

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rydapt 25 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 25 mg midostauriini (*midostaurinum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks pehmekapsel sisaldab ligikaudu 83 mg veevaba etanooli ja 415 mg makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel).

Kahvatuoranžid piklikud kapslid, millele on punasega trükitud „PKC NVR”. Kapsli mõõtmed on ligikaudu 25,4 x 9,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rydapt on näidustatud:

- esmakordselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemia ja FLT3 mutatsiooniga täiskasvanud patsientidele koos standardse daunorubiitsiini ja tsütarabiini induktsioonkeemiaraviga ning koos suures annuses tsütarabiini konsolideeriva keemiaraviga, millele täieliku ravivastuse korral järgneb säilitusravi ainult Rydaptiga (vt lõik 4.2);
- monoteraapiana agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi ja kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemia raviks täiskasvanud patsientidele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Rydaptiga peab alustama vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arst.

Enne midostauriini võtmist tuleb valideeritud meetodiga kindlaks teha, et ägeda müeloidleukeemiaga patsiendil on FLT3 mutatsioon (sisemine tandemduplikatsioon [*internal tandem duplication*, ITD] või türosiini kinaasi domeen [TKD]).

Annustamine

Rydapti tuleb võtta kaks korda ööpäevas ligikaudu 12-tunniste vahedega. Kapsleid tuleb võtta koos toiduga (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

Oksendamistvastaseid ravimeid tuleb profülaktiliselt manustada vastavalt kohalikele ravijuhistele ja patisendi taluvusele.

Äge müeloidleukeemia

Rydapti soovitatav annus on 50 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Rydapti annustatakse induktsioon- ja konsolideeriva keemiaravi tsükli 8...21. päeval ning seejärel

täieliku ravivastuse korral ühe toimeainega säilitusravina kuni retsidiivi tekkeni iga päev kuni 12 28-päevast tsükli (vt lõik 4.1). Patsientidel, kellele tehakse vereloome tüvirakkude siirdamist, tuleb ravi Rydaptiga katkestada 48 tundi enne siirdamiseks ettevalmistava ravikuuri alustamist.

Annuse kohandamine ägeda müeloidleukeemia korral

Rydapti annuste kohandamise soovitused ägeda müeloidleukeemiaga patsientidele on näidatud tabelis 1.

Tabel 1 Rydapti manustamise katkestamise, annuse vähendamise ja ravi lõpetamise soovitused ägeda müeloidleukeemia korral

Ravifaas	Kriteerium	Rydapti annustamine
Induktsioonravi, konsolideeriv ravi ja säilitusravi	3./4. raskusastme kopsuinfiltraadid	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada ülejäänud tsükli ajaks. Kui infiltraadid taanduvad ≤ 1 . raskusastmeni, taaslustada ravi Rydapti sama annusega.
	Muud 3./4. raskusastme mittehmatoloogilised kõrvaltoimed	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada kuni Rydapti raviga vähemalt võimalikult seotud kõrvaltoimed on taandunud ≤ 2 . raskusastmeni, seejärel taaslustada ravi.
	QTc-intervall >470 ms ja ≤ 500 ms	Rydapti annust vähendada 50 mg-ni ööpäevas ülejäänud tsükli ajaks. Kui uue tsükli alguseks saavutatakse QTc-intervalli väärtus ≤ 470 ms, taaslustada ravi Rydapti algannusega. Vastasel juhul jätkata ravi Rydapti annusega 50 mg ööpäevas.
	QTc-intervall >500 ms	Ravi Rydaptiga tuleb ajutiselt või lõplikult katkestada ülejäänud tsükli ajaks. Kui uue tsükli alguseks saavutatakse QTc-intervalli väärtus ≤ 470 ms, taaslustada ravi Rydapti algannusega. Kui QTc-intervall uue tsükli alguseks ei parane, ei tohi Rydapti selle tsükli vältel manustada. Rydapti manustamisest tuleb hoiduda kuni QTc paraneb.
Ainult säilitusravi	4. raskusastme neutropeenia (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada kuni ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, seejärel taaslustada ravi 50 mg kaks korda ööpäevas. Kui neutropeenia (ANC $<1,0 \times 10^9/l$) püsib >2 nädala ning kahtlustatakse seost Rydaptiga, tuleb ravi Rydaptiga lõpetada.
	Püsiv 1./2. raskusastme toksilisus	Patsiendile talumatu püsiva 1./2. raskusastme toksilisuse tõttu tuleb ravi katkestada kuni 28 ööpäevaks.
ANC: neutrofiilide absoluutarv		

Agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos/kaasnev hematoloogiline kasvaja ja nuumrakkleukeemia

Rydapti soovitatav algannus on 100 mg suukaudselt kaks korda ööpäevas.

Ravi tuleb jätkata nii kaua, kui on täheldatav kliiniline kasu, või kui ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

Annuse kohandamine agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia korral

Rydapti annuste kohandamise soovitused agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidele on näidatud tabelis 2.

Tabel 2 Rydapti manustamise katkestamise, annuse vähendamise ja ravi lõpetamise soovitused agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemia korral

Kriteerium	Rydapti annustamine
Rydaptiga seotud ANC < $1,0 \times 10^9/l$ ilma nuumrakkleukeemiata patsientidel või Rydaptiga seotud ANC alla $0,5 \times 10^9/l$ patsientidel ravieelse ANC väärtusega $0,5...1,5 \times 10^9/l$	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada kuni ANC on $\geq 1,0 \times 10^9/l$, seejärel taasalustada ravi annusega 50 mg kaks korda ööpäevas ja vastavalt taluvusele suurendada annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui madal ANC püsib üle 21 päeva ja kahtlustatakse seost Rydaptiga, tuleb ravi Rydaptiga lõpetada.
Rydaptiga seotud trombotsüütide arv alla $50 \times 10^9/l$ ilma nuumrakkleukeemiata patsientidel või Rydaptiga seotud trombotsüütide arv alla $25 \times 10^9/l$ patsientidel ravieelse trombotsüütide arvuga $25...75 \times 10^9/l$	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada kuni trombotsüütide arv on $\geq 50 \times 10^9/l$, seejärel taasalustada ravi annusega 50 mg kaks korda ööpäevas ja vastavalt taluvusele suurendada annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui madal trombotsüütide arv püsib üle 21 päeva ja kahtlustatakse seost Rydaptiga, tuleb ravi Rydaptiga lõpetada.
Rydaptiga seotud hemoglobiinisaldus alla 8 g/dl ilma nuumrakkleukeemiata patsientidel või Rydaptiga seotud eluohtlik aneemia patsientidel ravieelse hemoglobiinisalduse väärtusega 8...10 g/dl	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada kuni hemoglobiinisaldus on ≥ 8 g/dl, seejärel taasalustada ravi annusega 50 mg kaks korda ööpäevas ja vastavalt taluvusele suurendada annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas. Kui madal hemoglobiinisaldus püsib üle 21 päeva ja kahtlustatakse seost Rydaptiga, tuleb ravi Rydaptiga lõpetada.
3/4. raskusastme iiveldus ja/või oksendamine, hoolimata optimaalsest oksendamistvastasest ravist	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada 3 ööpäevaks (6 annust), seejärel taasalustada ravi annusega 50 mg kaks korda ööpäevas ja vastavalt taluvusele suurendada annust järk-järgult 100 mg-ni kaks korda ööpäevas.
Muud 3./4. raskusastme mittehematoloogilised kõrvaltoimed	Ravi Rydaptiga tuleb katkestada kuni kõrvaltoime on taandunud ≤ 2 . raskusastmeni, seejärel taasalustada ravi annusega 50 mg kaks korda ööpäevas ja vastavalt taluvusele suurendada annust 100 mg-ni kaks korda ööpäevas. Ravi Rydaptiga katkestada, kui toksilisuse nähud ei ole leevenenud astmeni ≤ 2 21 päeva jooksul või pärast Rydapti annuse vähendamist ilmnevad uuesti raskekujulise toksilisuse nähud.
ANC: neutrofiilide absoluutarv CTCAE raskusaste: 1. raskusaste = kerged sümptomid; 2 = mõõdukad sümptomid; 3 = rasked sümptomid; 4 = eluohtlikud sümptomid.	

Võtmata jäänud annused

Kui annus jääb võtmata, tuleb uus annus võtta järgmisel ettenähtud manustamisajal.

Oksendamise korral ei tohi võtta täiendavat Rydapti annust, uus annus tuleb võtta järgmisel ettenähtud manustamisajal.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 aastat)

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole vaja annustamisrežiimi kohandada (vt lõik 5.2). 60-aastastel ja vanematel patsientidel tohib Rydapti kasutada ainult juhul, kui patsient on sobilik saama intensiivset induktsioonkeemiaravi, tal on piisav sooritusvõime staatus ja puuduvad olulised kaasuvad haigused.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Kliiniline kogemus raske neerukahjustusega patsientidega on piiratud ning lõppjärgus neeruhaigusega patsientide kohta andmed puuduvad (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh klass A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2). Midostauriini ja selle aktiivse metaboliidi CGP62221 tase organismis on oluliselt madalam raske maksakahjustusega patsientidel võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega (vt lõik 5.2). Siiski ei ole efektiivsuse andmed raske maksakahjustusega patsientidel piisavad, et anda soovitusi annuse kohandamiseks.

Äge promüelotsüütne leukeemia

Rydapti ei ole uuritud ägeda promüelotsüütse leukeemiaga patsientidel ja seetõttu ei ole selle kasutamine antud patsiendirühmas soovitatav.

Lapsed

Rydapti ei tohi kasutada kombinatsioonis intensiivsete ägeda müeloidleukeemia kombinatsioonkeemiaravi skeemidega lastel, nagu antratsükliinide, fludarabiini ja tsütarabiiniga kauakestva hematoloogilise taastumise tõttu (nagu kauakestev tõsine neutropeenias ja trombotsütopeenias) (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Manustamisviis

Rydapt on suukaudseks manustamiseks.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt koos klaasitäie veega. Kapsleid ei tohi avada, purustada ega närida, et tagada õige annuse manustamine ning vältida kapslisisu ebameeldivat maitset.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tugevate CYP3A4 indutseerijate, nt rifampitsiini, liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*), karbamasepiini, ensalutamiidi, fenütoiini samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeenias ja infektsioonid

Neutropeeniat on esinenud patsientidel, kes on saanud Rydapti monoteraapiana ja kombinatsioonis keemiaraviga (vt lõik 4.8). Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia uuringutes oli raske neutropeenias (neutrofiilide absoluutarv [ANC] $< 0,5 \times 10^9/l$) tavaliselt pöörduv Rydapti manustamise katkestamisel kuni olukorra normaliseerumiseni ja ravi lõpetamisel. Leukotsüütide arvu tuleb regulaarselt jälgida, eriti ravi alustamisel.

Patsientidel, kellel tekib seletamatu raske neutropeenias, tuleb ravi Rydaptiga katkestada, kuni ANC tõuseb $\geq 1,0 \times 10^9/l$, nagu soovitatud tabelites 1 ja 2. Rydapt tuleb ära jätta patsientidel, kel tekib retsidiveeruv või pikaajaline neutropeenias, mida seostatakse Rydaptiga (vt lõik 4.2).

Enne Rydapti monoterapia alustamist peavad kõik aktiivsed infektsioonid olema kontrolli all. Patsiente tuleb infektsiooni (sh meditsiiniseadmetest tingitud mis tahes infektsioonide) sümptomite suhtes jälgida, ning kui diagnoositakse infektsioon, tuleb kohe alustada sobiva raviga, sh vajadusel Rydapt ära jätta.

Südame funktsioonihäire

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud sümptomaatilise südame paispuudulikkusega patsiente. Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia uuringutes esines südame funktsioonihäireid nagu südame paispuudulikkus (sh mõned surmaga lõppenud juhud) ja vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ajutisi vähenemisi. Ägeda müeloidleukeemia randomiseeritud kliinilises uuringus ei täheldatud mingit erinevust südame paispuudulikkuse osas võrreldes Rydapt + keemiaravi ja platseebo + keemiaravi ravirühmasid. Riskipatsientidel tuleb Rydapti kasutada ettevaatusega ning patsiente tuleb hoolikalt jälgida, hinnates kliinilise vajaduse korral vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (enne ravi ja selle ajal).

Midostauriiniga ravitud patsientidel täheldati QTc-intervalli pikenemise suuremat esinemissagedust (vt lõik 4.8), kuid mehhanistlikku selgitust sellele tähelepanekule ei leitud. Ettevaatlik peab olema patsientide ravimisel, kellel on oht QTc-intervalli pikenemise tekkeks (nt samaaegselt kasutatavate ravimite ja/või elektrolüütide tasakaalu häirete tõttu). Kui Rydapti kasutatakse koos ravimitega, mis võivad QT-intervalli pikendada, tuleb elektrokardiogrammil QT-intervalli perioodiliselt hinnata.

Kopsutoksilisus

Rydapti monoterapiaga või kombinatsioonis keemiaraviga saanud patsientidel on täheldatud interstitsiaalset kopsuhaigust ja pneumooniat, mis on vahel lõppenud surmaga. Patsiente tuleb jälgida kopsusümptomite osas, mis osutavad interstitsiaalsele kopsuhaigusele või pneumooniale, ning Rydapt tuleb ära jätta patsientidel, kel esinevad ≥ 3 raskusastme (NCI CTCAE) interstitsiaalsele kopsuhaigusele või infektsioosse etioloogiaga pneumoniidile viitavad sümptomid.

Embrüofetaalne toksilisus ja imetamine

Rasedaid tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele; rasestumisvõimelistele naistele tuleb soovitada vähemalt 7 päeva enne ravi alustamist Rydaptiga teha rasedustest ning ravi ajal Rydaptiga ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Kuna rinnapiimatoidul olevatel imikutel võib Rydapt põhjustada raskeid kõrvaltoimeid, tuleb last rinnaga toitvatel naistel ravi ajal Rydaptiga ja vähemalt 4 kuu jooksul selle järgselt last rinnaga mitte toita (vt lõik 4.6).

Lapsed

Rydapti ei tohi kasutada kombinatsioonis intensiivsete AML kombinatsioon-keemiaravi skeemidega lastel, nagu antratsükliinide, fludarabiini ja tsütarabiiniga kauakestva hematoloogilise taastumise tõttu (nagu kauakestev tõsine neutropeenia ja trombotsütopeenia) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Raske neerukahjustus

Ettevaatlik peab olema kaaludes midostauriini manustamist raske neerukahjustuse või lõppjärgus neeruhaigusega patsientidele ning neid tuleb hoolikalt jälgida toksilisuse suhtes (vt lõik 5.2).

Koostoimed

Ettevaatlik peab olema midostauriini samaaegsel määramisel koos ravimitega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, nagu (kuid mitte ainult) seenevastased ravimid (nt ketokonasool), teatud viirusevastased ravimid (nt ritonaviir), makroliidantibiootikumid (nt klaritromütsiin) ja nefasodoon,

sest need võivad põhjustada midostauriini plasmakontsentratsiooni suurenemist, eriti kui midostauriini ravi (taas)alustatakse (vt lõik 4.5). Kaaluda tuleb teiste ravimite kasutamist, millel puudub tugev CYP3A4 aktiivsust pärssiv toime. Olukordades, kus rahuldavad ravilahendused puuduvad, tuleb patsiente hoolikalt jälgida midostauriini seotud toksilisuse suhtes.

Abiained

See ravim sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

Ravim sisaldab 666 mg alkoholi (etanool) ühes 200 mg annuses (maksimaalne ööpäevane annus), mis vastab 14 mahuprotsendile veevabale etanoolile. Alkoholi sisaldus selle ravimi 200 mg annuses on väiksem kui 17 ml-s õlles või 7 ml-s veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet. Alkohol võib olla kahjulik alkoholismi probleemidega, epilepsia või maksaprobleemidega patsientidele ja raseduse või rinnaga toitmise ajal.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Midostauriin allub ulatuslikule metabolismile maksas peamiselt CYP3A4 ensüümide abil, mida võivad indutseerida või inhibeerida paljud teised samaaegselt kasutatavad ravimid.

Teiste ravimipreparaatide toime Rydaptile

Ravimipreparaadid või ained, mis teadaolevalt mõjutavad CYP3A4 aktiivsust, võivad mõjutada midostauriini plasmakontsentratsiooni ning seeläbi Rydapti ohutust ja/või efektiivsust.

Tugevad CYP3A4 indutseerijad

Rydapti samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 indutseerijatega (nt karbamasepiin, rifampitsiin, ensalutamiid, fenütoiin, liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*]) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Tugevad CYP3A4 indutseerijad vähendavad midostauriini ja selle aktiivsete metaboliitide (CGP52421 ja CGP62221) toimet. Tervete inimestega läbiviidud uuringus kaasnes tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiini (600 mg ööpäevas) manustamisega tasakaalukontsentratsioonini koos midostauriini 50 mg ühekordse annusega midostauriini C_{max} langus 73% võrra ja AUC_{inf} vähenemine 96% võrra. CGP62221 puhul ilmnes samasugune toime. CGP52421 keskmine $AUC_{lõplik}$ vähenes 60% võrra.

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid

Tugevad CYP3A4 inhibiitorid võivad tõsta midostauriini kontsentratsiooni veres. 36 terve inimesega läbiviidud uuringus manustati tugevat CYP3A4 inhibiitorit ketokonasooli tasakaalukontsentratsioonini samaaegselt koos 50 mg midostauriini ühekordse annusega ning sellega kaasnes oluline midostauriini kontsentratsiooni tõus (1,8-kordne C_{max} tõus ja 10-kordne AUC_{inf} suurenemine) ja 3,5-kordne CGP62221 AUC_{inf} suurenemine, samas kui aktiivsete metaboliitide (CGP62221 ja CGP52421) C_{max} langes poole võrra (vt lõik 5.2). Manustades midostauriini tasakaalukontsentratsiooni juures (manustades 50 mg kaks korda ööpäevas 21 päeva) samaaegselt tugevat CYP3A4 inhibiitorit itrakonasooli, suurenes tasakaalukontsentratsiooni patsientide alamrühmas (N=7) midostauriini tasakaalukontsentratsioon (C_{min}) 2,09-kordselt. CGP52421 C_{min} suurenes 1,3 korda, samas ei täheldatud olulist toimet CGP62221 plasmakontsentratsioonile (vt lõik 4.4).

Rydapti toime teistele ravimipreparaatidele

CYP-ensüümide substraadid

Tervetel inimestel esines bupropiooni (CYP2B6 substraat) ühekordse annuse manustamisel samaaegselt koos midostauriini mitmekordse annusega (50 mg kaks korda ööpäevas) tasakaalukontsentratsiooni juures bupropiooni AUC_{inf} ja $AUC_{lõplik}$ vähenemine vastavalt 48% ja 49% võrra ning C_{max} vähenes 55% võrra võrreldes ainult bupropiooni manustamisega. See viitab, et midostauriin on CYP2B6 kerge indutseerija. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, mis on CYP2B6 substraadid (nt bupropioon või efavirens), tuleb kasutada ettevaatusega, kui neid

manustatakse samaaegselt midostauriiniga, ning optimaalse plasmakontsentratsiooni säilitamiseks võib olla vajalik annuse kohandamine.

In vitro andmete põhjal on midostauriin ja selle aktiivsed metaboliidid CGP52421 ja CGP62221 CYP1A1 ja CYP2E1 inhibiitorid ning CYP1A2 indutseerijad. Seega tuleb kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, mis on CYP1A2 (nt tisanidiin) ja CYP2E1 (nt klooroksasoon) substraadid, kasutada ettevaatusega, kui neid manustatakse samaaegselt midostauriiniga, ning optimaalse plasmakontsentratsiooni säilitamiseks võib olla vajalik annuse kohandamine.

Transporterite substraadid

Tervetel inimestel suurenes rosuvastatiini (BCRP substraat) ühekordse annuse manustamisel samaaegselt koos midostauriini ühekordse annusega (100 mg) rosuvastatiini AUC_{inf} ja $AUC_{lõplik}$ vastavalt 37% ja 48% võrra; C_{max} ligikaudu kahekordistus (2,01 korda) võrreldes ainult rosuvastatiini manustamisega. See viitab, et midostauriinil on BCRP substraatidele kerge inhibitoorne toime. Kitsa terapeutilise vahemikuga ravimeid, mis on transporter BCRP substraadid (nt rosuvastatiin või atorvastatiin), tuleb kasutada ettevaatusega, kui neid manustatakse samaaegselt midostauriiniga, ning optimaalse plasmakontsentratsiooni säilitamiseks võib olla vajalik annuse kohandamine.

Hormonaalsed kontratseptiivid

Tervetel naistel ei esinenud kliiniliselt olulist farmakokineetilist ravimite koostoimet midostauriini mitmekordse annusega (50 mg kaks korda ööpäevas) tasakaalukontsentratsiooni juures ja etüünlöstradioli ja levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete kontratseptiivide vahel. Seega ei ohusta midostauriiniga koosmanustamine nimetatud rasestumisvastaste ravimite kombinatsiooniga nende rasestumisvastase toime usaldusväärsust.

Koostoimed toiduga

Tervetel uuringualustel suurenes midostauriini imendumise määr (AUC) keskmiselt 22%, kui Rydapti manustati koos standardse einega, ja keskmiselt 59%, kui ravimit manustati rasvarikka einega. Maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) langes standardse einega 20% ja rasvarikka einega 27%, võrreldes tühja maoga (vt lõik 5.2).

Rydapti soovitatakse manustada koos toiduga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb teavitada, et loomuringud on näidanud midostauriini kahjulikkust arenevale lootele. Rasestumisvõimelistel seksuaalselt aktiivsetel naistel soovitatakse 7 päeva jooksul enne ravi algust Rydaptiga teha rasedustest ning Rydapti kasutamise ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit (meetodeid, mille tulemuseks on rasestumise määr alla 1%).

Rasedus

Rasedatele manustamisel võib midostauriin loodet kahjustada. Adekvaatsed ja hästi kontrollitud uuringud rasedatega puuduvad. Reproduktsiooniuuringud rottidel ja küülikutel näitasid, et midostauriin kutsus esile lootetoksilisust (vt lõik 5.3). Rydapti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas midostauriin või selle aktiivsed metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsetest saadud andmed on näidanud, et suukaudselt manustatud midostauriin ja selle aktiivsed

metaboliidid imenduvad imetavate rottide piima. Imetamine tuleb ravi ajaks Rydaptiga ja vähemalt 4 kuuks pärast ravi lõpetamist katkestada.

Fertiilsus

Andmed puuduvad Rydapti toime kohta inimese viljakusele. Midostauriini loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rydapt mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Rydapti kasutanud patsientidel on teatatud peeringlusest ja vertiigost ning seda tuleb arvestada, kui hinnatakse patsiendi autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Äge müeloidleukeemia

Rydapti (50 mg kaks korda ööpäevas) ohutuse hinnang äsja diagnoositud FLT3 mutatsiooniga ägeda müeloidleukeemia patsientidel põhineb 3. faasi randomiseeritud, topeltpimedal, platseebokontrolliga uuringul, kuhu oli kaasatud 717 patsienti. Üldine ekspositsiooni mediaankestus oli Rydapti + standardse keemiaravi rühma patsientidel 42 päeva (vahemik 2...576 päeva) ja platseebo + standardse keemiaravi rühma patsientidel 34 päeva (vahemik 1...465 päeva). Säilitusravi faasi liikunud 205 patsiendil (120 Rydapti ja 85 platseeborühmas) oli säilitusravi faasis ekspositsiooni mediaankestus 11 kuud ning seda mõlemas rühmas (16...520 päeva Rydapti rühmas ja 22 kuni 381 päeva platseeborühmas).

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid Rydapti rühmas febrilne neutropeenia (83,4%), iiveldus (83,4%), eksfoliatiivne dermatiit (61,6%), oksendamine (60,7%), peavalu (45,9%), petehhiad (35,8%) ja palavik (34,5%). Kõige sagedamateks 3./4. raskusastme kõrvaltoimeteks olid febrilne neutropeenia (83,5%), lümfopeenia (20,0%), meditsiiniseadmest tingitud infektsioon (15,7%), eksfoliatiivne dermatiit (13,6%), hüperglükeemia (7,0%) ja iiveldus (5,8%). Kõige sagedamateks laboratoorseteks kõrvaltoimeteks olid hemoglobiini sisalduse vähenemine (97,3%), neutrofiilide absoluutarvu vähenemine (86,7%), ALAT sisalduse suurenemine (84,2%), ASAT sisalduse suurenemine (73,9%) ja hüpokaleemia (61,7%). Kõige sagedamateks 3./4. raskusastme laboratoorseteks kõrvaltoimeteks olid neutrofiilide absoluutarvu vähenemine (85,8%), hemoglobiini sisalduse vähenemine (78,5%), ALAT sisalduse suurenemine (19,4%) ja hüpokaleemia (13,9%).

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines sarnase esinemissagedusega nii Rydapti kui platseeborühma patsientidel. Kõige sagedamaks tõsiseks kõrvaltoimeks oli mõlemas rühmas febrilne neutropeenia (16%).

Ravi katkestamist mistahes kõrvaltoime tõttu esines 3,1%-l Rydapti rühma ja 1,3%-l platseeborühma patsientidest. Kõige sagedamaks ravi lõpetamist põhjustanud 3./4. raskusastme kõrvaltoimeks oli eksfoliatiivne dermatiit (1,2%).

Ohutusprofiil säilitusravi faasis

Samas kui tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimete esinemissagedus kogu uuringu kestel, siis säilitusravi faasi (üheainsa toimeaine, kas Rydapti või platseeboga) hinnati eraldi, vaadeldi kõrvaltoimete tüübi ja raskusastme erinevusi. Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus säilitusfaasi ajal oli üldiselt madalam kui induktsioon- ja konsolideeriva ravi faasis. Kõrvaltoimete esinemissagedus säilitusfaasi ajal oli Rydapti korral siiski suurem võrreldes platseeboga. Kõrvaltoimed, mida esines säilitusravi ajal sagedamini midostauriini kui platseebo rühmas, olid järgmised: iiveldus (46,4% versus 17,9%), hüperglükeemia (20,2% versus 12,5%), oksendamine (19% versus 5,4%) ja QT-intervalli pikenedamine (11,9% versus 5,4%).

Enamus registreeritud hematoloogilistest kõrvalkalletest esinesid induktsioon- ja konsolideeriva ravi faasis, kui patsiendid said Rydapti või platseebot kombinatsioonis keemiaraviga. Kõige sagedamateks 3./4. raskusastme hematoloogilisteks kõrvalkalleteks, mida säilitusravi faasi ajal patsientidel seoses Rydaptiga teatati, olid neutrofiilide absoluutarvu vähenemine (20,8% versus 18,8%) ja leukopeenia (7,5% versus 5,9%).

Säilitusravi faasi ajal registreeritud kõrvaltoimed põhjustasid ravi katkestamisi 1,2%-l Rydapti rühma patsientidest ja mitte ühelgi patsiendil platseeborühmas.

Agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos/kaasnev hematoloogiline kasvaja ja nuumrakkleukeemia

Rydapti (100 mg kaks korda ööpäevas) kui ainsa ravimi ohutust agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel hinnati kahes ühe raviharuga, avatud, mitmekeskuselises uuringus 142 patsiendil. Rydaptile eksponeerituse mediaanne aeg oli 11,4 kuud (vahemik 0...81 kuud).

Kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks olid iiveldus (82%), oksendamine (68%), kõhulahtisus (51%), perifeerne turse (35%) ja väsimus (31%). Kõige sagedamateks 3./4. raskusastme kõrvaltoimeteks olid väsimus (8,5%), sepsis (7,7%), pneumoonia (7%), febrilne neutropeenia (7%) ja kõhulahtisus (6,3%). Kõige sagedamateks mittehematoloogilisteks laboratoorseteks kõrvalkalleteks olid hüperglükeemia (93,7%), üldbilirubiini sisalduse suurenemine (39,4%), lipaasi aktiivsuse suurenemine (39,4%), aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine (33,8%) jaalaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine veres (33,1%), samas kui kõige sagedamateks hematoloogilisteks laboratoorseteks kõrvalkalleteks olid lümfotsüütide absoluutarvu vähenemine (73,2%) ja neutrofiilide absoluutarvu vähenemine (58,5%). Kõige sagedamateks 3./4. raskusastme laboratoorseteks kõrvalkalleteks olid lümfotsüütide absoluutarvu vähenemine (45,8%), neutrofiilide absoluutarvu vähenemine (26,8%), hüperglükeemia (19%) ja lipaasi aktiivsuse suurenemine veres (17,6%).

Annuse muutmisi (ravi lõpetamist või kohandamist) kõrvaltoimete tõttu esines 31%-l patsientidest. Kõige sagedamateks ravi muutmist nõudnud kõrvaltoimeteks (esinemissagedus $\geq 5\%$) olid iiveldus ja oksendamine.

Kõrvaltoimeid, mis nõudsid ravi lõpetamist, esines 9,2%-l patsientidest. Neist kõige sagedamateks (esinemissagedus $\geq 1\%$) olid febrilne neutropeenia, iiveldus, oksendamine ja pleuraeksudaat.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed reastatud esinemissageduse põhjal, kõige sagedam esimesena, kasutades järgmist tava (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Äge müeloidleukeemia

Tabelis 3 on esitatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooria, mis on registreeritud esmakordselt diagnoositud FLT3 mutatsiooniga ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel 3. faasi kliinilises uuringus ning turuletulekujärgselt.

Tabel 3 Ägeda müeloidleukeemia korral täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	Kõik raskusastmed	3./4. raskusaste	Esinemissagedus
	Rydapt + keemiaravi n=229 ¹ %	Rydapt + keemiaravi n=345 ¹ %	
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Meditiiniseadmest tingitud infektsioon	24	15,7	Väga sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon	5,2	0,6	Sage
Neutropeeniline sepsis	0,9	3,5	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Febriilne neutropeenia	83,4	83,5	Väga sage
Petehhiad	35,8	1,2	Väga sage
Lümfopeenia	16,6	20	Väga sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	15,7	0,6	Väga sage
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Hüperurikeemia	8,3	0,6	Sage
Psühhiaatrilised häired			
Insomnia	12,2	0	Väga sage
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	45,9	2,6	Väga sage
Sünkoop	5,2	4,6	Sage
Treemor	3,9	0	Sage
Silma kahjustused			
Silmalaugude turse	3,1	0	Sage
Südame häired			
Hüpotensioon	14,4	5,5	Väga sage
Siinustahhükardia	9,6	1,2	Sage
Hüpertensioon	7,9	2,3	Sage
Perikardi efusioon	3,5	0,6	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Epistaksis	27,5	2,6	Väga sage
Larüingeaalne valu	11,8	0,6	Väga sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit ²	11,4	4,9	Väga sage
Düspnoe	10,9	5,5	Väga sage
Pleuraefusioon	5,7	0,9	Sage
Nasofarüngiit	8,7	0	Sage
Äge respiratoorse distressi sündroom	2,2	2,3	Sage
Seedetrakti häired			
Iiveldus	83,4	5,8	Väga sage
Oksendamine	60,7	2,9	Väga sage
Stomatiit	21,8	3,5	Väga sage
Valu ülakõhus	16,6	0	Väga sage
Hemorroidid	15,3	1,4	Väga sage
Ebamugavustunne anorektaalpiirkonnas	7	0,9	Sage
Ebamugavustunne kõhus	3,5	0	Sage

Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Eksfoliativne dermatiit	61,6	13,6	Väga sage
Hüperhidroos	14,4	0	Väga sage
Nahakuivus	7	0	Sage
Keratiit	6,6	0,3	Sage
Äge febrilne neutrofiilne dermatoos ³	-	-	Teadmata
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			
Seljavalu	21,8	1,4	Väga sage
Artralgia	14	0,3	Väga sage
Luuvalu	9,6	1,4	Sage
Jäsemete valu	9,6	1,4	Sage
Kaelavalu	7,9	0,6	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Püreeksia	34,5	3,2	Väga sage
Kateetrist tingitud tromboos	3,5	2	Sage
Uuringud			
Hemoglobiini sisalduse vähenemine*	97,3	78,5	Väga sage
neutrofiilide absoluutarvu vähenemine*	86,7	85,8	Väga sage
ALAT aktiivsuse suurenemine*	84,2	19,4	Väga sage
ASAT aktiivsuse suurenemine*	73,9	6,4	Väga sage
Hüpokaleemia*	61,7	13,9	Väga sage
Hüperglükeemia	20,1	7	Väga sage
Hüpernatreemia*	20	1,2	Väga sage
QT-aja pikenemine elektrokardiogrammil ³	19,7	5,8	Väga sage
Aktiveeritud osalise tromboplastiinaja pikenemine	12,7	2,6	Väga sage
Hüperkaltseemia*	6,7	0,6	Sage
Kehakaalu suurenemine	6,6	0,6	Sage
¹ Põhja-Ameerika uuringukeskustes koguti andmeid 13 eelnevalt kindlaks määratud kõrvaltoime kõikide raskusastmete kohta. Ülejäänud kõrvaltoimete puhul koguti andmeid ainult 3. ja 4. raskusastme kohta. Seega summaarsed andmed kõikide raskusastmetega kõrvaltoimete kohta on kogutud vaid Põhja-Ameerika välistest uuringukeskustest, samas 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimed on kogutud kõikidest uuringukeskustest. ² See kõrvaltoime lisati pärast teatiste saamist turuletulekujärgselt. Interstitsiaalse kopsuhaiguse teave pärineb Rydapti turuletulekujärgselt saadud spontaansetest teatistest ja kirjanduse juhtudest. III faasi uuringus ei täheldatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhte. ³ Need kõrvaltoimed lisati pärast teatiste saamist turuletulekujärgselt. * Esinemissagedus põhineb laboriandmetel.			

Agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos/kaasnev hematoloogiline kasvaja ja nuumrakkleukeemia

Tabelis 4 on esitatud kõrvaltoimete esinemissageduse kategooriad, mis põhinevad kahe agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientide kliinilise uuringu koondandmetel.

Tabel 4 Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia korral täheldatud kõrvaltoimed

Kõrvaltoime	Rydapt (100 mg kaks korda ööpäevas) N=142		Esinemissagedus
	Kõik raskusastmed %	3./4. raskusaste %	
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Kuseteede infektsioon	13	2,8	Väga sage
Ülemiste hingamisteede infektsioon	11	1,4	Väga sage
Pneumoonia	8,5	7,0	Sage
Sepsis	7,7	7,7	Sage
Bronhiit	5,6	0	Sage
Suupiirkonna herpes	4,9	0	Sage
Tsüstiit	4,2	0	Sage
Sinusiit	4,2	0,7	Sage
Erüsiipel	3,5	1,4	Sage
<i>Herpes zoster</i>	3,5	0,7	Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Febriilne neutropeenia	7,7	7,0	Sage
Immuunsüsteemi häired			
Ülitundlikkus	2,1	0	Sage
Anafülaktiline šokk	0,7	0,7	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	26	1,4	Väga sage
Pearinglus	13	0	Väga sage
Tähelepanuhäired	7	0	Sage
Treemor	6,3	0	Sage
Kõrva ja labürindi kahjustused			
Vertiigo	4,9	0	Sage
Vaskulaarsed häired			
Hüpotensioon	9,2	2,1	Sage
Hematoom	6,3	0,7	Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			
Düspnoe	18	5,6	Väga sage
Köha	16	0,7	Väga sage
Pleuraefusioon	13	4,2	Väga sage
Epistaksis	12	2,8	Väga sage
Orofarüngeaalne valu	4,2	0	Sage
Interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit ¹	2,1	0	Sage
Seedetrakti häired			
Iiveldus	82	5,6	Väga sage
Oksendamine	68	5,6	Väga sage
Kõhulahtisus	51	6,3	Väga sage
Kõhukinnisus	29	0,7	Väga sage
Düspepsia	5,6	0	Sage
Seedetrakti verejooks	4,2	3,5	Sage

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Perifeerne turse	35	3,5	Väga sage
Väsimus	31	8,5	Väga sage
Pürektsia	27	4,2	Väga sage
Asteenia	4,9	0,7	Sage
Külmavärinad	4,9	0	Sage
Turse	4,2	0,7	Sage
Uuringud			
Hüperglükeemia (mitte tühja kõhu)*	93,7	19,0	Väga sage
Lümfotsüütide absoluutarvu vähenemine*	73,1	45,8	Väga sage
Neutrofiilide absoluutarvu vähenemine*	58,5	26,8	Väga sage
Üldbilirubiini sisalduse suurenemine*	40,1	4,9	Väga sage
Lipaasi aktiivsuse suurenemine*	39,5	17,6	Väga sage
ASAT aktiivsuse suurenemine*	33,8	2,8	Väga sage
ALAT aktiivsuse suurenemine*	33,1	3,5	Väga sage
Amülaasi aktiivsuse suurenemine*	20,4	7,0	Väga sage
QT-aja pikenemine elektrokardiogrammil ¹	10,6	0,7	Väga sage
Kehakaalu suurenemine	5,6	2,8	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			
Põrutus	6,3	0	Sage
Kukkumine	4,2	0,7	Sage
* Esinemissagedus põhineb laboriandmetel.			
¹ Need kõrvaltoimed lisati pärast teatiste saamist turuletulekujärgselt.			

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Seedetrakti häired

Ägeda müeloidleukeemia, agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel täheldati iiveldust, oksendamist ja kõhulahtisust. Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel viisid need kõrvaltoimed annuse kohandamise või ravi katkestamiseni 26%-l ja ravi lõpetamiseni 4,2%-l patsientidest. Enamus kõrvaltoimeid esines esimese 6 ravikuu jooksul ning allus toetavale profülaktilisele ravile.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemus üleannustamisjuhtudega inimestel on väga piiratud. Manustades ühekordseid annuseid kuni 600 mg on akuutne taluvus olnud rahuldav. Kõrvaltoimetena täheldati kõhulahtisust, kõhuvalu ja oksendamist.

Midostauriini teadaolevat spetsiifilist antidooti ei ole. Üleannustamise korral tuleb patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete nähtude ja sümptomite suhtes ning alustada sobivat sümptomaatilist ja toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX10

Toimemehhanism

Midostauriin inhibeerib mitme retseptori türosiini kinaase, sh FLT3 ja KIT kinaasi. Midostauriin inhibeerib FLT3 retseptori signaale ning indutseerib rakutsükli seiskumist ja apoptoosi leukeemilistes rakkudes, milles on ekspresseeritud FLT3 ITD või TKD mutantretseptorid või üleekspresseeritud FLT3 metsikut tüüpi retseptorid. *In vitro* andmed näitavad, et midostauriin inhibeerib D816V-muteerunud KIT retseptoreid patsientidel saavutatud plasmakontsentratsioonide juures (keskmine saavutatud plasmakontsentratsioon suurem kui IC_{50}). *In vitro* andmed näitavad, et antud kontsentratsioonide juures (keskmine saavutatud plasmakontsentratsioon madalam kui IC_{50}) inhibeerib midostauriin oluliselt väiksemal määral KIT metsikut tüüpi retseptorit. Midostauriin osaleb ebatüüpilisel KIT D816V vahendatud signaliseerimisel ja inhibeerib nuumrakkude proliferatsiooni, elulemust ja histamiini vabastamist.

Lisaks inhibeerib midostauriin mitme teise retseptori türosiini kinaase, nt PDGFR (trombotsüütidest pärinev kasvufaktori retseptor) või VEGFR2 (vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptor 2), nagu ka seriini/treoniini kinaasi perekonna liiget PKC (proteiini kinaas C). Midostauriin seondub nende kinaaside katalüütilisele domeenile ning inhibeerib rakkudes vastavate kasvutegurite mitogeenseid signaale, mille tulemuseks on kasvu peetus.

Midostauriin kombinatsioonis keemiaravimitega (tsütarabiin, doksorubitsiin, idarubitsiin ja daunorubitsiin) põhjustas sünergistlikku kasvu pärssimist FLT3-ITD ekspressiooniga ägeda müeloidleukeemia rakuliinides.

Farmakodünaamilised toimed

Kaks peamist metaboliiti on kindlaks tehtud hiiremodelitel ja inimestel, need on CGP62221 ja CGP52421. FLT3-ITD ekspresseeritud rakkudega läbiviidud proliferatsiooni testides ilmnas, et metaboliidil CGP62221 oli esialgse ühendiga sarnane tugevus, kuid metaboliidi CGP52421 tugevus oli ligikaudu 10 korda väikesem.

Südame elektrofüsioloogia

Sihtotstarbelises QT-intervalli uuringus 192 terve inimesega, kes said annuse 75 mg kaks korda ööpäevas, ei pikendanud midostauriin ja CGP62221 QT-d kliiniliselt olulisel määral, kuid uuringu kestus ei olnud piisavalt pikk, hindamaks pika toimega metaboliidi CGP52421 QTc-d pikendavaid toimeid. Seetõttu uuriti 2. faasi uuringus 116-l agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemiaga patsiendil täiendavalt esialgse QTcF muutust midostauriini ja mõlema metaboliidi kontsentratsiooniga. Maksimaalsete C_{min} mediaankontsentratsioonide korral, mis olid saavutatud annusega 100 mg kaks korda ööpäevas, ei ilmutanud midostauriin, CGP62221 ega CGP52421 kliiniliselt olulist QTcF pikendamise potentsiaali, kuna nendel kontsentratsioonitasemetel olid ennustatava muutuse ülemised piirid alla 10 ms (vastavalt 5,8; 2,4 ja 4,0 ms). Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel esines 25,4%-l vähemalt ühel EKG-l QTcF väärtus, mis oli suurem kui 450 ms, ning 4,7%-l suurem kui 480 ms.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Äge müeloidleukeemia

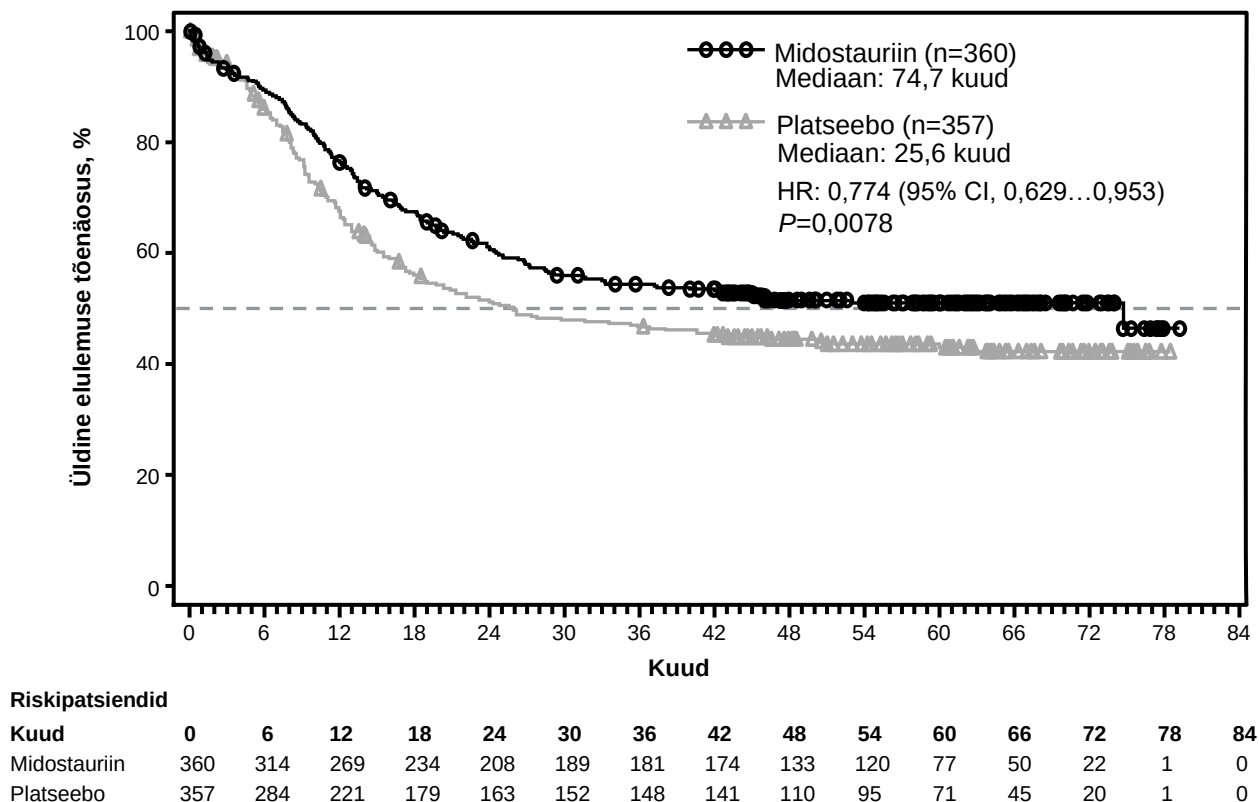
Randomiseeritud, topeltpimedas 3. faasi uuringus uuriti 717 patsiendil (18...60-aastastel) midostauriini efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis standardse keemiaraviga *versus* platseebo + standardne keemiaravi ning säilitusravi monoterapiana. Äsja diagnoositud ja kliinilise uuringuanalüüsiga kindlaks tehtud FLT3 mutatsiooniga ägeda müeloidleukeemiaga patsiendid randomiseeriti (1:1) saama järjestikusest midostauriini 50 mg kaks korda ööpäevas (n=360) või platseebot (n=357) kombinatsioonis standardravimi daunorubitsiini (60 mg/m² ööpäevas 1. kuni 3. päeval) / tsütarabiini (200 mg/m² ööpäevas 1. kuni 7. päeval) induktsiooniga ning kombinatsioonis tsütarabiini suurte annustega (3 g/m² iga 12 tunni järel 1., 3. ja 5. päeval) konsolideeriva raviga, millele järgnes pidev ravi midostauriiniga või platseeboga vastavalt esialgsele määramisele kuni 12 täiendava tsükli (28 päeva/tsükkel) jooksul. Samas kui uuringusse olid kaasatud mitmesuguste ägeda müeloidleukeemiaga seotud sütogeneetiliste kõrvalekalletega patsiendid, olid välja jäetud ägeda promüelotsüüt leukeemia (M3) või raviga seotud ägeda müeloidleukeemiaga patsiendid. Patsiendid stratifitseeriti FLT3 mutatsiooni staatuse järgi: TKD, ITD alleeli suhtarvuga <0,7 ja ITD alleeli suhtarvuga ≥0,7.

Kaks ravirühma olid uuringueelsete haigustunnuste demograafiliste näitajate poolest üldiselt tasakaalus. Patsientide vanuse mediaan oli 47 aastat (vahemik: 18 kuni 60 aastat), enamikul patsientidest oli ECOG jõudlusvõime 0 või 1 (88,3%) ja enamikul patsientidest esines *de novo* äge müeloidleukeemia (95%). 88,1% patsientidest, kellelt koguti andmed rassilise kuuluvuse kohta, olid euroopiidse rassi esindajad. Suuremal osal patsientidest (77,4%) esines FLT3-ILD mutatsioon, enamikul patsientidest (47,6%) oli alleelide suhtarv väike (<0,7), ning 22,6%-l esines FLT3-TKD mutatsioon. Midostauriini rühmas olid nelikümmend kaheksa protsenti patsientidest mehed, platseeborühmas 41%.

Patsiendid, kes läksid edasi vereloome tüvirakkude siirdamisele, lõpetasid uuringuravimi kasutamise enne tüvirakkude siirdamiseks ettevalmistava ravikuuri alustamist. Midostauriin + standardse keemiaravi ravirühmas oli üldine tüvirakkude transplantatsiooni määr 59,4% (214/360) patsientidest ja platseebo + standardse keemiaravi rühmas 55,2% (197/357). Kõikidel patsientidel jälgiti elulemust.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus, mida mõõdeti alates randomiseerimise kuupäevast kuni mistahes põhjusel surmani. Esmane analüüs teostati pärast ligikaudu 3,5-aastast minimaalset jälgimisaega, alates viimase patsiendi randomiseerimisest. Uuring näitas statistiliselt olulist paranemist üldise elulemuse osas, kusjuures midostauriin + standardse keemiaravi rühmas vähenes surma risk 23% võrra, võrreldes platseebo + standardse keemiaraviga (vt tabel 6 ja joonis 1).

Joonis 1 Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver, tüvirakkude siirdamise suhtes kontrollimata



Peamine teisene tulemusnäitaja oli juhtumiteta elulemus (juhtumina defineeritakse täieliku remissiooni saavutamise ebaõnnestumist 60 päeva jooksul protokolliravi alustamisest või retsidiivi või surma mistahes põhjusel). Juhtumiteta elulemus näitas statistiliselt olulist paremust midostauriin + standardse keemiaravi korral, võrreldes platseebo + standardse keemiaraviga (HR: 0,78 [95% CI, 0,66...0,93]) $p=0,0024$), ning juhtumiteta elulemuse mediaan oli vastavalt 8,2 kuud ja 3,0 kuud; vt tabel 5.

Tabel 5 Midostauriini efektiivsus ägeda müeloidleukeemia korral

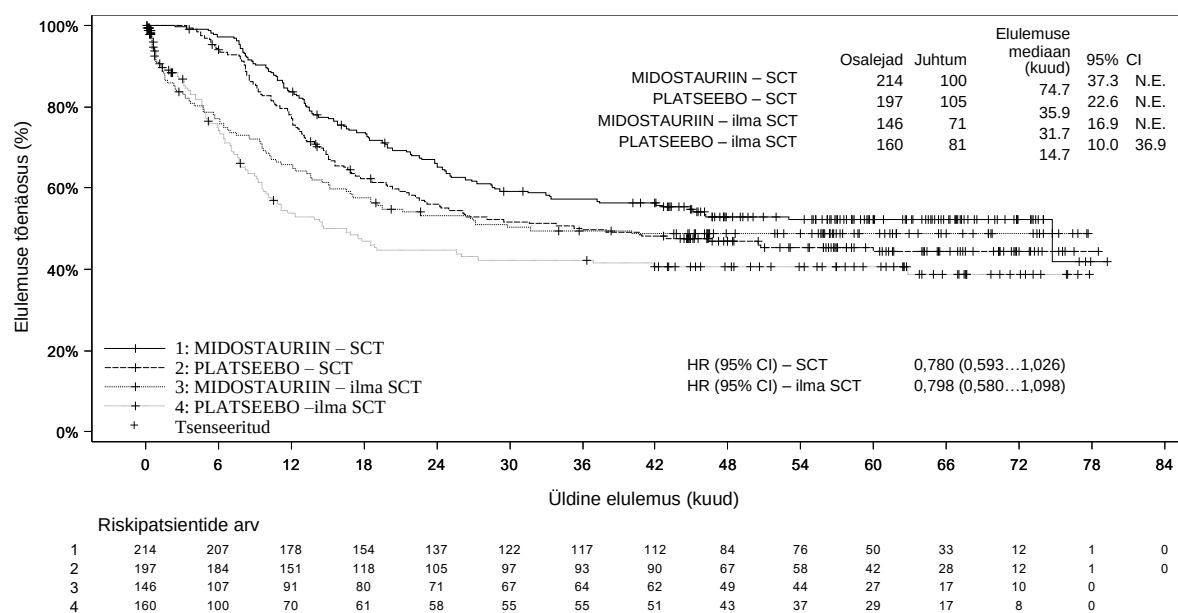
Efektiivsuse tulemusnäitaja	Midostauriin n=360	Platseebo n=357	Riskisuhe* (95% CI)	P- väärtus [‡]
Üldine elulemus¹ kuud				
Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	74,7 (31,5...NE)	25,6 (18,6...42,9)	0,77 (0,63...0,95)	<0,0078
Kaplan-Meieri 5 aasta hinnang (95% CI)	0,51 (0,45...0,56)	0,43 (0,38...0,49)		
Juhtumiteta elulemus² kuud				
Juhtumiteta elulemuse mediaan kuudes, arvestades täielikke remissioone 60 päeva jooksul ravi algusest (95% CI)	8,2 (5,4...10,7)	3,0 (1,9...5,9)	0,78 (0,66...0,93)	0,0024
Juhtumiteta elulemuse mediaan kuudes, arvestades täielikke remissioone mistahes ajahetkel induktsioonravi kestel (95% CI)	10,2 (8,1...13,9)	5,6 (2,9...6,7)	0,73 (0,61...0,87)	0,0001
Haigusvaba elulemus				
Haigusvaba elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	26,7 (19,4...NE)	15,5 (11,3...23,5)	0,71 (0,55...0,92)	0,0051
Täielik remissioon				
60 päeva jooksul ravi algusest (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
Mistahes ajahetkel induktsioonravi kestel (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus				
Mediaan (95% CI)	NE (25,7...NE)	17,6 (12,7...46,3)	0,68 (0,52...0,89)	0,0023
¹ esmane tulemusnäitaja. ² teisene tulemusnäitaja; NE: ei hinnatud *Riskisuhe, mida hinnati, kasutades Coxi regressioonimudelit, stratifitseerituna vastavalt randomiseeritud FLT3 mutatsioonifaktorile. [‡] 1-poolne p-väärtus, mis arvestati, kasutades <i>log-rank</i> testi, stratifitseerituna vastavalt randomiseeritud FLT3 mutatsioonifaktorile. [§] mitteoluline				

Midostauriini rühmas ilmnis Rydapti sooviv trend 60. päevaks saavutatud täieliku remissiooni määra osas (58,9% *versus* 53,5%; p=0,073), mis jätkus, kui arvestada kõiki täielikke remissioone induktsioonravi ajal (65,0% *versus* 58,0%; p=0,027). Induktsioonravi ajal täieliku remissiooni saavutanud patsientidel oli 12. kuul kumulatiivne retsidiivide esinemissagedus midostauriini rühmas 26% *versus* platseeborühmas 41%.

Ka sensitiivsuse analüüsid nii üldise elulemuse kui juhtumiteta elulemuse kohta, kontrollituna tüvirakkude siirdamise ajal, toetasid midostauriini + standardse keemiaravi kliinilist kasu, võrreldes platseeboga.

Tulemused üldise elulemuse vastavalt tüvirakkude siirdamise staatusele on näidatud joonisel 2. Arvestades täielikke remissioone 60 päeva jooksul ravi algusest, oli tüvirakkude siirdamise korral juhtumiteta elulemuse HR 0,602 (95% CI: 0,372...0,974) ja ilma tüvirakkude siirdamiseta vastavalt HR 0,827 (95% CI: 0,689...0,993), mis näitab midostauriini soodsat toimet.

Joonis 2 Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver vastavalt tüvirakkude siirdamisele (SCT) ägeda müeloidleukeemia korral



Alarühmade analüüs ei näidanud naistel selget paremust üldises elulemuses, siiski täheldati naistel ravi paremust kõikides teistes tulemusnäitajates (vt tabel 6).

Tabel 6 Üldise elulemuse, juhtumiteta elulemuse, täieliku remissiooni, haigusvaba elulemuse ja retsidiivide kumulatiivse esinemissageduse ülevaade sugude järgi ägeda müeloidleukeemia korral

Tulemusnäitaja	Üldine 95% CI	Mehed 95% CI	Naised 95% CI
Üldine elulemus (HR)	0,774 (0,629...0,953)	0,533 (0,392...0,725)	1,007 (0,757...1,338)
Juhtumiteta elulemus (täieliku remissiooni indutseerimine) (HR)	0,728 (0,613...0,866)	0,660 (0,506...0,861)	0,825 (0,656...1,037)
Täieliku remissiooni indutseerimine (OR)	0,743* (0,550...1,005)	0,675* (0,425...1,072)	0,824* (0,552...1,230)
Haigusvaba elulemus (täieliku remissiooni indutseerimine) (HR)	0,663 (0,516...0,853)	0,594 (0,408...0,865)	0,778 (0,554...1,093)
Retsidiivide kumulatiivne esinemissagedus (täieliku remissiooni indutseerimine) (HR)	0,676 (0,515...0,888)	0,662 (0,436...1,006)	0,742 (0,516...1,069)

*Šansside suhte arvutusvalem (mittetäielik remissioon raviga/täielik remissioon raviga) /
(mittetäielik remissioon platseeboga/täielik remissioon platseeboga)
HR= riskisuhe; OR=šansside suhe

>60...70-aastastel patsientidel hinnati efektiivsust ja ohutust ühes II faasi ühe uuringuharuga uurija algatatud uuringu osas, kus midostauriini kasutati kombinatsioonis intensiivse induktsioonraviga, konsolideeriva raviga, sh allogeense vereloome tüvirakkude siirdamisega ja ühe toimeainega säilitusraviga FLT3-ITD-mutatsiooniga ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel. Lõppanalüüsi põhjal oli üle 60-aastastel patsientidel (128 patsienti 440-st) juhtumiteta elulemuse määr 2 aasta pärast (esmane tulemusnäitaja) 34% (95% CI: 27...44) ja üldise elulemuse mediaan 22,7 kuud.

Agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos/kaasnev hematoloogiline kasvaja ja nuumrakkleukeemia

Midostauriini efektiivsust agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel, millele osutatakse ühiselt kui kaugelearenenud süsteemsele mastotsütoosile, hinnati kahes avatud, ühe uuringuharuga mitmekeskuselises uuringus (kokku 142 patsienti).

Keskne uuring oli mitmekeskuseline, ühe uuringuharuga 2. faasi kliiniline uuring, millesse oli kaasatud 116 süsteemse mastotsütoosiga patsienti (uuring CPKC412D2201). Midostauriini manustati suukaudselt annustes 100 mg kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseni. 116-st nimistusse kantud patsiendist peeti 89-t kõlblikuks ravivastuse hindamiseks ning need moodustasid esmase efektiivsuse populatsiooni. Neist 73 patsiendil esines agressiivne süsteemne mastotsütoos (57-l kaasneva hematoloogilise kasvajaga) ja 16 patsiendil nuumrakkleukeemia (6-l kaasneva hematoloogilise kasvajaga). Esmase efektiivsuse populatsiooni mediaanne vanus oli 64 aastat ja ligikaudu pooltel patsientidel ≥ 65 aastat. Ligikaudu üks kolmandik patsientidest (36%) sai eelnevat agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia antineoplastilist ravi. Uuringu alguses esines 65%-l esmase efektiivsuse populatsiooni patsientidest > 1 mõõdetav C leid (trombotsütopeenia, hüpoalbumineemia, aneemia, üldbilirubiini sisalduse suurenemine, vereülekandest sõltuv aneemia, kehakaalu vähenemine, neutropeenia, ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine). KIT D816V mutatsioon avastati 82%-l patsientidest.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastuse määr. Ravivastuse määrasid hinnati modifitseeritud Valenti ja Chesoni kriteeriumide alusel ning nende üle otsustas uuringut korraldav komitee. Teised tulemusnäitajad hõlmasid vastuse kestust, aega vastuseni ja üldist elulemust. Ravivastused midostauriinile on näidatud tabelis 7. Aktiivsust vaadeldi, hoolimata eelnevate ravide arvust ja kaasneva hematoloogilise kasvaja olemasolust või puudumisest. Kinnitatud ravivastused saavutati nii KIT D816V mutatsiooniga patsientidel (üldine ravivastuse määr 63%) kui ka KIT D816V metsikut tüüpi või teadmata staatusega patsientidel (üldine ravivastuse määr 43,8%). KIT D816V mutatsiooniga patsientide elulemuse mediaan oli 33,9 kuud (95% CI: 20,7...42) ja KIT D816V metsikut tüüpi või teadmata staatusega patsientide elulemuse mediaan oli 10 kuud (95% CI: 6,9...17,4). Neljakümne kuuel protsendil patsientidest esines luuüdi infiltratsiooni vähenemine üle 50%, ning 58%-l esines trüptaasi aktiivsuse vähenemine seerumis üle 50%. Põrna maht oli 68,9%-l patsientidest vähenenud $\geq 10\%$ vähemalt ühel uuringu algusele järgnenud hindamisel (26,7%-l patsientidest esines $\geq 35\%$ vähenemine, mis on korrelatsioonis 50%-lise palpatsioonipõhise vähenemisega).

Vastuseni kulunud mediaanne aeg oli 0,3 kuud (vahemik: 0,1...3,7 kuud). Jälgimise mediaanne aeg oli 43 kuud.

Tabel 7 Midostauriini efektiivsus agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia korral: esmase efektiivsuse populatsioon

	Kõik	Äge süsteemne mastotsütoos	Süsteemne mastotsütoos/ kaasnev hematoloogiline kasvaja	Nuumrakkleukeemia
	N=89	N=16	N=57	N=16
Esmane tulemusnäitaja				
Üldine ravivastus, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(95% CI)	(48,6...69,8)	(47,6...92,7)	(44,1...70,9)	(24,7...75,3)
Oluline ravivastus, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Osaline ravivastus, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabiilne haigus, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresseeruv haigus, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Teised tulemusnäitajad				
Ravivastuse mediaanne kestus, kuud (95% CI)	18,6 (9,9...34,7)	36,8 (5,5...NE)	10,7 (7,4...22,8)	NR (3,6...NE)
Üldise elulemuse mediaan, kuud (95% CI)	26,8 (17,6...34,7)	51,1 (28,7...NE)	20,7 (16,3...33,9)	9,4 (7,5...NE)
Kaplan-Meieri 5 aasta hinnang (95% CI)	26,1 (14,6...39,2)	34,8 (1,7...76,2)	19,9 (8,6...34,5)	33,7 (12,3...56,8)
NE: ei hinnatud, NR: ei saavutatud				
Patsientidel, kes said kasvajakasvatust ravi mitteuuringuravimiga, loeti haigus progresseerunuks uue ravi ajal.				

Kuigi uuringus oli kavas hindamine modifitseeritud Valenti ja Chesoni kriteeriumide alusel *post-hoc* uuriva analüüsina, hinnati efektiivsust ka 2013 IWG-MRT-ECNM (*International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis*) konsensuskriteeriumide alusel. Rydapti ravivastuse määramiseks kasutati arvutuslikku algoritmi, mida rakendati ilma mis tahes hinnanguta. 116 patsiendist 115-l oli C-leid, defineerituna IWG ravivastuse kriteeriumide alusel (C-leiuna ei arvestatud astsiiti). Kõiki ravivastuseid kaaluti ja vajalik oli 12-nädalane kinnitus (vt tabel 8).

Tabel 8 Midostauriini efektiivsus agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia korral IWG-MRT-ECNM konsensuskriteeriumide alusel, kasutades algoritmilist lähenemist

	Kõik hinnatud patsiendid	Äge süsteemne mastotsütoos	Süsteemne mastotsütoos/ kaasnev hematoloogiline kasvaja	Nuumrakk-leukeemia	Alatüüp teadmata
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Üldine ravivastuse määr, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% CI)	(20,2...37,6)	(32,3...83,7)	(12,2...32,0)	(14,6...57,0)	(0,5...71,6)
Parim üldine ravivastus, n (%)					
Täielik remissioon	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Osaline remissioon	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Kliiniline paranemine	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Ravivastuse kestus*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	5/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediaan (95% CI)	NE (27,0...NE)	36,8 (10,3...36,8)	NE (17,3...NE)	NE (4,1...NE)	NE
Üldine elulemus					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediaan (95% CI)	29,9 (20,3...42,0)	51,1 (34,7...NE)	22,1 (16,8...32,2)	22,6 (8,3...NE)	NE

*Ravivastuste kinnitusperiood; 12 nädalat
Analüüsis ei arvestatud C-leiuna astsiiti.
Patsientidel, kes said kasvajavastast ravi mitteuuringuravimiga, loeti haigus progresseerunuks uue ravi ajal.

Toetav uuring oli ühe uuringuharuga, mitmekeskuseline, avatud 2. faasi uuring, millesse kaasati 26 agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsienti (CPKC412A2213). Midostauriini manustati suukaudselt 100 mg kaks korda ööpäevas 28-päevaste tsüklitena. Kui teise tsükli lõpuks ei saavutatud olulist ravivastust või osalist ravivastust, lõpetati uuringuravimi kasutamine. Kahekümnel (76,9%) patsiendil esines agressiivne süsteemne mastotsütoos (17-l [85%] kaasneva hematoloogilise kasvajaga) ja 6 patsiendil (23,1%) nuumrakkleukeemia (2-l [33,3%] kaasneva hematoloogilise kasvajaga). Mediaanne vanus oli 64,5 aastat, kusjuures pooled patsientidest olid ≥ 65 -aastased. Uuringueelselt esines 88,5%-l C leid >1 ning 69,2% oli saanud eelnevalt vähemalt üht antineoplastilist ravirežiimi.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine ravivastuse määr, mida hinnati kahe esimese ravitsükli jooksul Valenti kriteeriumide abil. Üheksateist patsienti (73,1%; 95% CI=[52,2...88,4]) saavutasid kahe esimese ravitsükli jooksul ravivastuse (13-l oluline ravivastus; 6-l osaline ravivastus). Jälgimise mediaanne kestus oli 73 kuud ning vastuse mediaanset kestust ei saavutatud. Üldise elulemuse mediaan oli 40,0 kuud (patsiente jälgiti elulemuse osas ainult üks aasta pärast ravi lõpetamist).

Lapsed

Ühes II faasi uuringus hinnati midostauriini kombinatsioonis keemiaraviga esmakordselt diagnoositud FLT-3 mutatsiooniga ägeda müeloidleukeemia patsientidel. Kolmest FLT-3 mutatsiooniga ägeda müeloidleukeemia patsiendist kahel (10- ja 14-aastane) tekkis annust limiteeriv toksilisus (DLT, *dose limiting toxicity*) pärast teist induktsioonitsüklit midostauriini (annuses 30 mg/m² kaks korda

ööpäevas) kombinatsioonis keemiaraviga (tsütarabiini 2 g/m²/ööpäevas, 1. kuni 5. päeval; fludarabiini 30 mg/m²/ööpäevas, 1. kuni 5. päeval ja idarubitsiini 12 mg/m²/ööpäevas, 2., 4. ja 6. päeval). Mõlemal patsiendil lükkus hematoloogiline taastumine olulisel määral edasi (st kauakestev 4. astme trombotsütopeenia, mis kestis esimesel patsiendil 44 ja teisel 51 päeva ning 4. astme neutropeenia, mis kestis teisel patsiendil 46 päeva). Esimeses induktsioonitsüklis manustati mõlemale patsiendile midostauriini kombinatsioonis tsütarabiini, etoposiidi ja idarubitsiiniga.

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Rydaptiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta maliigse mastotsütoosi ja nuumrakkleukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Rydaptiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägeda müeloidleukeemia korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Midostauriin on toimeaine, mis imendub hästi ja lahustub halvasti. Kaks metaboliiti on farmakoloogiliselt aktiivsed (CGP52421 ja CGP62221). Korduvate annuste manustamisel oli midostauriini ja CGP62221 farmakokineetika ajast sõltuv, mille puhul täheldati esimesel nädalal plasmakontsentratsiooni suurenemist, seejärel plasmakontsentratsiooni vähenemist kuni tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseni 28. päeval. CGP52421 plasmakontsentratsioon ei vähenenud oluliselt, võrreldes midostauriini ja CGP62221-ga.

Imendumine

Midostauriini täielik biosaadavus suukaudse manustamise korral ei ole teada.

Inimesel imendus midostauriin pärast suukaudset manustamist kiiresti, kusjuures koguradioaktiivsuse T_{max} oli tuvastatav 1...3 tundi pärast annustamist. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et imendumine oli väiksem kui annusega proportsionaalne, kui annused oli >50 mg kaks korda ööpäevas.

Pärast ühekordset 50 mg midostauriini annuse manustamist koos toiduga tervetele inimestele suurenes midostauriini AUC 20 800 ng*h/ml-ni ja C_{max} vähenes 963 ng/ml-ni (vt lõik 4.5). Ka CGP52421 ja CGP62221 puhul suurenes AUC vastavalt 19 000 ja 29200 ng*h/ml-ni ning C_{max} vähenes vastavalt 172 ja 455 ng/ml-ni. Manustamisel koos rasvarikka einega pikenes ka maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg. T_{max} saavutamise aeg pikenes kõikide ühendite puhul, midostauriini T_{max} mediaan oli 3 tundi ning CGP52421 ja CGP62221 T_{max} mediaan oli vastavalt 6 ja 7 tundi.

Kliinilistes uuringutes uuriti Rydapti ohutust ja efektiivsust manustades ravimit koos kerge einega. Manustades täis kõhuga üksiku 100 mg midostauriini annuse aktiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidele olid midostauriini AUC_{inf}, C_{max} ja T_{max} vastavalt 49600 ng*h/ml, 2940 ng/ml ja 3 tundi. CGP52421 AUC_{0-12h} ja C_{max} olid vastavalt 2770 ng*h/ml ja 299 ng/ml. CGP62221 AUC_{0-12h} ja C_{max} olid vastavalt 8700 ng*h/ml ja 931 ng/ml. Midostauriini 100 mg kaks korda ööpäevas korduval suukaudsel manustamisel oli midostauriini plasma $C_{min,ss}$ ägeda müeloidleukeemia ning aktiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel vastavalt 919 ning 1060 ng/ml. CGP62221 $C_{min,ss}$ ägeda müeloidleukeemia ning aktiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel oli vastavalt 1610 ng/ml ning 2860 ng/ml. CGP52421, $C_{min,ss}$ ägeda müeloidleukeemia ning aktiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel oli vastavalt 8630 ng/ml ning 2860 ng/ml.

Jaotumine

Midostauriini jaotusruumala geomeetiline keskmine on 95,2 l (V_z/F). Midostauriin ja tema metaboliidid jaotuvad peamiselt pigem plasmasse kui erütrotsüütidesse. *In vitro* andmed on näidanud, et midostauriin seondub rohkem kui 98% ulatuses plasmavalkudega, näiteks albumiini, alfa-1-happe glükoproteiini ja lipoproteiiniga.

Biotransformatsioon

Midostauriin metaboliseeritakse CYP3A4 abil, peamiselt oksüdatiivseid teid pidi. Peamiste plasmakomponentidena on tuvastatavad midostauriin ja kaks peamist aktiivset metaboliiti CGP62221 (O-demetüülimise teel) ja CGP52421 (hüdrosüülimise teel), mille arvele langeb vastavalt 27,7±2,7 ja 38,0±6,6% koguekspositsioonist plasmast, mõõdetuna 96 tundi pärast ühekordset 50 mg midostauriini annuse manustamist.

Eritumine

Midostauriini, CGP62221 ja CGP52421 terminaalsete poolväärtusaegade mediaan plasmast on ligikaudu 20,9; 32,3 ja 471 tundi. Keskmine näiv plasmakliirens (CL/F) oli tervetel inimestel 2,4...3,1 l/h. Ägeda müeloidleukeemia ning agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel oli populatsiooni farmakokineetilise hinnangu põhjal midostauriini kliirens tasakaalukontsentratsiooni faasis vastavalt 5,9 l/h ja 4,4 l/h. Inimese massi tasakaalu uuringu tulemused näitasid, et eritumine toimub peamiselt väljaheitega (78% annusest) ning enamjaolt metaboliitidena (73% annusest), samas kui esialgse midostauriini arvele langeb 3% annusest. Vaid 4% annusest on tuvastatav uriinis.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Pärast ühekordset annust vahemikus 25...100 mg ei näidanud üldiselt midostauriin ega tema metaboliidid olulist kõrvalekallet proportsionaalsusest annusega. Ometi pärast korduvaid annuseid vahemikus 50...225 mg ööpäevas esines vähem kui annusega proportsionaalne kontsentratsiooni tõus.

Pärast suukaudseid korduvannuseid oli midostauriini ajast sõltuv farmakokineetika, millega kaasnes esialgne plasmakontsentratsioonide tõus esimesel nädalal (maksimaalne C_{min}) ja sellele järgnev vähenemine tasakaalukontsentratsiooni saavutamiseks kulunud aja, ligikaudu 28 päeva vältel (2,5-kordne vähenemine). Kuna midostauriini kontsentratsiooni vähenemise täpne mehhanism ei ole selge, võib see olla tingitud midostauriini ja selle kahe aktiivse metaboliidi CGP52421 ja CGP62221 autoinduktsiooni omadustest CYP3A4le. Metaboliit CGP62221 farmakokineetika korral esines samasugune trend. Ometi CGP52421 kontsentratsioonid tõusid agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia korral kuni 2,5-kordseteks ja ägeda müeloidleukeemia korral kuni 9-kordseteks, võrreldes midostauriiniga pärast ühekuulist ravi.

Ravimite koostoimete potentsiaali hindamine *in vitro*

In vitro andmete põhjal peetakse midostauriini ning selle aktiivseid metaboliite CGP52421 ja CGP62221 CYP1A2 ja CYP2E1 inhibiitoriteks ning CYP2B6 (CAR-vahendatud induktsioon) ja CYP1A2 (AhR-vahendatud induktsioon) indutseerijateks.

In vitro andmed on näidanud, et midostauriin, CGP52421 ja CGP62221 võivad tõenäoliselt inhibeerida BCRP-d ja BSEP-i. Füsioloogiapõhiseid farmakokineetilisi (PBPK) mudeleid kasutavad simulatsioonid prognoosisid, et midostauriini manustamine annuses 50 mg või 100 mg kaks korda ööpäevas tasakaalukontsentratsiooni juures tõenäoliselt ei inhibeeriks OATP1B-d kliiniliselt olulisel määral.

Patsientide erirühmad

Eakad

Põhinedes populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsidele, ei täheldatud 65- kuni 85-aastaste patsientidel olulist vanuse mõju midostauriini ega tema kahe metaboliidi farmakokineetikale. Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia või ägeda müeloidleukeemiaga täiskasvanud patsientidel ei ole vaja midostauriini annust eapõhiselt kohandada.

Lapsed

Rydapti ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel (vt lõik 4.2). Midostauriini farmakokineetikat lastel uuriti 1. faasi annuse suurendamise monoterapia uuringus, milles osales 22 ägeda müeloidleukeemia või segatüüpi päritoluga leukeemiast lähtunud ägeda lümfoïdleukeemiaga patsienti (12 patsienti vanuses 0...2 aastat ja 10 patsienti vanuses 10...17 aastat), kasutades populatsiooni farmakokineetilist lähenemist. Midostauriini farmakokineetika oli väiksem kui annusest sõltuv kasutades ühekordselt ja korduvalt annuseid 30 mg/m² ja 60 mg/m². Kuna farmakokineetilised andmed laste kohta on piiratud, ei saa teha võrdlust täiskasvanute farmakokineetikaga.

Sugu

Põhinedes populatsiooni farmakokineetilise mudeli analüüsidele, milles hinnati soo toimet midostauriini ja selle aktiivsete metaboliitide kliirensile, ei esinenud mingit statistiliselt olulist leidu ning oodatud muutusi kontsentratsioon ($< 20\%$) ei peetud kliiniliselt olulisteks. Midostauriini annuse kohandamine soopõhiselt ei ole vajalik.

Rass/etniline kuuluvus

Farmakokineetilise profiili erinevused europiidse ja musta rassi vahel puuduvad. Tervete jaapanlastest vabatahtlikega läbiviidud 1. faasi uuring näitas, et midostauriini ja selle metaboliitide (CGP62221 ja CGP52421) farmakokineetilised profiilid sarnanevad europiidse ja mustanahalise populatsiooniga läbiviidud farmakokineetika uuringutes täheldatule. Midostauriini annuse kohandamine etnilise kuuluvuse põhjal ei ole vajalik.

Maksakahjustus

Sihtotstarbelises maksakahjustuse uuringus hinnati midostauriini süsteemset ekspositsiooni annusega 50 mg kaks korda ööpäevas suukaudsel manustamisel 6 päeva jooksul ning ühekordse 50 mg annusega 7. päeval patsientidel, kellel esines kerge kuni mõõdukas maksakahjustus (vastavalt Child-Pugh klass A või B) ning pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist patsientidel, kellel esines raske maksakahjustus (Child-Pugh klass C) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga kontrollisikutega. Kogu rühmas saavutati midostauriini maksimaalne kontsentratsioon 2 kuni 3 tunni jooksul pärast üksiku või korduva annuse suukaudset manustamist. 1. päeval oli AUC₀₋₁₂ ja C_{max} tervetel osalejatel vastavalt 8130 ng*h/ml ja 1206 ng/ml. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel vähenes AUC₀₋₁₂ vastavalt 39% ja 36% võrra. 7. päeval oli AUC_{Ctrough} (C_{trough} kõvera-alune ekspositsioon 1. päevast kuni 7. päevani) tervetel osalejatel 5410 ng*h/ml ja vähenes vastavalt 35% ja 20% võrra kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel. AUC_{tau} oli 7. päeval vähenenud vastavalt 28% ja 20%.

Raske maksakahjustusega patsientidel oli midostauriini C_{max} geomeetriline keskmine ja AUC_{inf} madalam võrreldes kontrollrühmaga (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30100 ng.h/ml). Midostauriini C_{max} ja AUC_{inf} vähenesid raske maksakahjustusega patsientidel keskmiselt vastavalt 78% ja 59%.

Kasutades populatsiooni farmakokineetilist lähenemist, analüüsiti lõpuks patsientidelt saadud pikaajalisi andmeid. Maksakahjustuse mõju kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel nii agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia kui ka ägeda müeloidleukeemia populatsioonis ei ole võimalik kindlaks teha.

Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel ei esinenud üldiselt midostauriini ja selle metaboliitide (CGP62221 ja CGP52421) biosaadavuse (AUC) tõusu, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega. Ravielse kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole

annuse kohandamine vajalik. Midostauriini ja selle aktiivse metaboliidi CGP62221 ekspositsioon on oluliselt madalam raske maksakahjustusega patsientidel võrreldes sellega, mis esineb normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.2). Siiski ei ole efektiivsuse andmed raske maksakahjustusega patsientidel piisavad, et anda soovitusi annuse kohandamiseks.

Neerukahjustus

Neerud osalevad minimaalselt midostauriini eritumises. Midostauriiniga ei ole sihtotstarbelisi neerukahjustuse uuringuid läbi viidud. Teostati populatsiooni farmakokineetilised analüüsid, milles kasutati ägeda müeloidleukeemia (n=180) ja agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemia (n=141) patsientidega läbiviidud kliiniliste uuringute andmeid. Uuringutesse kaasatud 321 patsiendist esines 177-l eelnev kerge (n=113), mõõdukas (n=60) või raske (n=4) neerukahjustus ($15 \text{ ml/min} \leq \text{kreatiini kliirens [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). 144 patsiendil esines ravi alguses normaalne neerufunktsioon ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$). Populatsiooni farmakokineetika analüüside põhjal ei mõjutanud neerukahjustus oluliselt midostauriini kliirensit ning seetõttu ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vaja annust kohandada.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Annust piirava toksilisuse tõttu ei saavutatud loomadel kliinilise raviannuse taset. Kõik järgnevalt kirjeldatud loomadel ilmnenud toimed täheldati midostauriini plasmakontsentratsioonide juures, mis jäid oluliselt alla kliinilise raviannusega saavutatavast tasemest.

Farmakoloogiline ohutus ja üksik-/korduvtoksilisus

Farmakoloogilise ohutuse uuringud näitavad, et midostauriin tõenäoliselt ei sekku kesknärvisüsteemi elutähtsatesse funktsioonidesse. *In vitro* ei inhibeerinud midostauriin hERG kanali aktiivsust kuni lahustuvuspiirini 12 mikrom. Kaks peamist metaboliiti inimesel CGP52421 ja CGP62221 (testitud samuti lahustuvuspiiril) inhibeerisid hERG voolu mõõdukal ohutasemel. Koertega läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes esines üksikutel loomadel südame löögisageduse aeglustumist, PQ intervalli pikenemist ja sporaadiliselt atrioventrikulaarset blokaadi.

Korduvtoksilisuse uuringutes olid peamised toksilisuse sihtorganid seedetrakt (oksendamine koertel ja ahvidel, kõhulahtisus ja limaskestade muutused), munandid (spermatogeneesi vähenemine), luuüdi (hüpotsellulaarsus) ja lümfoidorganid (depletsioon/atroofia). Toimega luuüdile ja lümfoidorganitele kaasnesid hematoloogilised muutused – leukopeenia, lümfoopeenia ja erütrotsütaarsete parameetrite vähenemine. Pikaajalistes uuringutes kestusega ≥ 3 kuud täheldati rottidel, koertel ja ahvidel järjekindlalt maksaensüümide (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemist histopatoloogilise korrelatsioonita.

Reproduktsioonitoksilisus

Rottide fertiilsusuuringus seostati midostauriini kasutamist fertiilsuse vähenemise, munandite degeneratsiooni ja atroofia, spermatooside liikumisvõime vähenemise, oligo- ja aspermia, resorptsiooni sagenemise, langenud tiinestumise määra ning eostumise ja elus loodete arvu vähenemisega.

Rottide ja küülikutega läbi viidud embrüofetaalse arengu uuringutes täheldati hiliste resorptsioonide hulga tõusu, loote kaalu vähenemist ja skeleti luustumise aeglustumist.

Pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati emasloomadel raske sünnitustegevuse sümptome ja pesakonna suuruse vähenemist, järglaste madalamaid kehakaale, enneaegset täielikku silmade avanemist ja hilist kõrvavõpatusrefleksi arengut.

Noorloomade uuringud

Noorte rottidega läbiviidud toksilisuse uuringutes manustati midostauriini 7-ndast kuni 70-nda päevani pärast sündi. Täheledata kehakaalu vähenemist, veritsust ja segarakulist infiltratsiooni kopsudes ning erütrotsütoosi/erütrofagotsütoosi mesenteriaalsetes lümfisõlmedes. Toimeid füüsilisele arengule, sensoorsele funktsioonile ega käitumuslikule funktsioonile ei esinenud. Paaritumise indeks, viljakuse indeks ja viljastumise määr vähenes annustega 0, 5 ja 15 mg/kg/ööpäevas, kuid mitte 2 mg/kg/ööpäevas.

Genotoksilisus

In vitro ja *in vivo* genotoksilisuse uuringud, mis katsid olulised genotoksilisuse tulemusnäitajad, ei tõendanud mutageenset ega klastogeenset aktiivsust. Kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Keskkonnariski hindamine

Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et midostauriin on potentsiaalselt püsiv, bioakumuleeruv ja keskkonnale toksiline.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat
Makrogool
Veevaba etanool
Maisiõli mono-, di-, triglütseriidid
All-rac-alfa-tokoferool

Kapsli kest

Želatiin
Glütserool
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)
Punane raudoksiid (E172)
Puhastatud vesi

Trükitint

Karmiinpunane (E120)
Hüpromelloos
Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PA/alu/PVC/alu blistrid. Üks blisterpakend sisaldab 4 pehmekapslit.

Pakendis on 56 (2 pakendit, kummaski 28) või 112 (4 pakendit, igas 28) pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1218/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. september 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30. mai 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rydapt 25 mg pehmekapslid
midostaurinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab 25 mg midostauriini.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati ja veevaba etanooli. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapsel

56 (2 pakendit, kummaski 28) kapslit
112 (4 pakendit, igas 28) kapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

112 (4 pakendit, igas 28) kapslit
56 (2 pakendit, kummaski 28) kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rydapt 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VAHEPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Rydapt 25 mg pehmekapslid
midostaurinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab 25 mg midostauriini.

3. ABIAINED

Sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati ja veevaba etanooli. Lisateave vt pakendi infoleht.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapsel

28 kapslit. Mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1218/001

EU/1/17/1218/002

112 (4 pakendit, igas 28) kapslit

56 (2 pakendit, kummaski 28) kapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Rydapt 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rydapt 25 mg kapslid
midostaurinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Rydapt 25 mg pehmekapslid midostauriin (*midostaurinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rydapt ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rydapti võtmist
3. Kuidas Rydapti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rydapti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rydapt ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Rydapt

Rydapt sisaldab toimeainena midostauriini. See kuulub ravimirühma, mida kutsutakse proteiini kinaasi inhibiitoriteks.

Milleks Rydapti kasutatakse

Rydapti kasutatakse ägeda müeloidleukeemia raviks täiskasvanutel, kel esineb defekt geenis, mille nimetus on FLT3. Äge müeloidleukeemia on teatud vere valgeliblede (nimetatakse müeloidrakkudeks) vähi vorm, mille korral toodab organism liiga palju ebanormaalseid seda tüüpi vere valgeliblesid.

Rydapti kasutatakse täiskasvanutel ka agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi ja kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemia raviks. Need on haigused, mille korral organism toodab liiga palju nuumrakke, teatud tüüpi vere valgeliblesid. Selle sümptomeid põhjustab liiga suure hulga nuumrakkude tungimine organitesse nagu maks, luuüdi või põrn, ja selliste ainete nagu histamiin vabanemine verre.

Kuidas Rydapt toimib

Midostauriin blokeerib ebanormaalses rakkudes mõnede ensüümide (kinaaside) tegevuse ning lõpetab nende jagunemise ja kasvu.

Ägeda müeloidleukeemia ravi alguses kasutatakse Rydapti alati koos keemiaraviga (vähiravimitega).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Rydapt toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, siis küsige seda oma arstilt, apteekrilt või meditsiiniõelt.

2. Mida on vaja teada enne Rydapti võtmist

Järgige hoolikalt arsti nõuandeid. Need võivad erineda selles infolehes toodud üldisest teabest.

Rydapti ei tohi võtta

- kui olete midostauriini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et võite olla allergiline, küsige oma arstilt nõu.
- kui te juba võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - tuberkuloosiravimid, näiteks rifampitsiin;
 - epilepsiaravimid, näiteks karbamasepiin või fenütoiin;
 - ensalutamiid, mida kasutatakse eesnäärmevähi raviks;
 - liht-naistepuna (nimetatakse ka *Hypericum perforatum*), taimne preparaat depressiooni raviks.

Neid ravimeid tuleb ravi ajal Rydaptiga vältida. Rääkige oma arstile, kui teile on öeldud, et peate ravi ajal Rydaptiga alustama mõne nimetatud ravimi kasutamist.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rydapti võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil esineb mõni infektsioon;
- kui teil esineb südamehäire;
- kui teil esineb probleeme kopsude või hingamisega;
- kui teil esineb probleeme neerudega.

Rääkige sellest otsekohe arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teil tekib ravi ajal Rydaptiga mõni järgmistest sümptomitest:

- kui teil on palavik, kurguvalu või suu limaskesta haavandid, kuna need sümptomid võivad osutada madalale vere valgeliblede arvule;
- kui teil tekivad või halvenevad sellised sümptomid nagu palavik, lahtine või kinnine kõha, valu rindkeres, hingamisraskus või õhupuudus, kuna need võivad olla kopsuhäirete sümptomid;
- kui teil esineb või tekib valu või ebamugavustunne rindkeres, peapööritus, minestamine, pearinglus, huulte, käte või jalgade sinakaks muutumine, õhupuudus või jalgade või naha turse, kuna need võivad olla südamehäirete sümptomid.

Arst võib pidada vajalikuks Rydapti annuse kohandamist, ravi ajutist katkestamist või täielikku lõpetamist.

Jälgimine ravi ajal Rydaptiga

Arst teeb teile ravi ajal Rydaptiga regulaarselt vereanalüüse, jälgimaks vere vormelementide arvu (vere valgelibled, punalibled ja vereliistakud) ja elektrolüütide hulka (nt kaltsium, kaalium, magneesium) teie organismis. Samuti kontrollitakse regulaarselt teie südame- ja kopsutalitlust.

Lapsed ja noorukid

Rydapti ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ega noorukitel, kes saavad ka muud keemiaravi, kuna see võib põhjustada teatud vererakkude arvu olulist vähenemist.

Muud ravimid ja Rydapt

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik seetõttu, et Rydapt võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimet. Ka teised ravimid võivad mõjutada Rydapti toimet.

Ravi ajal Rydaptiga tuleb vältida järgmisi ravimeid:

- tuberkuloosi ravimid nagu rifampitsiin;
- langetõve ravimid nagu karbamasepiin või fenütoiin;
- ensalutamiid, mida kasutatakse eesnäärmevähi raviks;
- taimne depressiooni ravim liht-naistepuna (samuti tuntud kui *Hypericum perforatum*).

Öelge oma arstile või apteekrile, kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:

- teatud infektsioonivastased ravimid nagu ketokonasool või klaritromütsiin;
- teatud HIV vastased ravimid nagu ritonaviir ja efavirens;
- teatud depressiooni ravimid nagu nefasodoon või bupropioon;
- teatud ravimid, mis vähendavad vererasvade sisaldust, nagu atorvastatiin või rosuvastatiin;
- lihaseid lõõgastav ravim tisanidiin;
- kloorsoksasoon, mida kasutatakse lihasspasmidest põhjustatud ebamugavuse raviks.

Kui te kasutate mõnda neist ravimitest, võib arst teile ravi ajal Rydaptiga välja kirjutada teistsuguse ravimi.

Samuti peate arstile rääkima sellest, kui te juba võtate Rydapti, kuid teile kirjutatakse välja uus ravim, mida te ei ole eelnevalt ravi ajal Rydaptiga kasutanud.

Konsulteerige oma arsti või apteekriga, kui te ei ole kindel, kas teie ravim kuulub ülal loetletute hulka.

Rasedus ja imetamine

Rydapt võib kahjustada veel sündimata last ja seda ei soovitata raseduse ajal kasutada. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Rydapt võib kahjustada teie last. Te ei tohi last rinnaga toita ravi ajal Rydaptiga ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõppu.

Naiste kontratseptsioon

Kui te jääte Rydapti kasutamise ajal rasedaks, võib see olla kahjulik teie sündimata lapsele. Arst palub teil enne ravi alustamist Rydaptiga teha rasedustest, veendumaks, et te ei ole rase. Rydapti kasutamise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast selle lõpetamist peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Arst arutab teiega, milline on teie jaoks kõige sobivam rasestumisvastane vahend.

Kui te rasestute või arvate, et olete rase, rääkige sellest otsekohe arstile.

Viljakus

Rydapt võib vähendada meeste ja naiste viljakust. Enne ravi alustamist peate sellest arstiga rääkima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge eriti ettevaatlik autojuhtimisel ja masinatega töötamisel, sest Rydapti võtmise ajal võib tekkida pearinglus ja –pööritus.

Rydapt sisaldab veevaba etanooli (alkohol)

Ravim sisaldab 666 mg alkoholi (etanool) ühes 200 mg annuses (maksimaalne ööpäevane annus), mis vastab 14 mahu% veevabale etanoolile. Alkoholi sisaldus selle ravimi 200 mg annuses on väiksem kui 17 ml-s õlles või 7 ml-s veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet. Alkohol võib olla kahjulik alkoholismi probleemidega, langetõve või maksaprobleemidega patsientidele ja raseduse või rinnaga toitmise ajal.

Rydapt sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati (kastoorõli)

Ravim sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati, mis võib tekitada maoärritusnähte ja kõhulahtisust.

3. Kuidas Rydapti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke ravimit rohkem, kui arst on määranud.

Kui palju Rydapti võtta

Arst ütleb teile täpselt, mitu kapslit võtta.

- Ägeda müeloidleukeemiaga patsiendid
Tavaline annus on 50 mg (2 kapslit) kaks korda ööpäevas.
- Agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemiaga patsiendid
Tavaline annus on 100 mg (4 kapslit) kaks korda ööpäevas.

Olenevalt teie ravivastusest Rydaptile, võib arst vähendada teie annust või ravi ajutiselt katkestada.

Selle ravimi võtmine

- Rydapti võtmine iga päev samal kellaajal aitab teil ravimi võtmist meeles pidada.
- Võtke Rydapti kaks korda ööpäevas, umbes 12-tunniste intervallidega (nt koos hommiku- ja õhtusöögiga).
- Võtke Rydapti söögi ajal.
- Neelake kapslid tervelt alla ja jooge peale klaasitäis vett. Ärge neid avage, purustage ega närige, et tagada õige annuse manustamine ja vältida kapsli sisu ebameeldivat maitset.
- Ägeda müeloidleukeemiaga patsiendid manustavad Rydapti koos keemiaravimitega. Väga oluline on arsti soovitude järgimine.
- Kui te oksendate pärast kapsli neelamist, siis te ei tohi võtta uut annust enne järgmist ettenähtud ravimi võtmise aega.

Kui kaua Rydapti võtta

- Jätkake Rydapti võtmist niikaua, nagu arst ütleb. Arst jälgib regulaarselt teie seisundit, kontrollimaks, kas ravi avaldab soovitud toimet.
- Kui teid ravitakse seoses ägeda müeloidleukeemiaga, siis pärast seda, kui lõpetate Rydapti kasutamise koos keemiaravimitega, saate Rydapti ainsa ravimina kuni 12 kuu vältel.
- Kui teid ravitakse seoses agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemiaga, saate Rydapti pikaajalise ravina, mis võib kesta kuid või aastaid.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kui kaua Rydapti võtta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate Rydapti rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate rohkem kapsleid, kui ette nähtud või kui keegi teine võtab teie ravimit, siis rääkige sellest arstile või minge otsekohe haiglasse ning võtke ravimipakend kaasa, kuna vajalikuks võib osutuda ravi.

Kui te unustate Rydapti võtta

Kui te unustate Rydapti võtta, jätke unustatud annus vahele ning võtke oma järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Selle asemel oodake järgmise ettenähtud annuse võtmise ajani.

Kui te lõpetate Rydapti võtmise

Ravi lõpetamine Rydaptiga võib põhjustada teie seisundi halvenemist. Ärge lõpetage ravimi võtmist, kui arst ei ole seda teile öelnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Lõpetage Rydapti kasutamine ja rääkige otsekohe oma arstile, kui teil esineb mõni järgmistest sümptomitest, kuna need võivad olla allergilise reaktsiooni sümptomid:

- hingamis- või neelamisraskus;
- pearinglus;
- näo, huulte, keele või kõri turse;
- tugev naha sügelus koos punase lööbe või muhkudega.

Mõned kõrvaltoimed ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel võivad olla tõsised.

Kui te märkate endal mõnda järgmist sümptomit, rääkige sellest otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele:

- nõrkus, spontaanne veritsus või verevalumite teke, sagedased infektsioonid selliste sümptomitega nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või suu limaskesta haavandid (vererakkude madala taseme sümptomid);
- palavik, kõha röga eritumisega või ilma, valu rinnus, raskendatud hingamine või hingeldus (mitteinfektsioosse interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi nähud);
- raske õhupuudus, pingutust nõudev ja ebatavaliselt kiire hingamine, pearinglus, peapööritus, segasus ja äärmine väsimus (ägeda respiratoorse distressi sündroomi sümptomid);
- infektsioonid, palavik, madal vererõhk, vähenenud urineerimine, kiire pulss, kiire hingamine (sepsise või neutropeenilise sepsise sümptomid).

Muud võimalikud kõrvaltoimed ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui mõni neist muutub raskeks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Enamus kõrvaltoimeid on kerged või mööduvad ning kaovad tavaliselt mõne ravinädala pärast.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- infektsioon kateetri kohas;
- punased või lillakad, lamedad, nõõpnõelapea-suurused laigud naha all (petehhiad);
- uinumiseraskused (insomnia);
- peavalu;
- õhupuudus, pingutust nõudev hingamine (düsnoe);
- hälve elektrokardiogrammil, mis võib anda teie arstile teavet, et teil on südame elektrilise aktiivsuse muutus, mis kutsutakse QT-aja pikenemiseks;
- pearinglus, peapööritus (madal vererõhk);
- ninaverejooksud;
- kurguvalu (kõrivalu);
- suu limaskesta haavandid (stomatiit);
- iiveldus, oksendamine;
- ülakõhuvalu;
- hemorroidid (pära veenilaiendid);
- liigihigistamine;
- nahalööve ketenduse ja mahakoordumisega (eksfoliatiivne dermatiit);
- seljavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- palavik;
- janu, rohke urineerimine, tume uriin, kuiv, õhetav nahk (kõrge veresuhkru sisalduse ehk hüperglükeemia tunnused);
- lihasnõrkus, unisus, segasus, krampid, alanenud teadvus (vere kõrge naatriumisisalduse ehk hüpernatreemia tunnused);
- lihasnõrkus, lihasspasmid, ebanormaalne südamerütm (vere madala kaaliumisisalduse ehk hüpokaleemia tunnused);

- verevalumid ja verejooksud (verehüübivuse häire);
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad arstile, kuidas teie organism töötab: kõrgealaniinaminotransferaasi (ALAT) ja/või aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsus veres (maksatalitluse näitajad).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu, sage urineerimine, janu, lihasnõrkus ja -tõmbused (vere kõrge kaltsiumisisalduse ehk hüperkaltseemia tunnused);
- minestamine;
- keha mittetahteline vappumine;
- peavalu, pearinglus (kõrge vererõhk);
- südame löögisageduse tõus (siinustahhükardia);
- vedeliku kogunemine ümber südame, mis võib rasketel juhtudel vähendada südame verepumpamisvõimet (perikardi eksudaat);
- vedeliku kogunemine kopsudesse/rinnaõõnde, mis võib rasketel juhtudel tekitada õhupuudust (pleuraefusioon);
- kurguvalu ja ninaeritis;
- silmalaugude turse;
- ebamugavustunne pära ja pärasooles (ebamugavustunne kõhus);
- nahakuivus;
- silmavalu, ähmane nägemine, valgusetalumatuse (sarvkestapõletik);
- kaelavalu;
- luuvalu;
- jäsemevalu;
- kehakaalu suurenemine;
- veretopistus kateetris;
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad arstile, kuidas teie organism töötab: kõrge kusihappe sisaldus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- nahast kõrgemad, punased kuni tumedad punakaslillakad laigud või haavandid peamiselt käsivartel, jalgadel, näo ja kaela piirkonnas koos palavikuga (äge febriilne neutrofiilne dermatosi nähud).

Mõned kõrvaltoimed agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja neoplasmidega patsientidel võivad olla tõsised.

Kui te märkate endal mõnda järgmist sümptomit, rääkige sellest otsekohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõuele:

- nõrkus, spontaanne veritsus või verevalumite teke, sagedased infektsioonid selliste sümptomitega nagu palavik, külmavärinad, kurguvalu või suu limaskesta haavandid (vererakkude madala taseme sümptomid);
- palavik, köha, raske või valulik hingamine, vilisev hingamine, hingamisel valu rinnukeres (kopsupõletiku sümptomid);
- palavik, köha röga eritumisega või ilma, valu rinnus, raskendatud hingamine või hingeldus (mitteinfektsioosse interstitsiaalse kopsuhaiguse või pneumoniidi nähud);
- infektsioonid, palavik, pearinglus, peapööritus, vähenenud urineerimine, kiire pulss, kiire hingamine (sepsise või neutropeenilise sepsise sümptomid);
- veriokse, must või verine väljaheide (seedetrakti veritsuse sümptomid).

Muud võimalikud kõrvaltoimed agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi/kaasneva hematoloogilise kasvaja ja nuumrakkleukeemiaga patsientidel

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui mõni neist muutub raskeks, rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Enamus kõrvaltoimeid on kerged või möödukad ning kaovad tavaliselt mõne ravinädala pärast.

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kuseteede infektsioon;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- peavalu;
- pearinglus;
- õhupuudus, pingutust nõudev hingamine (düsfpnoe);
- köha;
- vedeliku kogunemine kopsudesse/rinnaõõnde, mis võib rasketel juhtudel tekitada õhupuudust (pleuraefusioon);
- hälve elektrokardiogrammil, mis võib anda teie arstile teavet, et teil on südame elektrilise aktiivsuse muutus, mis kutsutakse QT-aja pikenemiseks;
- ninaverejooksud;
- iiveldus, oksendamine;
- kõhulahtisus;
- kõhukinnisus;
- jäsemeturse (sääremarjad, pahklud);
- väga tugev väsimus;
- palavik;
- janu, rohke urineerimine, tume uriin, kuiv, õhetav nahk (kõrge veresuhkru sisalduse ehk hüperglükeemia tunnused);
- naha ja silmade muutumine kollaseks (vere kõrge bilirubiini sisalduse tunnus);
- kõrvalekalded vereanalüüsi tulemustes, mis näitavad võimalikke kõhunäärme probleeme (suurenenud lipaasi või amülaasi aktiivsus) ning maksaprobleeme (suurenenudalaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsus).

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- keha mittetahteline vappumine;
- limaeritusega köha, valu rindkeres, palavik (bronhiit);
- viirusinfektsioonist tingitud huuleohatis (herpes);
- valulik ja sage urineerimine (põiepõletik);
- surve või valu põskedes ja otsmikus (sinusiit);
- punane, turses, valulik lööve mistahes nahaosal (roospõletik);
- vöötohatis (*herpes zoster*);
- tähelepanuhäire;
- pearinglus pööratustundega (vertiigo);
- verevalumid (hematoom);
- maohäire, seedehäire;
- jõuetus (asteenia);
- külmavärinad;
- üldine turse (ödeem);
- kehakaalu suurenemine;
- põrutus (verevalumid);
- kukkumised;
- pearinglus, peapööritus (madal vererõhk);
- kurguvalu;
- kiire kehakaalu tõus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rydapti säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mis tahes kahjustusi pakendil või esineb muid rikkumise märke.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rydapt sisaldab

- Toimeaine on midostauriin. Üks pehmekapsel sisaldab 25 mg midostauriini.
- Teised koostisosad on: makrogoolglütseroolhüdrosüstearaat (vt „Rydapt sisaldab makrogoolglütseroolhüdrosüstearaati (kastoorõli)“ lõigus 2), želatiin, makrogool, glütserool, veevaba etanool (vt „Rydapt sisaldab veevaba etanooli (alkohol)“ lõigus 2), maisiõli mono-, di-, triglütseriidid, titaandioksiid (E171), *all-rac*-alfa-tokoferool, kollane raudoksiid (E172), punane raudoksiid (E172), karminpunane (E120), hüpromelloos, propüleenglükool, puhastatud vesi.

Kuidas Rydapt välja näeb ja pakendi sisu

Rydapt 25 mg pehmekapslid (kapslid) on kahvatuoranžid piklikud kapslid, millele on punasega trükitud „PKC NVR”.

Kapslid on blistrites ning saadaval pakendis, mis sisaldab 56 kapslit (2 pakendit, kummaski 28 kapslit) või 112 kapslit (4 pakendit, igas 28 kapslit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Saksamaa

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>