdravljenju / število bolnikov s popolno remisijo ob zdravljenju) / (število bolnikov brez popolne remisije ob placebo / število bolnikov s popolno remisijo ob placebo)

HR= razmerje ogroženosti, *hazard ratio*; OR= razmerje obov, *odds ratio*

Učinkovitosti in varnosti pri bolnikih, ki so bili stari >60 do 70 let, sta bili ovrednoteni kot del v študije, faza II, na pobudo raziskovalcev z eno samo študijsko skupino bolnikov, pri kateri so ocenjevali midostavrin v kombinaciji z intenzivnim indukcijskim zdravljenjem in v okviru konsolidacijskega zdravljenja skupaj s presaditvijo homolognih matičnih celic ter v okviru vzdrževalnega zdravljenja z enim samim zdravilom pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo s prisotno mutacijo FLT3-ITD. Po podatkih končne analize je bilo po 2 letih pri bolnikih, ki so bili stari več kot 60 let (128 od 440 bolnikov), preživetje brez dogodkov (primarni cilj opazovanja) 34 % (95-odstotni IZ: 27, 44), mediana celokupnega preživetja je bila 22,7 meseca.

Agresivna sistemska mastocitoza, sistemska mastocitoza s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitna levkemija

Učinkovitost midostavrina pri bolnikih z agresivno sistemska mastocitozo, sistemska mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo (MCL), opredeljenimi s skupnim izrazom napredovala sistemska mastocitoza (SM), so vrednotili v dveh odprtih multicentričnih študijah z eno samo študijsko skupino (pri skupno 142 bolnikih).

Ključna študija je bila multicentrična študija faze II z eno študijsko skupino s 116 bolniki z napredovalo sistemska mastocitozo (študija CPKC412D2201). Midostavrin so bolniki prejeli peroralno v odmerku 100 mg dvakrat na dan do napredovanja bolezni ali razvoja nesprejemljive toksičnosti. Od 116 vključenih bolnikov jih je bilo 89 ocenjenih kot primernih za presojo odziva in ti bolniki so predstavljali populacijo za primarno oceno učinkovitosti. Med temi bolniki jih je imelo 73 agresivno sistemska mastocitozo (med njimi jih je bilo 57 s pridruženo hematološko neoplazmo), 16 bolnikov pa je imelo mastocitno levkemijo (6 s pridruženo hematološko neoplazmo). Mediana starost v populaciji za primarno oceno učinkovitosti je bila 64 let, pri čemer je bila približno polovica bolnikov stara najmanj 65 let. Približno ena tretjina (36 %) jih je prej že prejela antineoplastična zdravila zaradi agresivne sistemske mastocitoze, sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo ali mastocitne levkemije. V populaciji za primarno oceno učinkovitosti je imelo ob izhodišču 65 % bolnikov več kot en merljiv klinični izvid C (*measurable C finding*) (trombocitopenijo, hipoalbuminemijo, anemijo, zvišano vrednost celokupnega bilirubina, od transfuzij odvisno anemijo, zmanjšanje telesne mase, nevtropenijo, zvišano vrednost alanin aminotransferaze ali zvišano vrednost aspartat aminotransferaze). Mutacijo KIT D816V so odkrili pri 82 % bolnikov.

Primarni cilj opazovanja je bila celokupna stopnja odziva (ORR - *overall response rate*). Stopnjo odziva so ocenjevali na osnovi modificiranih kriterijev po Valentu in Chesonu, odzive pa so obravnavali člani nadzornega odbora študije. Sekundarni cilji opazovanja so vključevali trajanje odziva, čas do odziva in celokupno preživetje. Odzivi na midostavrin so prikazani v preglednici 7. Aktivnost bolezni so opazovali ne glede na število predhodnih terapij in prisotnost oziroma odsotnost pridružene hematološke neoplazme. Potrjene odzive so opažali tako pri bolnikih z mutacijo KIT D816V (celokupna stopnja odziva = 63 %) kot pri tistih z mutacijo KIT D816V divjega tipa ali neznanega statusa (celokupna stopnja odziva = 43,8 %). Vendar pa je bila mediana preživetja pri bolnikih z mutacijo KIT D816V daljša, 33,9 meseca (95-odstotni IZ: 20,7, 42), kot pri bolnikih z mutacijo KIT D816V divjega tipa ali neznanega statusa, 10 mesecev (95-odstotni IZ: 6,9, 17,4). Pri šestinštiridesetih odstotkih bolnikov je prišlo do več kot 50-odstotnega zmanjšanja infiltracije v kostnem mozgu, pri 58 % pa je prišlo do več kot 50-odstotnega znižanja vrednosti triptaze v serumu. Volumen vranice se je zmanjšal za ≥ 10 % pri 68,9 % tistih bolnikov, pri katerih so po izhodiščnem opravili še najmanj eno ocenjevanje (pri 26,7 % bolnikov je prišlo do zmanjšanja vranice za ≥ 35 %, kar ustreza 50-odstotnemu zmanjšanju pri palpaciji).

Mediani čas do odziva je bil 0,3 meseca (od 0,1 do 3,7 meseca). Mediano trajanje spremljanja bolnikov je bilo 43 mesecev.

Preglednica 7 Učinkovitost midostavrina pri agresivni sistemske mastocitozi, sistemske mastocitozi s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitni levkemiji: populacija za primarno oceno učinkovitosti

	vsi N=89	agresivna sistemska mastocitoza N=16	sistemska mastocitoza s pridruženo hematološko neoplazmo N=57	mastocitna levkemija N=16
Primarni cilj opazovanja				
celokupna stopnja odziva, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(95 % IZ)	(48,6, 69,8)	(47,6, 92,7)	(44,1, 70,9)	(24,7, 75,3)
pomemben odziv, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
delni odziv, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
stabilna bolezen, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
napredovanje bolezni, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundarni cilji opazovanja				
mediano trajanje odziva, meseci (95 % IZ)	18,6 (9,9, 34,7)	36,8 (5,5, NO)	10,7 (7,4, 22,8)	ND (3,6, NO)
mediano celokupno preživetje, meseci (95 % IZ)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NO)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NO)
Kaplan-Meierjeve ocene po 5 letih (95% IZ)	26,1 (14,6, 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3, 56,8)

NO: ni ocenjeno, ND: ni doseženo

Bolnike, ki so prejeli antineoplastično zdravilo izven študijskega okvira, so v trenutku prejema novega zdravljenja opredelili, kot da je bolezen pri njih napredovala.

Čeprav je bila študija oblikovana za ocenjevanje po modificiranih kriterijih po Valentu in Chesonu, kot naknadna eksploratorna analiza, je bila učinkovitost ovrednotena tudi po dogovorjenih kriterijih mednarodne delovne skupine 2013 *International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis* (IWG-MRT-ECNM). Odziv na zdravilo Rydapt je bil določen s pomočjo komputacijskega algoritma, ki je bil uporabljen brez presoje vrednosti. Izmed 116 bolnikov jih je 113 imelo izvid C po opredelitvi s kriteriji odziva IWG (pri čemer ascites ni štel med izvide C). Upoštevali so vse odzive, potrebna pa je bila potrditev izvida po 12 tednih (glejte preglednico 8).

Preglednica 8 Učinkovitost midostavrina pri agresivni sistemski mastocitozi, sistemski mastocitozi s pridruženom hematološko neoplazmo in mastocitni levkemiji po dogovorjenih kriterijih IWG-MRT-ECNM z uporabo algoritmskega pristopa

	vsi ocenjeni bolniki	agresivna sistemski mastocitoza	sistemski mastocitoza s pridruženom hematološko neoplazmo	mastocitna levkemija	neznan podtip bolezn
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
celokupna stopnja odziva, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95-odstotni IZ)	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
najboljši dosežen odziv, n (%)					
popolna remisija	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
delna remisija	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
klinično izboljšanje	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
trajanje odziva*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediana (95-odstotni IZ)	NO (27,0, NO)	36,8 (10,3, 36,8)	NO (17,3, NO)	NO (4,1, NO)	NO
celokupno preživetje					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediana (95-odstotni IZ)	29,9 (20,3, 42,0)	51,1 (34,7, NO)	22,1 (16,8, 32,2)	22,6 (8,3, NO)	NO

* obdobje za potrditev odzivov: 12 tednov

Analiza izključuje ascites, kot izvid C.

Bolnike, ki so prejeli antineoplastično zdravilo izven študijskega okvira, so v trenutku prejema novega zdravljenja opredelili, kot da je bolezen pri njih napredovala.

Podporna študija je bila multicentrična, odprta študija faze II z eno študijsko skupino pri 26 bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženom hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo (študija CPKC412A2213). Midostavrin so bolniki prejeli peroralno v odmerku 100 mg dvakrat na dan v 28-dnevni ciklusi. Če pri bolniku do konca drugega ciklusa ni prišlo do pomembnega odziva ali delnega odziva, je moral prekiniti jemanje študijskega zdravila. Dvajset (76,9 %) bolnikov je imelo agresivno mastocitozo (17 izmed njih [85 %] s pridruženom hematološko neoplazmo), 6 bolnikov (23,1 %) pa je imelo mastocitno levkemijo (2 izmed njih [33,3 %] s pridruženom hematološko neoplazmo). Mediana starost bolnikov je bila 64,5 let, pri čemer je bila polovica bolnikov stara najmanj 65 let. Ob izhodišču je imelo 88,5 % bolnikov več kot en merljiv klinični izvid C (angl. *measurable C finding*), 69,2 % bolnikov pa je predhodno že prejelo antineoplastična zdravila po najmanj eni shemi.

Primarni cilj opazovanja je bila celokupna stopnja odziva, ocenjena na osnovi kriterijev po Valentu v času prvih dveh ciklusov zdravljenja. Devetnajst bolnikov (73,1 %; 95 % IZ = [52,2, 88,4]) je doseglo odziv v času prvih dveh ciklusov zdravljenja (13 jih je doseglo pomemben odziv, 6 pa delni odziv). Mediano trajanje spremljanja je bilo 73 mesecev, mediane vrednosti trajanja odziva pa niso dosegli. Mediano celokupno preživetje je bilo 40,0 meseca (preživetje bolnikov so spremljali samo eno leto po zaključku zdravljenja).

Pediatrična populacija

V študiji faze II so midostavrin v kombinaciji s kemoterapijo raziskovali pri pediatričnih bolnikih z novo odkrito akutno mieloično levkemijo z mutacijo FLT3. Izmed treh v študijo vključenih bolnikov z akutno mieloično levkemijo z mutacijo FLT3 je pri dveh bolnikih (starih 10 in 14 let) prišlo do toksičnega delovanja, zaradi katerega je bilo treba znižati odmerjanje, (DLT, dose limiting toxicity) po drugem indukcijskem ciklusu z midostavrinom (30 mg/m² dvakrat na dan) v kombinaciji s kemoterapijo (ki je vključevala citarabin 2 g/m² na dan od 1. do 5. dne, fludarabin 30 mg/m² na dan od 1. do 5. dne in idarubicin 12 mg/m² na 2., 4. in 6. dan). Pri obeh bolnikih je prišlo do izrazite zakasnitve hematološkega okrevanja (kar pomeni do dolgotrajne trombocitopenije 4. stopnje, ki je trajala 44 dni pri prvem bolniku in 51 dni pri drugem, in do nevtropenije 4. stopnje, ki je trajala 46 dni pri drugem bolniku). V okviru prvega indukcijskega ciklusa sta oba bolnika prejela midostavrin v kombinaciji s citarabinom, etopozidom in idarubicinom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rydapt za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje maligne mastocitoze in mastocitne levkemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Rydapt za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje akutne mieloične levkemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Midostavrin je učinkovina z dobro absorpcijo in slabo topnostjo. Farmakološko aktivna sta dva od metabolitov midostavrina (CGP52421 in CGP62221). Po večkratnem odmerjanju je farmakokinetika midostavrina in metabolita CGP62221 časovno pogojena, in sicer se v prvem tednu njuni koncentraciji zvišujeta, nato pa se začneta zniževati, dokler ne dosežeta stanja dinamičnega ravnovesja na 28. dan. Koncentracija metabolita CGP52421 se, kot kaže, ne zniža v taki meri kot koncentraciji midostavrina in CGP62221.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost midostavrina po peroralnem odmerjanju ni znana.

Pri človeku se midostavrin po peroralnem odmerjanju hitro absorbira in doseže najvišjo skupno radioaktivnost v času T_{max} 1 do 3 ure po odmerjanju. Pri populacijski farmakokinetični analizi se je pokazalo, da je pri bolnikih absorpcija odmerkov >50 mg dvakrat na dan, manj kot sorazmerna odmerku.

Pri zdravih preiskovancih se je po odmerjanju enkratnega odmerka 50 mg midostavrina skupaj s hrano AUC midostavrina povečala na 20.800 ng*h/ml, C_{max} pa se je znižala na 963 ng/ml (glejte poglavje 4.5). Podobno se je AUC metabolitov CGP52421 in CGP62221 povečala na 19.000 oziroma 29.200 ng*h/ml, C_{max} pa se je znižala na 172 oziroma 455 ng/ml. Tudi čas za doseganje najvišje koncentracije je bil daljši pri odmerjanju skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob. T_{max} je bil daljši pri vseh treh snoveh, mediani T_{max} midostavrina je bil 3 ure, T_{max} metabolitov CGP52421 in CGP62221 pa je bil podaljšan na 6 oziroma 7 ur.

V kliničnih študijah so učinkovitost in varnost zdravila Rydapt raziskovali v pogojih odmerjanja skupaj z lahkim obrokom. Po peroralnem odmerjanju posameznega 100 mg odmerka midostavrina na poln želodec so bili pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo parametri midostavrina naslednji: AUC_{inf} je bila 49.600 ng*h/ml, C_{max} je bila 2.940 ng/ml, T_{max} pa je bil 3 ure. Za metabolit CGP52421 sta bili AUC_{0-12h} 2.770 ng*h/ml in C_{max} 299 ng/ml. Za metabolit CGP62221 sta bili AUC_{0-12h} 8.700 ng*h/ml, C_{max} pa 931 ng/ml. Po večkratnem peroralnem odmerjanju 100 mg odmerka midostavrina dvakrat na dan je bila pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo $C_{min,ss}$ midostavrina v plazmi 919 ng/ml, pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo pa 1.060 ng/ml. $C_{min,ss}$ metabolita CGP62221 pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo je bila 1.610 ng/ml, pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo pa 2.020 ng/ml. $C_{min,ss}$ metabolita CGP52421 pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo je bila 8.630 ng/ml, pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo pa 2.860 ng/ml.

Porazdelitev

Midostavrin se porazdeli po tkivih z geometričnim povprečjem navideznega volumna porazdelitve 95,2 l (Vz/F). Midostavrin in njegovi metaboliti se porazdelijo večinoma v plazmi in manj v eritrocitih. Po podatkih *in vitro* se midostavrin v več kot 98 % veže na plazemske beljakovine, kot so albumini, α 1-kisli glikoprotein (AGP) in lipoproteini.

Biotransformacija

Midostavrin se metabolizira z encimi CYP3A4 večinoma z oksidativnimi procesi. Med najpomembnejšimi učinkovinami v plazmi so midostavrin in dva glavna aktivna metabolita, CGP62221 (nastaja z O-demetilacijo) in CGP52421 (nastaja s hidroksilacijo), ki 96 ur po prejemu enkratnega odmerka 50 mg midostavrina pomenita $27,7 \pm 2,7$ % oziroma $38,0 \pm 6,6$ % celotne izpostavljenosti zdravilu v plazmi.

Izločanje

Mediani končni razpolovni časi midostavrina, CGP62221 in CGP52421 v plazmi so približno 20,9 ure, 32,3 ure oziroma 471 ur. Povprečna vrednost navideznega očistka iz plazme (CL/F) je bila pri zdravih preiskovancih 2,4-3,1 l/h. Po ocenah populacijske farmakokinetike znaša očistek midostavrina v stanju dinamičnega ravnovesja 5,9 l/h pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo in 4,4 l/h pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo. Po podatkih študije masnega ravnovesja pri ljudeh (The Human Mass Balance study) je izločanje z blatom najpomembnejši način izločanja (78 % danega odmerka), in sicer se večina odmerka izloči v obliki metabolitov (73 % danega odmerka), medtem kot nespremenjeni midostavrin predstavlja samo 3 % danega odmerka. Samo 4 % danega odmerka so prestregli v urinu.

Linearnost/nelinearnost

Po odmerjanju posameznih odmerkov v okviru od 25 mg do 100 mg je farmakokinetika midostavrina in njegovih metabolitov večinoma sorazmerna z višino odmerka brez večjih odstopanj. Po odmerjanju večkratnih odmerkov v okviru od 50 mg do 225 mg na dan pa so opažali povečevanje izpostavljenosti, ki je bilo manjše od sorazmernega.

Po večkratnih peroralnih odmerkih kaže midostavrin časovno pogojeno farmakokinetiko z začetnim zviševanjem koncentracije v plazmi v prvem tednu (vrh najnižjih koncentracij C_{min}), nato pa se koncentracija začne zniževati in doseže stanje dinamičnega ravnovesja po približno 28 dneh (gre za 2,5-kratno znižanje). Natančen mehanizem, ki povzroča zniževanje koncentracije midostavrina, sicer še ni pojasnjen, verjetno pa gre za avtoindukcijske lastnosti midostavrina in njegovih dveh aktivnih metabolitov CGP52421 in CGP62221 na encim CYP3A4. Podoben trend kaže farmakokinetika metabolita CGP62221. Koncentracije metabolita CGP52421 so se po enem mesecu zdravljenja pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo zvišale do 2,5-kratno, pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo pa do 9-kratno v primerjavi z midostavrinom.

In vitro vrednotenje možnosti za medsebojno delovanje med zdravili

Po podatkih raziskav *in vitro* midostavrin in njegova aktivna metabolita CGP52421 in CGP62221 štejejo med zaviralce CYP1A2 in CYP2E1 ter induktorje CYP2B6 (indukcija posredovana s CAR) in CYP1A2 (indukcija posredovana z AhR).

Raziskave *in vitro* so pokazale, da bi lahko midostavrin, CGP52421 in CPG62221 potencialno zavirali prenašalce BCRP in BSEP. Po podatkih simulacij s fiziološko zasnovanimi farmakokinetičnimi modeli (physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models) je malo verjetno, da bi midostavrin pri odmerjanju 50 mg ali 100 mg dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja povzročal klinično pomembno inhibicijo prenašalca OATP1B.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

V analizah modela populacijske farmakokinetike niso opazili pomembnega vpliva starosti na farmakokinetiko midostavrina in njegovih dveh aktivnih metabolitov pri bolnikih v starosti od 65 do 85 let. Pri odraslih bolnikih, ki imajo agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo, mastocitno levkemijo in akutno mieloično levkemijo, prilagajanje odmerjanja midostavrina na osnovi starosti ni potrebno.

Pediatrični bolniki

Pri otrocih in mladostnikih uporaba zdravila Rydapt ni priporočena (glejte poglavje 4.2). Farmakokinetiko midostavrina pri pediatričnih bolnikih so raziskovali v študiji faze I s stopnjevanjem odmerka v monoterapiji pri 22 bolnikih (12 v starosti od 0-2 leti in 10 v starosti od 10-17 let), ki so imeli akutno mieloično levkemijo ali akutno limfatično levkemijo s prerazporeditvijo gena MLL, in sicer so uporabili populacijski pristop ocenjevanja farmakokinetike. Vrednosti farmakokinetičnih parametrov midostavrina so se zviševale manj kot sorazmerno z odmerjanjem posameznih in večkratnih odmerkov 30 mg/m² in 60 mg/m². Ker je farmakokinetičnih podatkov pri pediatričnih bolnikih malo, jih ni mogoče primerjati s farmakokinetičnimi podatki midostavrina pri odraslih.

Spol

V analizah modela populacijske farmakokinetike glede vpliva spola na očistek midostavrina in njegovih aktivnih metabolitov niso prišli do statistično značilnih rezultatov in ocenjujejo, da predvidene razlike v izpostavljenosti (<20 %) niso klinično pomembne. Prilagajanje odmerjanja midostavrina na osnovi spola bolnika ni potrebno.

Rasna in etnična pripadnost

Farmakokinetični profili se med pripadniki bele in črne rase ne razlikujejo. Po podatkih študije faze I pri zdravih japonskih prostovoljcih so farmakokinetični profili midostavrina in njegovih metabolitov (CGP62221 in CGP52421) pri teh preiskovancih podobni tistim, ki so jih opazili v drugih farmakokinetičnih študijah, v katere so bili vključeni pripadniki bele in črne rase. Prilagajanje odmerjanja midostavrina na osnovi etnične pripadnosti bolnika ni potrebno.

Okvara jeter

V študiji za oceno vpliva okvare jeter so ocenjevali sistemsko izpostavljenost midostavrinu po peroralnem odmerjanju 50 mg dvakrat na dan 6 dni in po enem odmerku 50 mg na 7. dan pri preiskovancih, ki so imeli ob izhodišču blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnje A oziroma B), ter po enkratnem odmerku 50 mg pri preiskovancih, ki so imeli hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnje C), v primerjavi s kontrolnimi preiskovanci z normalnim delovanjem jeter. V vseh skupinah je midostavrin dosegel najvišjo koncentracijo v času od 2 do 3 ure po odmerjanju posameznih ali večkratnih odmerkov. Pri zdravih preiskovancih je bila 1. dan AUC_{0-12} 8.130 ng*h/ml, C_{max} pa 1.206 ng/ml. Pri preiskovancih z blago oziroma zmerno okvaro jeter je bila AUC_{0-12} za 39 % oziroma 36 % manjša. Po 7 dneh je bila pri zdravih preiskovancih AUC na osnovi najnižjih koncentracij pred odmerjanjem, kar pomeni površina pod krivuljo najnižjih koncentracij pred odmerjanjem od 1. do 7. dne (AUC_{trough}) 5.410 ng*h/ml, pri preiskovancih z blago oziroma zmerno okvaro jeter pa je bila ta manjša za 35 % oziroma 20 %. AUC_{tau} je bila na 7. dan manjša za 28 % oziroma za 20 %.

Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter sta bili geometrični povprečji C_{max} in AUC_{inf} midostavrina manjši kot pri kontrolni skupini (C_{max} : 1.360 ng/ml, AUC_{inf} : 30.100 ng.h/ml). Pri preiskovancih s hudo okvaro jeter je bila C_{max} midostavrina v povprečju nižja za 78 %, AUC_{inf} midostavrina pa je bila v povprečju manjša za 59 %.

Nazadnje so dolgoročne podatke pri bolnikih analizirali z metodami populacijske farmakokinetike. Pri tem v populacijah bolnikov z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo oziroma z akutno mieloično levkemijo niso ugotovili nobenega vpliva okvare jeter pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter.

V celoti pri preiskovancih z blago, zmerno oziroma hudo okvaro jeter izpostavljenost (AUC) midostavrinu in njegovima metabolitoma (CGP62221 in CGP5242) v plazmi ni bila večja kot pri preiskovancih z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno prilagajati odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je izpostavljenost midostavrinu in njegovemu aktivnemu metabolitu CGP62221 bistveno manjša kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2), vendar pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni zadostnih podatkov o učinkovitosti, ki bi kazali, da bi bilo treba odmerjanje prilagoditi.

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice je manj pomembna pot izločanja midostavrina. Posebne študije midostavrina za oceno vpliva okvare ledvic niso izvajali. Opravili so analize populacijske farmakokinetike na osnovi podatkov iz kliničnih študij pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo (n=180) oziroma agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo (n=141). Med 321 vključenimi bolniki jih je 177 že prej imelo blago (n=133), zmerno (n=60) oziroma hudo (n=4) okvaro ledvic (z očistkom kreatinina med ≤ 15 ml/min in < 90 ml/min). 144 bolnikov je imelo ob izhodišču normalno ledvično funkcijo (z očistkom kreatinina > 90 ml/min). Na osnovi analize populacijske farmakokinetike okvara ledvic ni bistveno vplivala na očistek midostavrina, zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka midostavrina ni potrebno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zaradi toksičnega delovanja, ki omejuje odmerjanje zdravila, pri živalih ni bilo mogoče doseči izpostavljenosti zdravilu, ki bi ustrezala terapevtski izpostavljenosti pri ljudeh. Vse spodaj navedene ugotovitve pri živalih so opažali pri izpostavljenosti midostavrinu, ki je bila precej manjša od terapevtskih ravni.

Farmakološka varnost in toksičnost pri posameznih/ponavljajočih odmerkih

Rezultati študij farmakološke varnosti kažejo majhno verjetnost, da bi midostavrin lahko vplival na vitalne funkcije centralnega živčevja. *In vitro* midostavrin ni zaviral delovanja kanalčkov hERG do koncentracije, ki je enaka meji topnosti 12 µM. Dva glavna metabolita pri človeku GGP52421 in CGP62221, ki so ju prav tako testirali pri meji topnosti, sta zmanjšala pretok ionov skozi kanalčke z zmerno varnostno rezervo. V raziskavah ponovljenih odmerkov pri psih so pri posameznih živalih opažali znižanje frekvence srčnega utripa, podaljšanje intervala P-Q in občasno pojavljanje atrioventrikularnega bloka.

V študijah ponavljajočih odmerkov so bili tarčni organi toksičnega delovanja gastrointestinalni trakt (bruhanje pri psih in opicah, diareja in spremembe na sluznici), testisi (zmanjšanje spermatogeneze), kostni mozeg (hipocelularnost) in limfatični organi (zmanjšana vsebnost limfocitov oziroma atrofija). Učinke na kostni mozeg in limfatične organe so spremljale hematološke spremembe, in sicer znižane vrednosti levkocitnih, limfocitnih in eritrocitnih parametrov. Zvišane vrednosti jetrnih encimov (ALT in AST) so opažali v vseh raziskavah na podganah in v dolgotrajnih raziskavah (s trajanjem najmanj 3 mesece) pri psih in opicah, temu ustreznih histopatoloških sprememb pa niso opažali.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V študijah plodnosti pri podganah je bil midostavrin povezan z zmanjšano plodnostjo, testikularno degeneracijo in atrofijo, zmanjšano gibljivost semenčic, oligospermijo in aspermijo, pogostejšo resorpcijo ploda, zmanjšano pogostnost zanositve in zmanjšano število vgnezditev in živih zarodkov.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah in kuncih so opažali povečano število poznih resorpcij, zmanjšano plodovo telesno maso in slabšo osifikacijo skeleta.

V študiji prenatalnega in postnatalnega razvoja so opažali distocijo zaradi maternalnih vzrokov in zmanjšano število mladičev, nižjo telesno maso mladičev ter pospešeno popolno odpiranje oči in zakasnelo ontogenezo avrikularnega odziva na nenaden stimulus (*auricular startle*).

Raziskave na mladičih

V študiji toksičnosti so mladičem podgan dajali midostavrin od 7. do 70. dne po rojstvu. Opažali so zmanjšanje telesne mase, krvavitve in mešanocelično infiltracijo v pljučih ter eritrocitozo/eritrofagocitozo v mezenteričnih bezgavkah. Odmerjanje ni vplivalo na telesni razvoj, senzorične funkcije in vedenjske funkcije. Pri odmerjanju 0, 5 in 15 mg/kg/dan, a ne pri odmerjanju 2 mg/kg/dan, so se znižali indeks parjenja, indeks plodnosti in stopnja koncepcije.

Genotoksičnost

V študijah genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo*, v katerih so proučevali ustrezne cilje opazovanja za oceno genotoksičnosti, ni bilo nobenih znakov za mutageno ali klastogeno delovanje zdravila. Študij kancerogenosti niso izvajali.

Ocena tveganja za okolje

Študije za oceno tveganja za okolje kažejo, da je midostavrin potencialno lahko obstojen, bioakumulativen in toksičen za okolje.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

makrogolglicerol hidroksistearat
makrogol
brezvodni etanol
mono-di-trigliceridi koruznega olja
vseracemni-alfa-tokoferol

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
prečiščena voda

Tiskarsko črnilo

karmin (E120)
hipromeloza
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz poliamida/aluminija/polivinilklorida (PA/Al/PVC-Al). En pretisni omot vsebuje 4 mehke kapsule.

Pakiranje vsebuje 56 (2 pakiranja po 28) ali 112 (4 pakiranja po 28) mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1218/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. september 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 30. maj 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): Imetnik dovoljenja za promet mora izvesti študijo in predložiti rezultate študije z oznako A2408 za ocenitev učinkovitosti in varnosti midostavrina v kombinaciji s standardno kemoterapijo v okviru indukcijskega in konsolidacijskega zdravljenja, ki mu sledi 12-mesečno zdravljenje z midostavrinom v monoterapiji pri odraslih bolnikih (starih ≥ 18 let) z novo odkrito akutno mieloično levkemijo s prisotno mutacijo FLT3, s katero bo raziskana učinkovitost zdravila pri starejših bolnikih.	december 2022 (končno poročilo o študiji)

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rydapt 25 mg mehke kapsule
midostavrin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje 25 mg midostavrina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makroglicerol hidroksistearat in brezvodni etanol. Za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule

56 (2 pakiranja po 28) kapsul
112 (4 pakiranja po 28) kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakiranja po 28) kapsul
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakiranja po 28) kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Rydapt 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VMESNA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Rydapt 25 mg mehke kapsule
midostavrin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje 25 mg midostavrina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol hidroksistearat in brezvodni etanol. Za več podatkov glejte Navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehka kapsula

28 kapsul. Ni namenjen ločeni prodaji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakiranja po 28) kapsul
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakiranja po 28) kapsul

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Rydapt 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Rydapt 25 mg kapsule
midostavrin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rydapt 25 mg mehke kapsule midostavrin

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rydapt in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rydapt
3. Kako jemati zdravilo Rydapt
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rydapt
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rydapt in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Rydapt

Zdravilo Rydapt vsebuje učinkovino midostavrin. Sodi v skupino zdravil, ki jih imenujemo zaviralci protein kinaz.

Za kaj uporabljamo zdravilo Rydapt

Zdravilo Rydapt uporabljamo za zdravljenje akutne mieloične levkemije (AML) pri odraslih, ki imajo okvarjen gen z imenom FLT3. Akutna mieloična levkemija je oblika raka določenih belih krvnih celic (ki jih imenujemo mieloične celice), pri kateri v telesu nastaja preveč nenormalnih celic te vrste.

Zdravilo Rydapt uporabljamo pri odraslih tudi za zdravljenje agresivne sistemske mastocitoze, sistemske mastocitoze s pridruženo hematološko neoplazmo ali mastocitne levkemije. Gre za bolezni, pri katerih v telesu nastaja preveč mastocitov, ki so vrsta levkocitov. Simptomi bolezni se pojavijo takrat, ko v organe, kot so jetra, kostni mozeg ali vranica, prispe preveč mastocitov in ti v kri sproščajo snovi, kot je histamin.

Kako deluje zdravilo Rydapt

Midostavrin zavira delovanje nekaterih encimov (kinaz) v nenormalnih celicah in tako prepreči njihovo delitev in razmnoževanje.

Pri akutni mieloični levkemiji na začetku zdravljenja zdravilo Rydapt vedno uporabljamo skupaj s kemoterapijo (zdravila proti raku).

Če vas zanima, kako zdravilo Rydapt deluje ali zakaj so vam ga predpisali, se obrnite na svojega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Rydapt

Skrbno se držite zdravnikovih navodil. Lahko se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila Rydapt

- če ste alergični na midostavrin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični na to zdravilo, se posvetujte z zdravnikom.
- če že jemljete katero od naslednjih zdravil:
 - zdravila za zdravljenje tuberkuloze, kot je rifampicin,
 - zdravila za zdravljenje epilepsije, kot sta karbamazepin ali fenitoin,
 - enzalutamid, zdravilo za zdravljenje raka prostate,
 - šentjanževka (z drugim imenom *Hypericum perforatum*), zdravilo rastlinskega izvora, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije.

V času zdravljenja z zdravilom Rydapt se je treba izogibati uporabi navedenih zdravil. Če vam v času zdravljenja z zdravilom Rydapt naročijo, da morate začeti z jemanjem katerega od navedenih zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Rydapt se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate kakršnokoli okužbo,
- če imate katero od bolezni srca,
- če imate težave s pljuči ali dihanjem,
- če imate težave z ledvicami.

Če v času zdravljenja z zdravilom Rydapt opazite katerega od spodaj navedenih simptomov, takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro:

- če imate zvišano telesno temperaturo, vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih, saj to lahko pomeni, da imate znižano število levkocitov,
- če opazate pojavljanje novih ali poslabšanje že prisotnih simptomov, kot so zvišana telesna temperatura, kašelj z izkašljevanjem sluzi ali brez nje, bolečine v prsnem košu, oteženo dihanje ali zadihanost, saj so to lahko znaki težav s pljuči,
- če imate ali opazate bolečine ali neprijeten občutek v prsnem košu, občutek, da boste izgubili zavest, izgubite zavest, ste omotični, imate pomodrele ustnice, roke ali stopala, ste zadihani ali otekate v noge ali kožo, saj so to lahko znaki težav s srcem.

Zdravnik vam bo moral morda spremeniti ali začasno prekiniti odmerjanje zdravila Rydapt ali pa zdravilo dokončno ukiniti.

Spremljanje v času zdravljenja z zdravilom Rydapt

V času zdravljenja z zdravilom Rydapt vam bo zdravnik redno pregledoval kri, da bo lahko spremljal število krvnih celic (levkocitov, eritrocitov in trombocitov) in vrednosti elektrolitov (npr. kalcija, kalija in magnezija) v telesu. Poleg tega vam bo zdravnik redno pregledoval delovanje srca in pljuč.

Otroci in mladostniki

Zdravila Rydapt se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, ki so stari manj kot 18 let in prejemajo tudi druge vrste kemoterapije, ker bi lahko povzročilo hudo znižanje števila določenih vrst krvnih celic.

Druga zdravila in zdravilo Rydapt

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To je pomembno zato, ker zdravilo Rydapt lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil, pa tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Rydapt.

V času zdravljenja z zdravilom Rydapt se morate izogibati uporabi naslednjih zdravil:

- zdravil za zdravljenje tuberkuloze, npr. rifampicina,
- zdravil za zdravljenje epilepsije, npr. karbamazepina ali fenitoina,
- enzalutamida, zdravila za zdravljenje raka prostate,
- šentjanževke (z drugim imenom *Hypericum perforatum*), zeliščnega zdravila, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije.

Zdravniku ali farmacevtu morate povedati, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- nekatera zdravila za zdravljenje okužb, npr. ketokonazol in klaritromicin,
- nekatera zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, npr. ritonavir ali efavirenz,
- nekatera zdravila za zdravljenje depresije, npr. nefazodon ali bupropion,
- nekatera zdravila za uravnavanje vrednosti maščob v krvi, npr. atorvastatin ali rosuvastatin,
- tizanidin, zdravilo za sproščanje mišic,
- klorzoksazon, zdravilo za lajšanje bolečin pri spastičnosti (zakrčenosti) mišic.

Če jemljete katero od navedenih zdravil, vam bo zdravnik v času zdravljenja z zdravilom Rydapt morda moral predpisati druga zdravila.

Zdravnika morate obvestiti tudi v primeru, da jemljete zdravilo Rydapt in vam dodatno predpišejo novo zdravilo, ki ga še niste jemali sočasno z zdravilom Rydapt.

Če niste prepričani, ali vaše zdravilo sodi med zgoraj naštetá zdravila, se obrnite na zdravnika.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Rydapt lahko škoduje nerojenemu otroku in ni priporočeno v času nosečnosti. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Zdravilo Rydapt lahko škoduje otroku. Dojiti ne smete v času zdravljenja z zdravilom Rydapt in še najmanj 4 mesece po zaključku zdravljenja.

Kontracepcija pri ženskah

Če v času jemanja zdravila Rydapt zanosite, lahko zdravilo škoduje otroku. Zdravnik vam bo naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rydapt opravite nosečnostni test in se prepričate, da niste noseči. V času jemanja zdravila Rydapt in še najmanj 4 mesece po tem, ko ga prenehate jemati, morate uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Z zdravnikom se pogovorite, katera metoda kontracepcija bi bila za vas najprimernejša.

Če zanosite ali posumite, da ste zanosili, takoj obvestite zdravnika.

Plodnost

Zdravilo Rydapt lahko zmanjša plodnost pri moških in pri ženskah. Pred začetkom zdravljenja se morate o tem pogovoriti z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Pri vožnji in upravljanju strojev bodite posebno previdni, saj v času jemanja zdravila Rydapt lahko pride do omotice in vrtoglavice.

Zdravilo Rydapt vsebuje brezvodni etanol (alkohol)

To zdravilo vsebuje 666 mg alkohola (etanola) na 200-miligramski odmerek (najvišji dnevni odmerek), kar ustreza 14 vol % brezvodnega etanola. Količina v 200-miligramskem odmerku tega zdravila ustreza 17 ml piva oziroma 7 ml vina. Majhna količina alkohola v tem zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov. Alkohol vam lahko škoduje, če imate težave z uživanjem alkohola, epilepsijo ali težave z jetri ali če ste noseči ali dojite.

Zdravilo Rydapt vsebuje makroglicerol hidroksistearat (ricinusovo olje)

To zdravilo vsebuje makroglicerol hidroksistearat, ki lahko povzroči želodčne motnje in diarejo.

3. Kako jemati zdravilo Rydapt

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Odmerka, ki vam ga predpiše zdravnik, ne smete prekoračiti.

Koliko zdravila Rydapt je treba jemati

Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul morate jemati.

- *Bolniki z akutno mieloično levkemijo*
Običajni dnevni odmerek je 50 mg (2 kapsuli) dvakrat na dan.
- *Bolniki z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridružno hematološko neoplazmo ali mastocitno levkemijo*
Običajni dnevni odmerek je 100 mg (4 kapsule) dvakrat na dan.

Glede na to, kako se boste odzvali na zdravljenje z zdravilom Rydapt, vam bo zdravnik morda znižal odmerek ali začasno prekinil zdravljenje.

Jemanje zdravila

- Jemanje zdravila Rydapt vsak dan ob istem času vam lahko pomaga, da ne boste pozabili vzeti zdravila.
- Zdravilo Rydapt vzemite dvakrat na dan s približno 12-urnim presledkom (na primer z zajtrkom in večernim obrokom).
- Zdravilo Rydapt jemljite skupaj s hrano.
- Kapsule pogoltnite cele in jih vzemite s kozarcem vode. Kapsul ne odpirajte, ne drobite in ne žvečite, s čimer zagotovite vnos ustreznega odmerka in se izognete neprijetnemu okusu vsebine kapsule.
- Bolniki z akutno mieloično levkemijo jemljejo zdravilo Rydapt skupaj s kemoterapevtskimi zdravili. Zelo pomembno je, da upoštevate priporočila zdravnika.
- Če po zaužitju kapsule bruha, ne vzemite naslednje kapsule, dokler ni čas za naslednji odmerek na razporedu.

Koliko časa je treba jemati zdravilo Rydapt

- Zdravilo Rydapt jemljite tako dolgo, kot vam naroči zdravnik. Zdravnik bo redno spremljal vaše stanje in preverjal, ali zdravljenje pri vas dosega želene učinke.
- Če se zdravite zaradi akutne mieloične levkemije, boste po zaključku jemanja zdravila Rydapt skupaj s kemoterapijo, 12 mesecev prejemali zdravilo Rydapt še samostojno.
- Če se zdravite zaradi agresivne sistemske mastocitoze, sistemske mastocitoze s pridružno hematološko neoplazmo ali mastocitne levkemije, boste zdravilo Rydapt prejemali kot dolgotrajno zdravljenje, ki lahko traja več mesecev ali let.

Če imate kakršnakoli vprašanja o tem, kako dolgo boste jemali zdravilo Rydapt, se pogovorite z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Rydapt, kot bi smeli

Če vzamete več kapsul, kot bi jih smeli, ali če kdo drug zaužije vaše zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali se takoj odpravite v bolnišnico in s seboj vzemite škatlo z zdravilom, saj boste morda potrebovali zdravniško pomoč.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Rydapt

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Rydapt, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednjega ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Počakajte in vzemite zdravilo, ko bo čas za naslednji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Rydapt

Če prekinete zdravljenje z zdravilom Rydapt, se vaša bolezen lahko poslabša. Ne prenehajte jemati zdravila, če vam tega ni naročil zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prenehajte jemati zdravilo Rydapt in takoj obvestite zdravnika, če opazite katero od naslednjih težav, saj so to lahko znaki alergijske reakcije:

- oteženo dihanje ali požiranje
- omotičnost
- otekanje v obraz, ustnice, jezik ali grlo oziroma žrelo
- zelo srbeča koža z rdečim izpuščajem ali oteklimi lisami na koži

Nekateri neželeni učinki pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo so lahko resni.

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katero od naslednjih težav:

- šibkost, pojavljanje krvavitev ali modric brez očitnega vzroka, pogoste okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mrazenje, vneta grla oziroma žrela ali razjede v ustih (to so znaki znižanega števila krvnih celic),
- zvišana telesna temperatura, kašelj z izkašljevanjem sluzi ali brez nje, bolečine v prsnem košu, oteženo dihanje ali zadihanost (to so znaki neinfekcijske intersticijske pljučne bolezni ali pnevmonitisa (vnetja pljuč)),
- huda zadihanost, oteženo in neobičajno hitro dihanje, omotičnost, občutek, da boste izgubili zavest, zmedenost in izjemna utrujenost (to so znaki sindroma akutne dihalne stiske),
- okužbe, zvišana telesna temperatura, nizek krvni tlak, zmanjšano odvajanje vode, hiter srčni utrip, hitro dihanje (to so znaki sepse ali nevtropenične sepse).

Drugi možni neželeni učinki pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo

Drugi možni učinki vključujejo spodaj naštete. Če katerikoli izmed njih postane zelo izrazit, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in praviloma izzvenijo po nekaj tednih zdravljenja.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- okužbe ob mestu, kjer je vstavljen kateter
- rdeče ali vijolične ploske spremembe tik pod kožo v velikosti bucikine glavice (petehije)
- težave s spanjem (nespečnost)
- glavobol
- zadihanost, oteženo dihanje (dispneja)
- nenormalen elektrokardiografski (EKG) izvid, iz katerega zdravnik razbere, da gre za nepravilno električno aktivnost srca, ki jo imenujemo podaljšanje intervala QT
- omotičnost, slabost (nizek krvni tlak)
- krvavitve iz nosu
- bolečine v grlu
- razjede v ustih (stomatitis)
- občutek slabosti, bruhanje
- bolečine v zgornjem delu trebuha
- hemoroidi (zlata žila)
- prekomerno znojenje
- kožni izpuščaj z luskami ali luščenjem (eksfoliativni dermatitis)
- bolečine v križu
- bolečine v sklepih (artralgija)
- zvišana telesna temperatura
- žeja, povečano odvajanje urina, urin temne barve, suha pordela koža (znaki visoke ravni sladkorja v krvi, kar imenujemo tudi hiperglikemija)
- mišična šibkost, dremavost, zmedenost, napadi krčev (konvulzije), motnje zavesti (znaki visoke ravni natrija v krvi, kar imenujemo tudi hipernatriemija)
- mišična šibkost, mišični krči, motnje srčnega ritma (znaki nizke ravni kalija v krvi, kar imenujemo tudi hipokaliemija)
- podplutbe in krvavitve (motnje strjevanja krvi)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, na osnovi katerih lahko zdravnik oceni, kako dobro delujejo določeni deli telesa: zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST) (ki kažeta delovanje jeter)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- okužba zgornjih dihal
- občutek slabosti, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, pogosto uriniranje, žeja, šibkost in trzanje mišic (znaki visoke ravni kalcija v krvi, kar imenujemo tudi hiperkalcemija)
- omedlevica
- nehoteno tresenje telesa
- glavobol, omotičnost (visok krvni tlak)
- hitro bitje srca (sinusna tahikardija)
- zastajanje tekočine okrog srca, ki lahko, če je obsežno, ovira srce pri črpanju krvi po telesu (perikardialni izliv)
- zastajanje tekočine v pljučih oziroma prsni votlini, ki lahko ovira dihanje, če je obsežno (plevralni izliv)
- vneto grlo oziroma žrelo in izcedek iz nosu
- otekanje vek
- bolečina v predelu zadnjika in danke
- bolečine v trebuhu, občutek slabosti, bruhanje, zaprtje (neprijeten občutek v trebuhu)
- suha koža
- bolečine v očeh, zamegljen vid, neprenašanje svetlobe (keratitis)
- bolečine v vratu
- bolečine v kosteh
- bolečine v okončinah
- povečanje telesne mase
- krvni strdek v katetru
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, na osnovi katerih lahko zdravnik oceni, kako dobro delujejo določeni deli telesa: zvišana vrednost sečne kisline

Nekateri neželeni učinki pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženno hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo so lahko resni.

Takoj obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če opazite katero od naslednjih težav:

- šibkost, pojavljanje krvavitev ali modric brez očitnega vzroka, pogoste okužbe z znaki, kot so zvišana telesna temperatura, mraženje, vneto grlo oziroma žrelo ali razjede v ustih (to so znaki znižanega števila krvnih celic),
- zvišana telesna temperatura, kašelj, oteženo ali boleče dihanje, piskajoče dihanje, bolečine v prsnem košu pri dihanju (to so znaki pljučnice),
- zvišana telesna temperatura, kašelj z izkašljevanjem sluzi ali brez nje, bolečine v prsnem košu, oteženo dihanje ali zadihanost (to so znaki neinfekcijske intersticijske pljučne bolezni ali pnevmonitisa (vnetja pljuč))
- okužbe, zvišana telesna temperatura, omotičnost, občutek, da boste izgubili zavest, zmanjšano odvajanje vode, hiter srčni utrip, hitro dihanje (to so znaki sepse ali nevtropenične sepse),
- bruhanje krvi, črno ali krvavo blato (to so znaki krvavitve v prebavilih).

Drugi možni neželeni učinki pri bolnikih z agresivno sistemsko mastocitozo, sistemsko mastocitozo s pridruženo hematološko neoplazmo in mastocitno levkemijo

Drugi možni neželeni učinki vključujejo spodaj naštetje. Če katerikoli izmed njih postane zelo izrazit, obvestite zdravnika ali farmacevta.

Neželeni učinki so večinoma blago do zmerno izraženi in praviloma izzvenijo po nekaj tednih zdravljenja.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 ljudi)

- okužba sečil
- okužba zgornjih dihal
- glavobol
- omotičnost
- zadihanost, oteženo dihanje (dispneja)
- kašelj
- zastajanje tekočine v pljučih oziroma prsni votlini, ki lahko ovira dihanje, če je obsežno (plevralni izliv)
- nenormalen elektrokardiografski (EKG) izvid, iz katerega zdravnik razbere, da gre za nepravilno električno aktivnost srca, ki jo imenujemo podaljšanje intervala QT
- krvavitve iz nosu
- občutek slabosti, bruhanje
- diareja
- zaprtje (obstipacija)
- otekanje okončin (meča in gležnje)
- huda utrujenost
- zvišana telesna temperatura
- žeja, povečano odvajanje urina, urin temne barve, suha pordela koža (znaki visoke ravni sladkorja v krvi, kar imenujemo tudi hiperglikemija)
- rumena koža in oči (znak zvišane vrednosti bilirubina v krvi)
- nenormalni izvidi krvnih preiskav, ki pomenijo možnost težav s trebušno slinavko (zvišana vrednost lipaze in/ali amilaze) ali jetri (zvišana vrednost alanin aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat aminotransferaze (AST)).

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 ljudi)

- nehoteno tresenje telesa
- kašelj z izmečkom, bolečine v prsnem košu, zvišana telesna temperatura (bronhitis)
- mehurčast izpuščaj v ustih zaradi okužbe z virusom (oralni herpes)
- boleče in pogosto uriniranje (vnetje sečnega mehurja)
- občutek pritiska ali bolečine v licih ali čelu (sinusitis)
- boleč izpuščaj z rdečino in oteklino na kateremkoli delu kože (erizipel ali šen)
- pasovec (herpes zoster)
- motnje pozornosti
- omotičnost z občutkom vrtenja (vrtoglavica)
- modrica (hematom)
- razdražen želodec, prebavne motnje
- oslabeledost (astenija)
- mrazenje
- otekanje po celem telesu (generalizirani edemi)
- povečanje telesne mase
- udarnina (podplutba)
- padci
- omotičnost, slabost (nizek krvni tlak)
- bolečine v grlu ali žrelu
- hitro povečanje telesne mase

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rydapt

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je ovojnina poškodovana ali da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rydapt

- Učinkovina je midostavrin. Ena mehka kapsula vsebuje 25 mg midostavrina.
- Druge sestavine so: makrogolglicerol hidrosistearat (glejte »Zdravilo Rydapt vsebuje makrogolglicerol hidrosistearat (ricinusovo olje)« v poglavju 2), želatina, makrogol, glicerol, brezvodni etanol (glejte »Zdravilo Rydapt vsebuje brezvodni etanol (alkohol)« v poglavju 2), mono-di-trigliceridi koruznega olja, titanov dioksid (E171), vseracemni-alfa-tokoferol, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), karmin (E120), hipromeloza, propilenglikol, prečiščena voda.

Izgled zdravila Rydapt in vsebina pakiranja

Rydapt 25 mg mehke kapsule (kapsule) so blede oranžne podolgovate kapsule z rdečo natisnjeno oznako "PKC NVR".

Kapsule so na voljo v pretisnih omotih v pakiranju, ki vsebuje 56 kapsul (2 pakiranji po 28 kapsul) ali 112 kapsul (4 pakiranja po 28 kapsul). Morda na vašem trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>