

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rydapt 25 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg midosztaurint tartalmaz lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok

Megközelítőleg 83 mg vízmentes etanolt és 415 mg makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula).

Halvány narancssárga, hosszúkás kapszula, pirossal írt „PKC NVR” felirattal. A kapszula mérete megközelítőleg 25,4 × 9,2 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rydapt javallott:

- újonnan diagnosztizált, FLT3-mutációpozitív, akut myeloid leukaemiában (AML) szenvedő felnőtt betegeknél standard daunorubicin és citarabin indukciós és nagy dózisú citarabin konszolidációs kemoterápiával kombinálva, amelyet a teljes választ adó betegeknél egy monoterápiában adott Rydapt fenntartó kezelés követ (lásd 4.2 pont);
- monoterápiában felnőtt betegeknél az agresszív szisztémás mastocytosis (ASM), a haematológiai malignitással járó szisztémás mastocytosis (SM-AHN) vagy a hízósejtes leukaemia (MCL) kezelésére.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Rydapt-kezelést a daganatellenes terápiák alkalmazásában jártas orvosnak kell elkezdenie.

A midosztaurin szedése előtt az AML-ben szenvedő betegeknél validált vizsgálattal meg kell erősíteni az FLT3-mutációt (internal tandem duplication [ITD], belső tandem duplikáció vagy tyrosine kinase domain [TKD], tirozin kináz domén).

Adagolás

A Rydapt-ot naponta kétszer, szájon át kell bevenni, megközelítőleg 12 órás időközönként. A kapszulákat étellel együtt kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

A helyi gyógyszerelési gyakorlatnak és a beteg toleranciájának megfelelően profilaxisként hányáscsillapítót kell adni.

AML

A Rydapt javasolt adagja naponta kétszer 50 mg, *per os*.

A Rydapt az indukciós és konszolidációs kemoterápiás ciklusok 8 - 21. napján kerül adagolásra, majd ezt követően a teljes választ adó betegeknél minden nap fenntartó monoterápiában a relapszusig, legfeljebb 12, egyenként 28 napig tartó cikluson keresztül (lásd 4.1 pont). A haemopoeticus őssejt-transzplantációra kerülő (stem cell transplant – SCT) betegeknél az őssejt-transzplantációhoz szükséges kondicionáló rezsim előtt 48 órával a Rydapt adását abba kell hagyni.

A dózis módosítása AML-ben

A Rydapt AML-ben szenvedő betegeknél javasolt dózismódosításait az 1. táblázat mutatja.

1. táblázat A Rydapt adagolásának megszakítása, dózisének csökkentése, és az adagolás abbahagyása az AML-ben szenvedő betegeknél

Fázis	Kritériumok	Rydapt adagolás
Indukciós, konszolidációs és fenntartó	3./4. fokozatú pulmonalis infiltrátumok	A ciklus hátralevő részére függessze fel a Rydapt adagolását. Amikor az infiltrátum ≤ 1 . fokozatúra mérséklődik, a Rydapt adagolását ugyanazzal a dózissal kezdje el újra.
	Egyéb, 3./4. fokozatú, nem haematológiai toxicitások	Függessze fel a Rydapt adagolását, amíg a Rydapt-tal legalább lehetségesen összefüggő toxicitás ≤ 2 . fokozatúra mérséklődik, majd a Rydapt adagolását kezdje el újra.
	QTc-távolság > 470 ms és ≤ 500 ms	A ciklus hátralevő részére csökkentse a Rydapt dózist naponta egyszer 50 mg-ra. A következő ciklusban kezdje el újra a Rydapt adását, feltéve, hogy a QTc-távolság ennek a ciklusnak az elején ≤ 470 ms-ra csökken. Ellenkező esetben folytassa a Rydapt adását naponta egyszer 50 mg-mal.
	a QTc-távolság > 500 ms.	A ciklus hátralevő részére a hagyja abba vagy függessze fel a Rydapt adását. Ha a QTc-távolság közvetlenül a következő ciklus előtt csökken ≤ 470 ms-ra, kezdje el újra a Rydapt adását a kezdő dózissal. Ha a QTc-távolság nem csökken a következő ciklus kezdetére, ne adja a Rydapt-ot ebben a ciklusban. A Rydapt adását annyi cikluson át fel lehet függeszteni, amennyi a QTc-távolság csökkenéséhez szükséges.
Csak fenntartó	4. fokozatú neutropenia (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$)	Függessze fel a Rydapt adagolását, amíg az ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, majd kezdje el újra az adását, naponta kétszer 50 mg-os adagban. Ha a neutropenia (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) több mint 2 hétig perzisztál, és vélhetően összefügg a Rydapt-tal, a Rydapt adását abba kell hagyni.
	Tartós, 1./2. fokozatú toxicitás	Az olyan tartós, 1. vagy 2. fokozatú toxicitás, amit a betegek elfogadhatatlannak tartanak, a kezelés akár 28 napon át tartó, azonnali megszakítását indokolhatja.
ANC: abszolút neutrophilszám		

ASM, SM-AHN és MCL

A Rydapt javasolt kezdő adagja naponta kétszer 100 mg, *per os*.

A kezelést addig kell folytatni, amíg kedvező klinikai hatás észlelhető, vagy amíg nem jelentkezik elfogadhatatlan toxicitás.

A dózis módosítása ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben

A Rydapt előrehaladott ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél javasolt dózismódosításait a 2. táblázat mutatja.

2. táblázat A Rydapt adagolásának megszakítása, dózisának csökkentése, és az adagolás abbahagyása az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél

Kritériumok	Rydapt adagolás
Az ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a Rydapt-nak tulajdoníthatóan a MCL nélküli betegeknél, vagy az ANC kevesebb mint $0,5 \times 10^9/l$ a Rydapt-nak tulajdoníthatóan az olyan betegeknél, akiknél az ANC kiindulási értéke $0,5-1,5 \times 10^9/l$.	Függessze fel a Rydapt adagolását, amíg az ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, majd kezdje el újra az adását, naponta kétszer 50 mg-os adagban, majd, ha azt a beteg tolerálja, emelje naponta kétszer 100 mg-ra. Hagyja abba a Rydapt adását, ha az alacsony ANC > 21 napig fennmarad, és az feltételezhetően a Rydapt-tal van összefüggésben.
A thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$ a Rydapt-nak tulajdoníthatóan a MCL nélküli betegeknél, vagy a thrombocytaszám kevesebb mint $25 \times 10^9/l$ a Rydapt-nak tulajdoníthatóan az olyan betegeknél, akiknél a thrombocytaszám kiindulási értéke $25-75 \times 10^9/l$.	Függessze fel a Rydapt adagolását, amíg a thrombocytaszám el nem éri a legalább $50 \times 10^9/l$ -t, majd kezdje el újra a Rydapt adását, naponta kétszer 50 mg-os adagban, majd, ha azt a beteg tolerálja, emelje naponta kétszer 100 mg-ra. Hagyja abba a Rydapt adását, ha az alacsony thrombocytaszám > 21 napig fennmarad, és az feltételezhetően a Rydapt-tal van összefüggésben.
A haemoglobin kevesebb mint 8 g/dl a Rydapt-nak tulajdoníthatóan a MCL nélküli betegeknél, vagy a Rydapt-nak tulajdonítható életveszélyes anaemia az olyan betegeknél, akiknél a haemoglobin kiindulási értéke 8-10 g/dl.	Függessze fel a Rydapt adagolását, amíg a haemoglobinszint el nem éri a legalább 8 g/dl-t, majd kezdje el újra a Rydapt adását, naponta kétszer 50 mg-os adagban, majd, ha azt a beteg tolerálja, emelje naponta kétszer 100 mg-ra. Hagyja abba a Rydapt adását, ha az alacsony haemoglobinszint > 21 napig fennmarad, és az feltételezhetően a Rydapt-tal van összefüggésben.
Optimális antiemetikus kezelés ellenére is 3./4. fokozatú hányinger és/vagy hányás esetén.	Függessze fel a Rydapt adagolását 3 napig (6 adag), majd kezdje el újra az adását, naponta kétszer 50 mg-os adagban, majd, ha azt a beteg tolerálja, fokozatosan emelje naponta kétszer 100 mg-ra.
Egyéb, 3./4. fokozatú, nem haematológiai toxicitások	Függessze fel a Rydapt adagolását, amíg az esemény nem javul ≤ 2 . fokozatúra, majd kezdje el újra a Rydapt adását, naponta kétszer 50 mg-os adagban, majd, ha azt a beteg tolerálja, emelje naponta kétszer 100 mg-ra. Hagyja abba a Rydapt adását, ha a toxicitás 21 napon belül nem javul ≤ 2 . fokozatúra, vagy a súlyos toxicitás a Rydapt csökkentett dózisa mellett is visszatér.
ANC: abszolút neutrophilszám CTCAE súlyossági fokozat: 1. fokozat = enyhe tünetek; 2. fokozat = közepesen súlyos tünetek; 3. fokozat = súlyos tünetek; 4. fokozat = életveszélyes tünetek.	

Kihagyott adagok

Ha egy adag kimarad, a betegnek a következő adagot annak tervezett időpontjában kell bevennie.

Ha hányás jelentkezik, a betegnek nem szabad egy pótlólagos Rydapt adagot bevennie, csak a következő, tervezett adagot kell bevennie

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 év)

A 65 évnél idősebb betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont). A ≥ 60 éves betegek közül a Rydapt csak azoknál a betegeknél alkalmazható, akik alkalmasak arra, hogy intenzív indukciós kemoterápiát kapjanak, megfelelő a teljesítmény státuszuk, és nincsenek jelentős kísérőbetegségeik.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges. A súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél szerzett klinikai tapasztalat mennyisége korlátozott, és végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodás esetén (Child–Pugh A vagy B stádium) nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont). A midosztaurin és aktív metabolitja, a CGP62221 expozíciója számottevően alacsonyabb súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint azoknál, akiknek a májfunkciója normális (lásd 5.2 pont). Mindazonáltal súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő hatásosságra vonatkozó adat ahhoz, hogy dózismódosítást lehessen javasolni.

Akut promyelocytás leukaemia

A Rydapt-ot nem vizsgálták akut promyelocytás leukaemiában szenvedő betegeknél, és ezért alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt.

Gyermekek és serdülők

A Rydapt nem alkalmazható gyermekgyógyászati AML elleni intenzív, antraciklineket, fludarabint és citarabint tartalmazó, kemoterápiás kezelésekkel kombinációban, mert fennáll az elhúzódó vérsejtszám helyreállítás kockázata (például hosszan tartó, súlyos neutropenia és thrombocytopenia alakulhat ki) (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az alkalmazás módja

A Rydapt szájon át történő alkalmazásra való.

A kapszulát egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A megfelelő adagolás biztosítása, és a kellemetlen íz elkerülése érdekében nem szabad azokat felnyitni, összetörni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A potens CYP3A4-induktorok, pl. rifampicin, közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, enzalutamid, fenitoin egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Neutropenia és fertőzések

Neutropenia a Rydapt-ot monoterápiában vagy kemoterápiával kombinációban kapó betegeknél is előfordult (lásd 4.8 pont). A súlyos neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) a Rydapt adásának az állapot rendeződéséig történő felfüggesztésével, valamint az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben végzett vizsgálatokban a kezelés abbahagyásával rendszerint reverzibilis volt. A fehérvérsejtszámot rendszeresen ellenőrizni kell, különösen a kezelés elkezdésekor.

Azoknál a betegeknél, akiknél tisztázatlan eredetű, súlyos neutropenia alakul ki, a Rydapt-kezelést meg kell szakítani, amíg az $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$ nem lesz, amint azt az 1. és a 2. táblázat javasolja. A Rydapt adását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél visszatérő vagy tartós, súlyos neutropenia alakul ki, ami feltételezhetően összefügg a Rydapt-tal (lásd 4.2 pont).

A Rydapt monoterápia elkezdése előtt minden aktív, súlyos fertőzést meg kell fékezni. A betegeknél monitorozni kell a fertőzésekre utaló jeleket és tüneteket, beleértve minden, eszközzel összefüggő fertőzést is, és ha fertőzés diagnózisát állítják fel, azonnal megfelelő kezelést kell kezdeni, szükség esetén beleértve a Rydapt adásának abbahagyását is.

Cardialis dysfunctio

A tünetekkel járó, pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból. Az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben végzett vizsgálatokban cardialis dysfunctio, például pangásos szívelégtelenség (beleértve néhány halálos esetet is), valamint a bal kamrai ejekciós frakció (LVEF) átmeneti csökkenése fordult elő. A randomizált, AML-ben végzett vizsgálatban a Rydapt + kemoterápia és placebo + kemoterápia karjain nem észleltek a pangásos szívelégtelenségben mutatkozó különbséget. A veszélyeztetett betegeknél a Rydapt-ot óvatosan kell alkalmazni, és a betegeket a bal kamrai ejekciós frakció mérésével szorosan monitorozni kell, amikor az klinikailag indokolt (a kezelés megkezdésekor és a kezelés alatt).

A QTc-megnyúlás emelkedett gyakoriságát észlelték a midosztaurinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont), ugyanakkor ennek a megfigyelésnek a mechanisztikus magyarázatát nem találták. Elővigyázatosság indokolt az olyan betegeknél, akiknél fennáll a QTc-megnyúlás veszélye (pl. egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek és/vagy elektrolitzavarok miatt). A QT-távolság EKG-val történő mérése mérlegelendő, ha a Rydapt-ot olyan gyógyszerekkel szedik egyidejűleg, amelyek meghosszabbíthatják a QT-távolságot.

Pulmonalis toxicitás

A Rydapt-monoterápiával vagy kemoterápiával kombinációban kezelt betegeknél interstitialis tüdőbetegség (ILD) és pneumonitis fordult elő, ami néhány esetben végzetes kimenetelű volt. A betegeknél monitorozni kell az ILD-re vagy pneumonitisre utaló pulmonalis tüneteket, és a Rydapt alkalmazását abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél nem fertőzőes eredetű ILD-re vagy pneumonitisre utaló, ≥ 3 . fokozatú (NCI CTCAE) pulmonalis tünetek észlelhetők.

Embryofoetalis toxicitás és szoptatás

A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatra nézve fennálló potenciális kockázatokról. A reprodukciós potenciállal rendelkező nőknek azt kell javasolni, hogy a Rydapt-kezelés elkezdése előtti 7 napban végezzenek terhességi tesztet, és a Rydapt-kezelés alatt és Rydapt-kezelés leállítása után még legalább 4 hónapig alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást.

A szoptatott csecsemőknél a Rydapt okozta súlyos mellékhatások lehetősége miatt a nőknek azt kell javasolni, hogy a Rydapt-kezelés alatt, valamint a kezelés leállítása után még legalább 4 hónapig hagyják abba a szoptatást (lásd 4.6 pont).

Gyermekek és serdülők

A Rydapt nem alkalmazható gyermekgyógyászati AML elleni intenzív, antraciklineket, fludarabint és citarabint tartalmazó kemoterápiás kezelésekkel kombinációban, mert fennáll az elhúzódó véresejtszám helyreállítás kockázata (például hosszan tartó, súlyos neutropenia és thrombocytopenia alakulhat ki) (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Súlyos vesekárosodás

Elővigyázatosság indokolt, amikor a midosztaurin alkalmazását olyan betegeknél mérlegelik, akik súlyos vesekárosodásban szenvednek vagy végstádiumú vesebetegségük van, és a betegeknél gondosan monitorozni kell a toxicitást (lásd 5.2 pont).

Kölcsönhatások

Elővigyázatosság szükséges, amikor a midosztaurint egyidejűleg rendelik olyan gyógyszerekkel, amelyek erős CYP3A4-inhibitorok, a teljesség igénye nélkül ilyenek például a gombaellenes szerek (pl. ketokonazol), bizonyos vírusellenes szerek (pl. ritonavir), makrolid antibiotikumok (pl. klaritromicin) és nefazodon, mert ezek növelhetik a midosztaurin plazmakoncentrációját, különösen akkor, amikor a midosztaurin-kezelés (ismét) elkezdésre kerül (lásd 4.5 pont). Olyan alternatív gyógyszerek adása mérlegelendő, amelyek nem gátolják erősen a CYP3A4-aktivitást. Olyan helyzetekben, amikor nincs kielégítő terápiás alternatíva, a betegeknél szorosan monitorozni kell a midosztaurinnal összefüggő toxicitás kialakulását.

Segédanyagok

Ez a készítmény makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

Ez a készítmény 666 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz 200 mg-os dózisonként (maximális napi dózis), amely egyenértékű 14 V/V% etanollal. A készítmény 200 mg-os dózisában található alkoholmennyiség 17 ml sörnek vagy 7 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz. Az alkohol ártalmas lehet alkoholproblémákkal küzdő, epilepsziás vagy májbetegségben szenvedő betegeknél illetve terhesség vagy szoptatás alatt.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A midosztaurin főként a CYP3A4 enzimek által végzett, extenzív hepaticus metabolizmuson megy keresztül, amit számos, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer indukálhat vagy gátolhat.

Más gyógyszerek Rydapt-ra gyakorolt hatása

A CYP3A4 aktivitását ismerten befolyásoló gyógyszerek vagy hatóanyagok befolyásolhatják a midosztaurin plazmakoncentrációját, ezáltal a Rydapt biztonságosságát és/vagy hatásosságát is.

Erős CYP3A4-induktorok

A Rydapt és az erős CYP3A4-induktorok (pl. karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenitoin, közönséges orbáncfű [*Hypericum perforatum*]) egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Az erős CYP3A4-induktorok csökkentik a midosztaurinnak és aktív metabolitjainak (CGP52421 és CGP62221) az expozícióját. Egy egészséges vizsgálati alanyokkal végzett vizsgálatban az erős CYP3A4-induktor rifampicin (napi 600 mg) dinamikus egyensúlyi állapotú, egyidejű alkalmazása egyetlen, 50 mg-os adag midosztaurinnal átlagosan 73%-kal csökkentette a midosztaurin C_{max} -ot, és 96%-kal az AUC_{inf} -t. A CGP62221 hasonló jelleget mutatott. A CGP52421 átlagos AUC_{last} -ja 60%-kal csökkent.

Erős CYP3A4-inhibitorok

Az erős CYP3A4-inhibitorok növelhetik a midosztaurin koncentrációját a vérben. Egy 36 egészséges vizsgálati alannyal végzett vizsgálatban az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol dinamikus egyensúlyi állapotú, egyidejű alkalmazása egyetlen, 50 mg-os adag Rydapt-tal a midosztaurin-expozíció jelentős (a $C_{\max}$ 1,8-szeres emelkedése és az $AUC_{\inf}$ 10-szeres emelkedése), és a CGP62221 $AUC_{\inf}$ 3,5-szeres emelkedéséhez vezetett, miközben az aktív metabolitok (CGP62221 és a CGP52421) $C_{\max}$ -a a felére csökkent (lásd 5.2 pont). A midosztaurin dinamikus egyensúlyi állapota mellett (naponta kétszer 50 mg, 21 napig) adott, dinamikus egyensúlyi állapotú erős CYP3A4-inhibitor itrakonazol a betegek egy al csoportjánál (N = 7) a midosztaurin dinamikus egyensúlyi állapotú expozícióját ($C_{\min}$) a 2,09-szorosára emelte. A CGP52421 $C_{\min}$ -a az 1,3-szeresére nőtt, miközben a CGP62221-expozícióra gyakorolt jelentős hatást nem észleltek (lásd 4.4 pont).

A Rydapt hatása más gyógyszerekre

CYP-enzimszubsztrátok

Egészséges vizsgálati alanyoknál bupropion (CYP2B6-szubsztrát) egyszeri dózisának egyidejű alkalmazása midosztaurin többszöri dózisával (50 mg naponta kétszer) dinamikus egyensúlyi állapotban 48%-kal csökkentette a bupropion $AUC_{\inf}$ értékét és 49%-kal annak AUC_{last} értékét, a $C_{\max}$ értékét pedig 55%-kal csökkentette a bupropion önmagában történő alkalmazásához képest. Ez azt jelzi, hogy a midosztaurin enyhe CYP2B6-induktor. A szűk terápiás tartományú CYP2B6-szubsztrát gyógyszereket (például a bupropiont vagy az efavirenzet) elővigyázatossággal kell alkalmazni midosztaurin egyidejű használata esetén, továbbá az optimális expozíció fenntartásához dózismódosításukra lehet szükség.

In vitro adatok alapján a midosztaurin és aktív metabolitjai – a CGP52421 és a CGP62221 – gátolják a CYP1A2 és a CYP2E1 enzimeket, valamint indukálják a CYP1A2 enzimet. Emiatt a szűk terápiás tartományú CYP1A2-szubsztrát gyógyszereket (például a tizanidint) és CYP2E1-szubsztrát gyógyszereket (például a klórozoxazont) elővigyázatossággal kell alkalmazni midosztaurinnal egyidejű használat esetén, továbbá az optimális expozíció fenntartásához dózismódosításukra lehet szükség.

Transzporterszubsztrátok

Egészséges vizsgálati alanyoknál rozuvasztatin (BCRP-szubsztrát) egyszeri dózisának egyidejű alkalmazása midosztaurin egyszeri dózisával (100 mg) 37%-kal növelte a rozuvasztatin $AUC_{\inf}$ értékét és 48%-kal annak AUC_{last} értékét, a $C_{\max}$ értéke pedig hozzávetőlegesen megduplázódott (2,01-szeresére) a rozuvasztatin önmagában történő alkalmazásához képest. Ez azt jelzi, hogy a midosztaurin enyhe gátló hatást fejt ki a BCRP-szubsztrátokra. Azokat a gyógyszereket, amelyek a BCRP-transzporter szűk terápiás tartományú szubsztrátjai (például a rozuvasztatin vagy az atorvasztatin) elővigyázatossággal kell alkalmazni midosztaurinnal egyidejű használat esetén, továbbá az optimális expozíció fenntartásához dózismódosításukra lehet szükség.

Hormonális fogamzásgátlók

Dinamikus egyensúlyi állapotban nem lépett fel klinikailag jelentős farmakokinetikai gyógyszerkölcsönhatás midosztaurin többszörös dózisa (50 mg naponta kétszer), valamint etinil-ösztradiolt és levonorgesztrelt tartalmazó orális fogamzásgátlók között egészséges nőknél. Emiatt az ezek kombinációja által biztosított fogamzásgátlás megbízhatóságát várhatólag nem rontja a midosztaurin egyidejű alkalmazása.

Kölcsönhatások ételekkel

Egészséges vizsgálati alanyoknál a midosztaurin felszívódása (AUC) átlagosan 22%-kal emelkedett, amikor a Rydapt-ot standard étkezéssel egyidejűleg alkalmazták, és átlagosan 59%-kal emelkedett, amikor magas zsírtartalmú étellel együtt adták. A midosztaurin csúcskoncentráció ($C_{\max}$) az éhgyomorra történő alkalmazáshoz képest standard étkezés mellett 20%-kal, és magas zsírtartalmú étel mellett 27%-kal csökkent (lásd 5.2 pont).

A Rydapt-ot javasolt étellel együtt adni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőket tájékoztatni kell, hogy az állatkísérletek azt mutatják, hogy a midosztaurin káros a fejlődő magzatra. A szexuálisan aktív, fogamzóképes nőknek javasolt, hogy a Rydapt-kezelés elkezdése előtti 7 napon belül végezzenek terhességi tesztet, és a Rydapt alkalmazásakor és Rydapt-kezelés leállítása után még legalább 4 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk (olyan módszereket, amelyek 1% alatti terhességi arányt eredményeznek).

Terhesség

A midosztaurin magzati károsodást okozhat, ha terhes nőknek adják. Nincsenek terhes nőknél végzett megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok. A patkányokkal és a nyulakkal végzett reprodukciós vizsgálatok azt igazolták, hogy a midosztaurin foetotoxicitást indukál (lásd 5.3 pont). A Rydapt alkalmazása a terhesség alatt és a fogamzásgátlást nem alkalmazó, fogamzóképes nőknél nem javasolt. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatra váró potenciális kockázatokról.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a midosztaurin vagy annak aktív metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló állatkísérletes adatok azt mutatták, hogy a midosztaurin és annak aktív metabolitjai átjutnak a szoptató patkányok anyatejébe. A szoptatást a Rydapt-kezelés alatt és a kezelés leállítása után még legalább 4 hónapig abba kell hagyni.

Termékenység

A Rydapt humán fertilitásra gyakorolt hatását illetően nincs adat. Az állatokon midosztaurinnal végzett kísérletek csökkent fertilitást mutattak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Rydapt kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Rydapt-ot szedő betegeknél szédülést és vertigót jelentettek, amit mérlegelni kell, amikor egy betegnek a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességét értékelik.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

AML

A Rydapt (naponta kétszer 50 mg) biztonságosságának értékelése az újonnan diagnosztizált, FLT3-mutációt hordozó, AML-ben szenvedő, 717 beteg bevonásával végzett III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálaton alapul. Az expozíció medián időtartama összességében 42 nap volt (szélső értékek: 2–576 nap) a Rydapt plusz standard kemoterápia karon lévő betegeknél, míg 34 nap volt (szélső értékek: 1–465 nap) a placebo plusz standard kemoterápia karon lévő betegeknél. A fenntartó fázisba belépett 205 betegnél (120 a Rydapt-karon és 85 a placebokaron) a fenntartó fázis alatt az expozíció medián időtartama mindkét karon 11 hónap volt (16–520 nap a Rydapt-kar betegeinél, és 22–381 nap a placebokar betegeinél).

A leggyakoribb mellékhatás a Rydapt-karon a lázas neutropenia (83,4%), a hányinger (83,4%), az exfoliatív dermatitis (61,6%), a hányás (60,7%), a fejfájás (45,9%), a petechia (35,8%) és a láz (34,5%) volt. A leggyakoribb 3./4. fokozatú mellékhatás a lázas neutropenia (83,5%), a lymphopenia (20,0%), az eszközzel összefüggő fertőzés (15,7%), az exfoliatív dermatitis (13,6%), a hyperglykaemia (7,0%) és a hányinger (5,8%) volt. A leggyakoribb laboratóriumi eltérés a csökkent haemoglobinszint (97,3%), a csökkent abszolút neutrophilszám (86,7%), az emelkedett GPT- (ALAT) szint (84,2%), az emelkedett GOT- (ASAT) szint (73,9%) és a hypokalaemia volt (61,7%). A

leggyakoribb 3./4. fokozatú laboratóriumi eltérés a csökkent abszolút neutrophilszám (85,8%), a csökkent haemoglobinszint (78,5%), az emelkedett GPT-szint (19,4%) és a hypokalaemia volt (13,9%).

Súlyos mellékhatások hasonló arányban fordultak elő a Rydapt-kar és a placebocar betegeinél. A leggyakoribb, súlyos mellékhatás mindkét karon a lázas neutropenia volt (16%).

A kezelés bármilyen mellékhatás miatti abbahagyása a Rydapt-kar betegeinek 3,1%-ánál, míg a placebocar betegeinek 1,3%-ánál fordult elő. A Rydapt-karon a leggyakoribb, a kezelés abbahagyásához vezető 3./4. fokozatú mellékhatás az exfoliatív dermatitis volt (1,2%).

Biztonságossági profil a fenntartó fázis alatt

Miközben a 3. táblázat a vizsgálat teljes időtartama alatt észlelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát mutatja, amikor a fenntartó fázist (Rydapt vagy placebo monoterápia) külön értékelték, a mellékhatások típusában és súlyosságában mutatkozó különbségeket észlelték. A mellékhatások fenntartó fázis alatti teljes incidenciája általánosságban alacsonyabb volt, mint az indukciós és konszolidációs fázis alatt. Ugyanakkor a mellékhatások előfordulási gyakorisága a fenntartó fázis alatt magasabb volt a Rydapt-karon, mint a placebokaron. A fenntartó fázis alatt a midosztaurin-karon a placebokarhoz viszonyítva gyakrabban kialakuló mellékhatások közé tartozott: a hányinger (46,4% versus 17,9%), a hyperglykaemia (20,2% versus 12,5%), a hányás (19% versus 5,4%) és a QT-megnyúlás (11,9% versus 5,4%).

A legtöbb jelentett haematologiai rendellenesség az indukciós és konszolidációs fázis alatt akkor fordult elő, amikor a betegek a Rydapt-ot vagy a placebót kemoterápiával kombinációban kapták. A Rydapt-tal végzett fenntartó fázis alatt a betegeknél leggyakrabban jelentett 3./4. fokozatú haematologiai rendellenesség az abszolút neutrophilszám csökkenése (20,8% versus 18,8%) és a leukopenia volt (7,5% versus 5,9%).

A fenntartó fázis alatt jelentett mellékhatások a betegek 1,2%-ánál vezettek a kezelés abbahagyásához a Rydapt-karon, és egyetlen betegnél sem a placebokaron.

ASM, SM-AHN és MCL

A monoterápiában adott Rydapt (naponta kétszer 100 mg) biztonságosságát 142, ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegnél két egykaros, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban értékelték. A Rydapt-expozíció medián időtartama 11,4 hónap volt (tartomány: 0 - 81 hónap).

A leggyakoribb mellékhatás a hányinger (82%), a hányás (68%), a hasmenés (51%), a perifériás oedema (35%) és a fáradtság volt (31%). A leggyakoribb, 3./4. fokozatú mellékhatás a fáradtság (8,5%), a sepsis (7,7%), a pneumonia (7%), a lázas neutropenia (7%) és a hasmenés volt (6,3%). A leggyakoribb, nem haematologiai laboratóriumi eltérés a hyperglykaemia (93,7%), az emelkedett összbilirubinszint (40,1%), az emelkedett lipázsint (39,4%), az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz, GOT-szint (33,8%), és az emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz, GPT-szint volt (33,1%), miközben a leggyakoribb haematologiai laboratóriumi eltérés a csökkent abszolút lymphocytaszám (73,2%) és a csökkent abszolút neutrophilszám volt (58,5%). A leggyakoribb 3./4. fokozatú laboratóriumi eltérés a csökkent abszolút lymphocytaszám (45,8%), a csökkent abszolút neutrophilszám (26,8%), a hyperglykaemia (19%) és az emelkedett lipázsint volt (17,6%).

A dózis mellékhatások miatti módosítása (az adagolás megszakítása vagy a dózis módosítása) a betegek 31%-ánál fordult elő. A dózis módosításához vezető leggyakoribb mellékhatás (előfordulási gyakoriság $\geq 5\%$) a hányinger és hányás volt.

A kezelés abbahagyásához vezető mellékhatás a betegek 9,2%-ánál fordult elő. A leggyakoribb (előfordulási gyakoriság $\geq 1\%$) a lázas neutropenia, a hányinger, a hányás és a pleurális folyadékgyülem volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint kerülnek felsorolásra. Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint vannak felsorolva, a leggyakoribb reakció az első, és az alábbi megegyezés szerint (CIOMS III) kerül megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

AML

A 3. táblázat az újonnan diagnosztizált, FLT3-mutációt hordozó, AML-ben szenvedő betegeknél a III. fázisú vizsgálatban jelentett és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások gyakorisági kategóriáit mutatja.

3. táblázat Az AML-ben észlelt mellékhatások

Mellékhatás	Minden fokozat	3./4. fokozat	Gyakorisági kategória
	Rydapt + kemoterápia n = 229 ¹ %	Rydapt + kemoterápia n = 345 ¹ %	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Eszközzel összefüggő fertőzés	24	15,7	Nagyon gyakori
Felső légúti fertőzés	5,2	0,6	Gyakori
Neutropeniás sepsis	0,9	3,5	Nem gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Lázás neutropenia	83,4	83,5	Nagyon gyakori
Petechiák	35,8	1,2	Nagyon gyakori
Lymphopenia	16,6	20	Nagyon gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	15,7	0,6	Nagyon gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Hyperuricaemia	8,3	0,6	Gyakori
Pszichiátriai kórképek			
Insomnia	12,2	0	Nagyon gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Fejfájás	45,9	2,6	Nagyon gyakori
Ájulás	5,2	4,6	Gyakori
Tremor	3,9	0	Gyakori
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Szemhéj oedema	3,1	0	Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Hypotensio	14,4	5,5	Nagyon gyakori
Sinus tachycardia	9,6	1,2	Gyakori
Hypertonia	7,9	2,3	Gyakori
Pericardialis folyadékgyülem	3,5	0,6	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Epistaxis	27,5	2,6	Nagyon gyakori
Laryngealis fájdalom	11,8	0,6	Nagyon gyakori
Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis ²	11,4	4,9	Nagyon gyakori
Dyspnoe	10,9	5,5	Nagyon gyakori
Pleuralis folyadékgyülem	5,7	0,9	Gyakori
Nasopharyngitis	8,7	0	Gyakori
Akut respiratoricus distress szindróma	2,2	2,3	Gyakori

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hányinger	83,4	5,8	Nagyon gyakori
Hányás	60,7	2,9	Nagyon gyakori
Stomatitis	21,8	3,5	Nagyon gyakori
Felhasi fájdalom	16,6	0	Nagyon gyakori
Aranyér	15,3	1,4	Nagyon gyakori
Anorectalis diszkomfort	7	0,9	Gyakori
Hasi diszkomfort	3,5	0	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Dermatitis exfoliativa	61,6	13,6	Nagyon gyakori
Hyperhidrosis	14,4	0	Nagyon gyakori
Száraz bőr	7	0	Gyakori
Keratitis	6,6	0,3	Gyakori
Akut lázas neutropeniás dermatózis ³	-	-	Nem ismert
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Hátfájás	21,8	1,4	Nagyon gyakori
Arthralgia	14	0,3	Nagyon gyakori
Csontfájdalom	9,6	1,4	Gyakori
Végtagfájdalom	9,6	1,4	Gyakori
Nyakfájás	7,9	0,6	Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Láz	34,5	3,2	Nagyon gyakori
Katéterrel összefüggő thrombosis	3,5	2	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Csökkent haemoglobinszint*	97,3	78,5	Nagyon gyakori
Csökkent abszolút neutrophilszám*	86,7	85,8	Nagyon gyakori
Emelkedett GPT*	84,2	19,4	Nagyon gyakori
Emelkedett GOT*	73,9	6,4	Nagyon gyakori
Hypokalaemia*	61,7	13,9	Nagyon gyakori
Hyperglykaemia	20,1	7	Nagyon gyakori
Hypernatraemia*	20	1,2	Nagyon gyakori
QT-megnyúlás az EKG-n ³	19,7	5,8	Nagyon gyakori
Megnyúlt aktivált parciális thromboplastin idő	12,7	2,6	Nagyon gyakori
Hypercalcaemia*	6,7	0,6	Gyakori
Testtömeg-növekedés	6,6	0,6	Gyakori
¹ Az észak-amerikai vizsgálati helyeken 13, előre meghatározott nemkívánatos esemény esetén minden fokozatot gyűjtöttek. Minden más nemkívánatos esemény esetén csak a 3. és 4. fokozatúakat gyűjtöttek. Ezért a nemkívánatos események minden fokozata csak a nem észak-amerikai vizsgálóhelyek betegei, míg a 3. és 4. fokozatúak az összes vizsgálóhely minden betege esetén összefoglalásra kerülnek. ² Ez a mellékhatás azután került be a táblázatba, hogy a forgalomba hozatalt követően észlelték. Az interstitialis tüdőbetegség a Rydapt forgalomba hozatalát követő, spontán esetjelentésekből és szakirodalmi esetekből derült ki. A III. fázisú vizsgálatban nem számoltak be interstitialis tüdőbetegség eseteiről. ³ Ezek a mellékhatások azután kerültek be a táblázatba, hogy a forgalomba hozatalt követően észlelték. * A gyakoriság a laboratóriumi értékeken alapul.			

ASM, SM-AHN és MCL

A 4. táblázat az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegekkel végzett két vizsgálat összesített adatai alapján mutatja a mellékhatások gyakorisági kategóriáit.

4. táblázat Az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben észlelt mellékhatások

Mellékhatások	Rydapt (naponta kétszer 100 mg) N = 142		Gyakorisági kategória
	Minden fokozat %	3./4. fokozat %	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Húgyúti fertőzés	13	2,8	Nagyon gyakori
Felső légúti fertőzés	11	1,4	Nagyon gyakori
Pneumonia	8,5	7,0	Gyakori
Sepsis	7,7	7,7	Gyakori
Bronchitis	5,6	0	Gyakori
Oralis herpes	4,9	0	Gyakori
Cystitis	4,2	0	Gyakori
Sinusitis	4,2	0,7	Gyakori
Erysipelas	3,5	1,4	Gyakori
Herpes zoster	3,5	0,7	Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Lázás neutropenia	7,7	7,0	Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Túlérzékenység	2,1	0	Gyakori
Anaphylaxiás shock	0,7	0,7	Nem gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Fejfájás	26	1,4	Nagyon gyakori
Szédülés	13	0	Nagyon gyakori
Figyelemzavar	7	0	Gyakori
Tremor	6,3	0	Gyakori
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei			
Vertigo	4,9	0	Gyakori
Érbetegségek és tünetek			
Hypotensio	9,2	2,1	Gyakori
Haematoma	6,3	0,7	Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Dyspnoe	18	5,6	Nagyon gyakori
Köhögés,	16	0,7	Nagyon gyakori
Pleuralis folyadékgyülem	13	4,2	Nagyon gyakori
Epistaxis	12	2,8	Nagyon gyakori
Oropharyngealis fájdalom	4,2	0	Gyakori
Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis ¹	2,1	0	Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Hányinger	82	5,6	Nagyon gyakori
Hányás	68	5,6	Nagyon gyakori
Hasmenés	51	6,3	Nagyon gyakori
Székrekedés	29	0,7	Nagyon gyakori
Dyspepsia	5,6	0	Gyakori
Gastrointestinalis vérzés	4,2	3,5	Gyakori

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Perifériás oedema	35	3,5	Nagyon gyakori
Fáradtság	31	8,5	Nagyon gyakori
Láz	27	4,2	Nagyon gyakori
Gyengeség	4,9	0,7	Gyakori
Hidegrázás	4,9	0	Gyakori
Oedema	4,2	0,7	Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Hyperglykaemia (nem éhomi)*	93,7	19,0	Nagyon gyakori
Abszolút lymphocytaszám csökkent*	73,2	45,8	Nagyon gyakori
Csökkent abszolút neutrophilszám*	58,5	26,8	Nagyon gyakori
Emelkedett összbilirubinszint*	40,1	4,9	Nagyon gyakori
Emelkedett lipázszint*	39,4	17,6	Nagyon gyakori
Emelkedett GOT*	33,8	2,8	Nagyon gyakori
Emelkedett GPT*	33,1	3,5	Nagyon gyakori
Emelkedett amilázszint*	20,4	7,0	Nagyon gyakori
QT-megnyúlás az EKG-n ¹	10,6	0,7	Nagyon gyakori
Testtömeg-növekedés	5,6	2,8	Gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			
Suffusio	6,3	0	Gyakori
Elesés	4,2	0,7	Gyakori
* A gyakoriság a laboratóriumi értékeken alapul.			
¹ Ezek a mellékhatások azután kerültek be a táblázatba, hogy a forgalomba hozatalt követően észlelték azokat.			

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Hányingert, hányást és hasmenést figyeltek meg az AML-ben, ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél. Az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél ezek az események a betegek 26%-ánál vezettek a dózis módosításához vagy az adagolás átmeneti felfüggesztéséhez, és a betegek 4,2%-ánál vezettek a kezelés abbahagyásához. A legtöbb esemény a kezelés első 6 hónapja alatt fordult elő, és szupportív profilaktikus gyógyszerekkel kezelhetők voltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolással kapcsolatban embereknél jelentett tapasztalat nagyon korlátozott. Legfeljebb 600 mg-ig terjedő egyszeri dózisokat adtak elfogadható akut tolerabilitással. Észlelt mellékhatás volt a hasmenés, a hasi fájdalom és a hányás.

A midosztaurinnak nincs ismert, specifikus antidotuma. Túlادagolás esetén a betegeknél a mellékhatások okozta valamennyi panaszt és tünetet gondosan monitorozni kell, és megfelelő tüneti és szupportív kezelést kell elkezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01EX10

Hatásmechanizmus

A midosztaurin többféle receptor tirozin-kinázt is gátol, köztük az FLT3-at és a KIT-kinázt is. A midosztaurin gátolja az FLT3-receptor szignalizációt, és a sejtciklus leállítását és apoptosist indukál az FLT3 ITD vagy TKD mutáns receptorokat expresszáló vagy vad típusú FLT3-receptorokat nagy mennyiségben expresszáló leukaemiás sejteknél. Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a midosztaurin a betegeknél elért expozíciós szinten gátolja a D816V mutációt hordozó KIT-receptorokat (az átlagosan elért expozíció magasabb, mint az IC₅₀). Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a vad típusú KIT-receptorokat sokkal kisebb mértékben gátolja ezekben a koncentrációkban (az átlagosan elért expozíció alacsonyabb, mint az IC₅₀). A midosztaurin interferál az aberrált KIT D816V-mediált szignalizációval és gátolja a hízósejt-proliferációt, túlélést és a hisztamin felszabadulást.

Emellett a midosztaurin gátol különböző egyéb receptor tirozin-kinázt is, például az PDGFR-t (thrombocyta-eredetű növekedési faktor-receptor) vagy a VEGFR2-t (vascularis endothelialis növekedési faktor-receptor 2), valamint a szerin/treonin-kinázcsalád PKC (proteinkináz C) tagjait. A midosztaurin kötődik ezeknek a kinázoknak a katalitikus doménjéhez, és gátolja a sejtekben a megfelelő növekedési faktorok mitogén szignalizációját, ami a növekedés leállítását eredményezi.

A midosztaurin kemoterápiás szerrel (citarabin, doxorubicin, idarubicin és daunorubicin) történő kombinálása a növekedés szinergista gátlását eredményezte az FLT3-ITD-t expresszáló AML sejtvonalakon.

Farmakodinámiás hatások

Murin modelleken és embereknél két jelentős metabolitot azonosítottak, vagyis a CGP62221-et és a CGP52421-et. Az FLT3-ITD-t expresszáló sejtekkel végzett proliferációs vizsgálatokban a CGP62221 az anyavegyületéhez hasonló potenciált mutatott, ugyanakkor a CGP52421 megközelítőleg 10-szer kevésbé volt potens.

Cardialis elektrofiziológia

Egy 192, egészséges vizsgálati alanyánál, naponta kétszer 75 mg-os dózissal végzett, dedikált QT-vizsgálat nem jelezte a QT-távolság midosztaurin és a CGP62221 által okozott, klinikailag jelentős megnyúlását, de a vizsgálat időtartama nem volt elég hosszú ahhoz, hogy mérni lehessen a hosszú hatású CGP52421-metabolit QTc-megnyúlásra gyakorolt hatását. Ezért a QTcF-ben a midosztaurin és mindkét metabolit koncentrációjával párhuzamos, a vizsgálat megkezdésétől észlelt változást tovább vizsgálták egy 116, ASM-ben, SM-AHN-ben vagy MCL-ben szenvedő beteggel folytatott, II. fázisú vizsgálatban. A naponta kétszer 100 mg-os dózis mellett elért medián C_{min} csúcskoncentrációknál sem a midosztaurin, sem a CGP62221, sem a CGP52421 nem mutatott klinikailag jelentős QTcF-megnyúlásra utaló potenciált, mivel az ezek mellett a koncentrációszintek mellett előre jelzett változás felső határa kevesebb mint 10 ms volt (sorrendben 5,8, 2,4 és 4,0 ms). Az ASM, SM-AHN és MCL populációban a betegek 25,4%-ának volt legalább egy olyan EKG eredménye, amelyben a QTcF hosszabb volt, mint 450 ms, és 4,7%-ánál volt hosszabb, mint 480 ms.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

AML

A standard kemoterápiával kombinált midosztaurin placebo plusz standard kemoterápiához viszonyított, valamint a Rydapt monoterápiával végzett fenntartó kezelés hatásosságát és biztonságosságát 717 betegnél vizsgálták (18–60 éves) egy randomizált, kettős vak, III. fázisú vizsgálatban. Klinikai vizsgálati assay által meghatározott, újonnan diagnosztizált, FLT3-mutációt

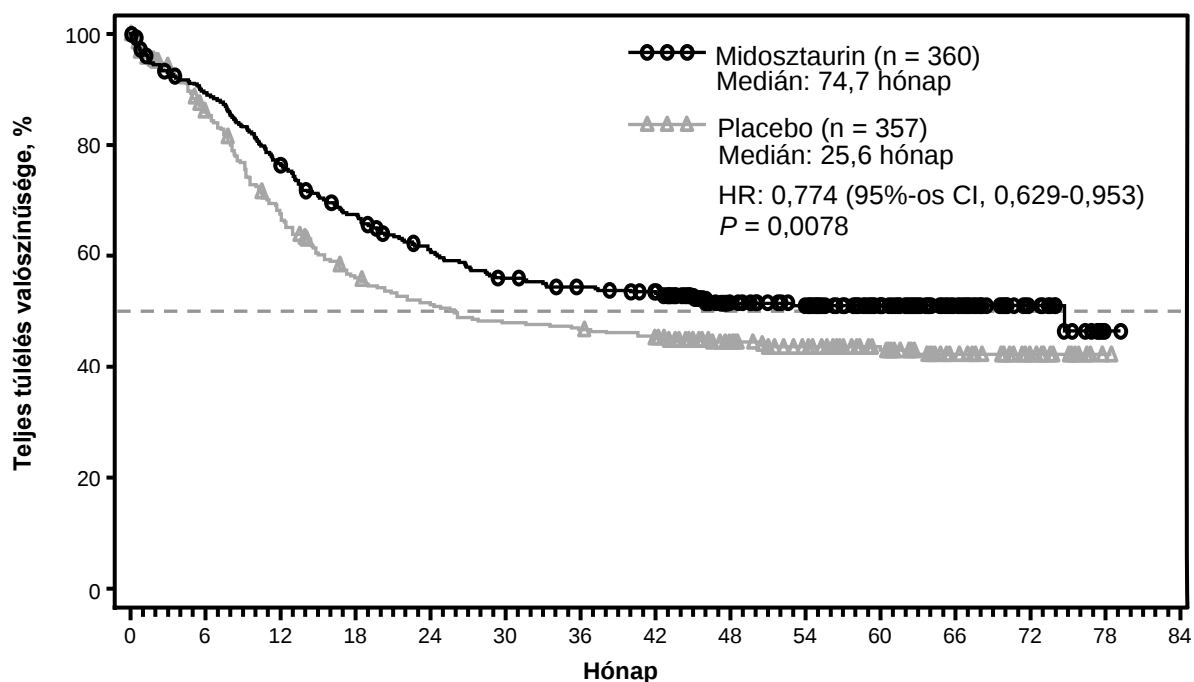
hordozó, AML-ben szenvedő betegeket randomizáltak (1:1) egymás után, naponta kétszer 50 mg midosztaurinra (n = 360) vagy placebóra (n = 357), standard daunorubicin (naponta 60 mg/m² az 1–3. nap) / citarabin (naponta 200 mg/m² az 1–7. nap) indukcióval és nagy dózisú citarabin (12 óránként 3 g/m² az 1., 3., 5. nap) konszolidációval kombinálva, amit folyamatos midosztaurin- vagy placebokezelés követett a legfeljebb 12 további ciklusra történt kezdeti besorolásnak megfelelően (28 nap/ciklus). Miközben a vizsgálatba különböző, AML-lel összefüggő citogenetikai rendellenességgel bíró betegeket vontak be, az akut promyelocytás leukaemiában (M3) vagy kezeléssel összefüggő AML-ben szenvedő betegeket kizárták. A betegeket az FLT3-mutációs státusz szerint stratifikálták: TKD, ITD < 0,7-es allél aránnyal, és ITD ≥ 0,7-es allél aránnyal.

A két terápiás csoport között általánosságban egyensúly volt a kiindulási demográfiai jellemzők, a betegség jellegzetességei, valamint az 5. táblázatban szereplő részletek tekintetében. A betegek medián életkora 47 év volt (tartomány: 18–60 év), a betegek többségének az ECOG teljesítmény státusza 0 vagy 1 volt (88,3%), és a legtöbb betegnek *de novo* AML-je volt (95%). Azok közül a betegek közül, akiknél a rasszra vonatkozóan információt jelentettek, 88,1% fehér bőrű volt. A betegek többségének (77,4%) FLT3-ITD mutációik voltak, többségében (47,6%) alacsony allélikus aránnyal (< 0,7), és a betegek 22,6%-ának voltak FLT3-TKD mutációik. Negyvennyolc százalék volt férfi a midosztaurin-karon, és 41% volt a placebokaron.

A haemopoeticus őssejt transzplantáción áteső betegeknél az őssejt-transzplantációhoz szükséges kondicionáló rezsim elkezdése előtt leállították a vizsgálati kezelést. Az őssejt-transzplantáció teljes aránya a midosztaurin plusz standard kemoterápia kar betegeinél 59,4% (214/360), míg a placebo plusz standard kemoterápia kar betegeinél 55,2% (197/357) volt. Az összes beteg esetén követték a túlélést.

A vizsgálat elsődleges végpontja a teljes túlélés (OS) volt, amit a randomizáció dátumától a bármilyen okból bekövetkező halálig mértek. Az elsődleges analízist az utolsó beteg randomizációja után, megközelítőleg 3,5 éves minimális követés után végezték el. A vizsgálat a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását igazolta, a halálozás midosztaurin plusz standard kemoterápia esetén, a placebo plusz standard kemoterápiához viszonyított, 23%-os kockázatsökkenése mellett (lásd 6. táblázat és 1. ábra).

1. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje, az összejt-transzplantáció esetén nem cenzorált adatok



Kockázatnak kitett betegek

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

A legfontosabb másodlagos végpont az eseménymentes túlélés volt (event-free survival – EFS; eseménynek számít a meghatározás szerint, ha a betegnél nem következik be a teljes remisszió (complete remission – CR) a protokollban leírt kezelés elkezdését követő 60 napon belül, vagy a relapszus vagy a bármilyen okból bekövetkező halálozás). Az eseménymentes túlélés a midosztaurin plusz standard kemoterápia esetén statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a placebo plusz standard kemoterápiához viszonyítva (HR: 0,78 [95%-os CI, 0,66 - 0,93] p = 0,0024), és sorrendben 8,2 hónapos és 3,0 hónapos medián időtartamú eseménymentes túlélés, lásd 5. táblázat.

5. táblázat A midosztaurin AML-ben mutatott hatásossága

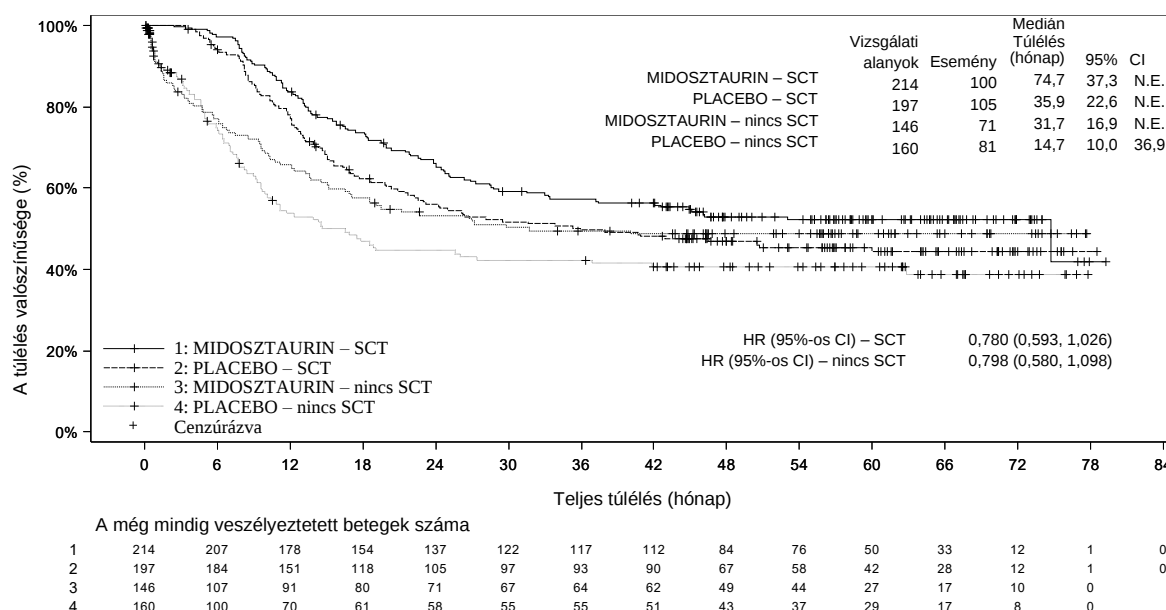
Hatásossági paraméter	Midosztaurin n = 360	Placebo n = 357	HR* (95%-os CI)	P-érték [‡]
Teljes túlélés (OS)¹				
Medián OS, hónapokban (95%-os CI)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Kaplan–Meier-féle becslés az 5. évben (95%-os CI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Eseménymentes túlélés (EFS)²				
Medián eseménymentes túlélés, hónapokban, tekintettel a kezelés elkezdését követő 60 napon belüli teljes remisszióra (95%-os CI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Medián eseménymentes túlélés, hónapokban, tekintettel az indukció alatt bármikor bekövetkező teljes remisszióra (95%-os CI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Betegségmentes túlélés (DFS)				
Medián DFS, hónapokban (95%-os CI)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Teljes remisszió (CR)				
A kezelés elkezdését követő 60 napon belül (95%-os CI)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
Az indukció alatt bármikor (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
A relapszus kumulatív incidenciája (CIR)				
Medián (95%-os CI)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023
¹ elsődleges végpont. ² legfontosabb másodlagos végpont; NE: Nem került becslésre * A relatív házárdot (hazard ratio – HR) a Cox-féle regressziós modellel becsülték, amit a randomizációs FLT3-mutációs faktor szerint stratifikáltak. [‡] 1-oldals p-érték, amit lograng-próbával számítottak, és amit a randomizációs FLT3-mutációs faktor szerint stratifikáltak. [§] Nem szignifikáns				

A 60. napra elért remissziós arány szempontjából a midosztaurin kedvező tendenciát mutatott a midosztaurin-karon (58,9% versus 53,5%; p = 0,073), ami folytatódott, amikor az indukció alatti összes teljes remissziót is tekintetbe vették (65,0% versus 58,0%; p = 0,027). Emellett az indukció alatt teljes remissziót elért betegeknél a relapszus kumulatív incidenciája a 12. hónapban 26% volt a midosztaurin-karon, szemben a placebokaron észlelt 41%-kal.

Mind a teljes túlélés, mind az eseménymentes túlélés szenzitivitási analízisei az összejt-transzplantáció időpontjában végzett cenzúrázaskor szintén alátámasztották a midosztaurin plusz standard kemoterápia placebóval szemben mutatott kedvező klinikai hatását.

A teljes túlélés összejt-transzplantációs státusz szerinti eredményeit a 2. ábra mutatja. Az eseménymentes túlélés esetén, tekintettel a vizsgálati kezelés elkezdését követő 60 napon belül bekövetkező teljes remisszióra, a relatív házár 0,602 volt (95%-os CI: 0,372, 0,974) az összejt-transzplantáción átesett betegeknél, és 0,827 volt (95%-os CI: 0,689, 0,993) az összejt-transzplantációban nem részesült betegeknél, ami a midosztaurinnak kedvezett.

2. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje AML-ben, az őssejt-transzplantációs státusz szerint



Egy alcsoport-analízisben nőknél nem észleltek a teljes túlélésben mutatkozó kedvező hatást, ugyanakkor az összes másodlagos hatásossági végpontban a kezelés kedvező hatását figyelték meg nőknél (lásd 6. táblázat).

6. táblázat Az OS, EFS, CR, DFS és CIR nemenkénti összefoglalása AML-ben

Végpont	Összes 95%-os CI	Férfiak 95%-os CI	Nők 95%-os CI
OS (HR)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
EFS (CR-indukció) (HR)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
CR-indukció (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
DFS (CR-indukció) (HR)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
CIR (CR-indukció) (HR)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)
*Az esélyhányados számítása a következő volt: (nincs teljes remisszió a kezelés alatt/teljes remisszió a kezelés alatt) / (nincs teljes remisszió a placebo mellett/teljes remisszió a placebo mellett)			
HR = relatív hazard; OR = esélyhányados			

A 60-70 éves és annál idősebb betegeknél a hatásosságot és biztonságosságot egy olyan II. fázisú, egykaros, a vizsgálatot végző által elkezdett vizsgálat részeként értékelték, ami az intenzív indukcióval, konszolidációval, köztük allogén őssejt-transzplantációval és monoterápiás fenntartó kezeléssel kombinált midosztaurint vizsgálta FLT3-ITD-mutációt tartalmazó AML-ben szenvedő betegeknél. A végső analízis alapján az eseménymentes túlélés aránya a 2. évben (elsődleges végpont) 34% volt (95%-os CI: 27,44) és a medián teljes túlélés 22,7 hónap volt a 60 évesnél idősebb betegeknél (440 beteg közül 128).

ASM, SM-AHN és MCL

A midosztaurin hatásosságát ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben, összesítve előrehaladott szisztémás mastocytosisnak (SM) nevezett kórképben szenvedő betegeknél értékelték két nyílt elrendezésű, egykaros, multicentrikus vizsgálatban (összesen 142 beteg).

A pivótális vizsgálat egy multicentrikus, egykaros, II. fázisú vizsgálat volt, amit 116, előrehaladott SM-ben szenvedő beteggel végeztek (CPKC412D2201-vizsgálat). A midosztaurint szájon át adták, naponta kétszer 100 mg-ot, a betegség progressziójáig, vagy nem tolerálható mértékű toxicitásig. A 116 bevont beteg közül 89-et tartottak a válaszreakció értékelésére alkalmasnak, és ők alkották az elsődleges hatásossági populációt. Közülük 73 betegnek volt ASM-je (57-nek AHN-nel) és 16 betegnek volt MCL-je (6-nak AHN-nel). Az elsődleges hatásossági populáció medián életkora 64 év volt, és a betegek megközelítőleg fele volt 65 éves vagy idősebb. Megközelítőleg 36%-uk kapott korábban daganatellenes kezelést ASM, SM-AHN vagy MCL miatt. A vizsgálat megkezdésekor az elsődleges hatásossági populációban a betegek 65%-ának volt > 1 , mérhető „C eltérése” (thrombocytopenia, hypalbuminaemia, anaemia, magas összbilirubinszint, transzfúzió-dependens anaemia, fogyás, neutropenia, magas GPT-szint vagy magas GOT-szint). KIT D816V mutációt a betegek 82%-ánál mutattak ki.

Az elsődleges végpont a teljes válaszadási arány (ORR) volt. A válaszadási arányokat a módosított Valent és Cheson-kritériumok alapján értékelték, és a válaszreakciókat egy operatív vizsgálóbizottság ítélte meg. A másodlagos végpontok közé tartozott a válaszreakció időtartama, a válaszreakcióig eltelt idő és a teljes túlélés. A midosztaurinra adott válaszreakciókat a 7. táblázat mutatja. Aktivitást a korábbi kezelések számára és az AHN meglétére vagy hiányára való tekintet nélkül is megfigyeltek. Igazolt válaszreakciót figyeltek meg mind a KIT D816V mutációpozitív betegeknél (ORR = 63%), mind a vad típusú KIT D816V vagy az ismeretlen mutációs státuszú betegeknél (ORR = 43,8%). Mindazonáltal, a medián túlélés a KIT D816V-pozitív betegeknél hosszabb, 33,9 hónap volt (95%-os CI: 20,7, 42), mint a vad típusú KIT D816V vagy az ismeretlen mutációs státuszú betegek 10 hónapja (95%-os CI: 6,9, 17,4). A betegek 46%-ánál csökkent 50%-nál nagyobb mértékben a csontvelő-infiltratio, és 58%-ánál csökkent 50%-nál nagyobb mértékben a szérum triptázszt. A léptérfogat $\geq 10\%$ -kal csökkent a betegek 68,9%-ánál, legalább 1, a vizsgálat megkezdése után végzett vizsgálat alkalmával (a betegek 26,7%-ánál volt $\geq 35\%$ -os csökkenés, ami korrelál a tapintással érzékelt 50%-os csökkenéssel).

A válaszadásig eltelt medián időtartam 0,3 hónap volt (tartomány: 0,1–3,7 hónap). A követés medián időtartama 43 hónap volt.

7. táblázat A midosztaurin hatásossága ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben: elsődleges hatásossági populáció

	Összes N = 89	ASM N = 16	SM-AHN N = 57	MCL betegek N = 16
Elsődleges végpont				
Teljes válaszreakció, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(95%-os CI)	(48,6; 69,8)	(47,6; 92,7)	(44,1; 70,9)	(24,7; 75,3)
Major válaszreakció, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Részleges remisszió, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Állapotstabilizálódás, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresszív betegség, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Másodlagos végpontok				
A válaszreakció medián időtartama, hónapok (95%-os CI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4; 22,8)	NR (3,6; NE)
Medián teljes túlélés, hónap (95%-os CI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NE)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NE)
Kaplan–Meier-féle becslés az 5. évben (95%-os 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: Nem került becslésre, NR: Nem került elérésre				
Azokat a betegeket, akik nem a vizsgálathoz tartozó daganatellenes kezelést kaptak, az új kezelés időpontjában előrehaladottnak tekintették.				

Noha a vizsgálatot úgy tervezték, hogy *post hoc* előzetes analízisként a módosított Valent és Cheson kritériumok alapján értékelje, a hatásosságot a 2013-as International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM) konszenzuskritériumai alapján is értékelték. A Rydapt-ra adott válaszreakciót számítógépes algoritmus felhasználásával határozták meg, mindenféle előzetes megítélés nélkül. A 116 beteg közül 113-nak volt az IWG válaszadási kritériumok szerinti „C eltérése” (C eltérésként kizárva az ascitest). Minden válaszreakció esetén mérlegelték és szükségesnek tartottak egy 12. heti megerősítés (lásd 8. táblázat).

8. táblázat A midosztaurin IWG-MRT-ECNM konszenzuskritériumok szerinti hatásossága ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben, algoritmusos módszer alkalmazásával

	Minden értékelt beteg	ASM	SM-AHN	MCL	Az altípus nem ismert
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Teljes válaszadási arány, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95%-os CI)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Legjobb teljes válaszreakció, n%					
Teljes remisszió	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Részleges remisszió	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinikai javulás	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Válaszreakció időtartama*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
medián (95%-os CI)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Teljes túlélés					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
medián (95%-os CI)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (34,7; NE)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NE)	NE

*A válaszreakció megerősítési időszaka: 12 hét

Az analízis C eltérésként kizárta az ascitest.

Azokat a betegeket, aki nem a vizsgálathoz tartozó daganatellenes kezelést kaptak, az új kezelés időpontjában előrehaladottnak tekintették.

A szupportív vizsgálat egy egykaros, multicentrikus, nyílt elrendezésű, II. fázisú vizsgálat volt, amit 26, ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő beteggel végeztek (CPKC412A2213-vizsgálat). A midosztaurint 28 napos ciklusokban, naponta kétszer 100 mg-os adagban adták, szájon át. A major válaszreakció (MR) vagy részleges remisszió (PR) hiánya a második ciklus végén a vizsgálati kezelés abbahagyását tette szükségessé. Húsz (76,9%) betegnek volt ASM-je (17-nek [85%] AHN-nel), és 6 betegnek (23,1%) volt MCL-je (2-nek [33,3%] AHN-nel). A medián életkor 64,5 év volt, és a betegek fele volt 65 éves vagy idősebb. A vizsgálat megkezdésekor 88,5%-uknak volt több mint 1 C eltérése, és 69,2%-uk kapott korábban legalább egy daganatellenes kezelést.

Az elsődleges végpont a teljes válaszadási arány (ORR) volt, amit a Valent kritériumok alapján, a kezelés első két ciklusa alatt értékelték. Tizenkilenc beteg (73,1%; 95%-os CI = [52,2; 88,4]) ért el válaszreakciót a kezelés első két ciklusa alatt (13 MR; 6 PR). A követés medián időtartama 73 hónap volt, és a válaszreakció medián időtartama nem került elérésre. A medián teljes túlélés 40,0 hónap volt (a betegeknél a túlélést a kezelés befejezése után mindössze egy évig követték).

Gyermekek és serdülők

Egy II. fázisú vizsgálatban a midosztaurint kemoterápiával kombinálva tanulmányozták újonnan diagnosztizált, FLT3-mutációt hordozó, AML-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. A vizsgálatba bevont három FLT3-mutációt hordozó, AML-ben szenvedő beteg közül kettőnél (akik 10 illetve 14 évesek voltak) tapasztaltak dóziskorlátozó toxicitásokat (dose limiting toxicity, DLT) a midosztaurin (naponta kétszer, 30 mg/m²) és kemoterápia kombinációjából álló, második indukciós ciklust követően (a kemoterápia a következőket tartalmazta: napi 2 g/m² citarabin az 1–5. napon, napi 30 mg/m² fludarabin az 1–5. napon, valamint napi 12 mg/m² idarubicin a 2., a 4. és a 6. napon). Mindkét betegnél jelentősen elhúzódott a vérsejtszám helyreállása (vagyis hosszan tartó, 4. fokozatú thrombocytopenia állt fenn 44 napig az első betegnél és 51 napig a második betegnél, valamint 4. fokozatú neutropenia állt fenn 46 napig a második betegnél). Az első indukciós ciklusban mindkét

beteg midosztaurint kapott citarabinnal, etopoziddal és idarubicinnel kombinációban.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Rydapt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a malignus mastocytosis és a hízósejtes leukaemia kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Rydapt vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az akut myeloid leukaemia kezelése esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A midosztaurin egy jó abszorpcióval és rossz oldhatósággal rendelkező vegyület. Metabolitjai közül kettő mutat farmakológiai aktivitást (CGP52421 és CGP62221). Többszöri adagolás után a midosztaurin és a CGP62221 farmakokinetikai tulajdonságai időfüggőek voltak, az első héten megfigyelt kezdeti emelkedéssel, amit a koncentrációknak a dinamikus egyensúlyi állapot 28. napon történő eléréséig bekövetkező csökkenése követett. Úgy tűnik, hogy a CGP52421-koncentrációk nem csökkennek olyan jelentősen, mint a midosztauriné vagy a CGP62221-é.

Felszívódás

A midosztaurin szájon át történő alkalmazást követő abszolút biohasznosulása nem ismert.

Embereknél a midosztaurin felszívódása szájon át történő alkalmazást követően gyors volt, a teljes radioaktivitás t_{max} -a az adagolás után 1 - 3 órával megfigyelhető volt. A populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a felszívódás a naponta kétszer > 50 mg-os dózisok mellett a dózissal arányosnál kisebb volt a betegeknél.

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyetlen 50 mg-os midosztaurin adag étellel együtt történő alkalmazása után a midosztaurin AUC 20800 ng×h/ml-re növekedett, és a C_{max} 963 ng/ml-re csökkent (lásd 4.5 pont). Ehhez hasonlóan a CGP52421 és a CGP62221 esetén az AUC sorrendben 19000 és 29200 ng×h/ml-re növekedett, és a C_{max} sorrendben 172 és 455 ng/ml-re csökkent. A csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő szintén megnyúlt a magas zsírtartalmú étel jelenléte mellett. t_{max} az összes entitás esetén kétszertesen alakul ki, a midosztaurin medián t_{max} 3 óra volt, és a CGP52421 és a CGP62221 esetén a t_{max} kialakulása sorrendben 6 és 7 órára nyúlt.

Klinikai vizsgálatokban a Rydapt hatásosságát és biztonságosságát könnyű étkezés utáni alkalmazást követően vizsgálták. Egy 100 mg-os egyszeri midosztaurin dózis étkezés utáni orális alkalmazását követően az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél az AUC_{inf} , a C_{max} és a t_{max} sorrendben 49600 ng×h/ml, 2940 ng/ml és 3 óra volt a midosztaurin esetén. A CGP52421 esetén az AUC_{0-12h} és a C_{max} sorrendben 2770 ng×h/ml és 299 ng/ml volt. A CGP62221 esetén az AUC_{0-12h} és a C_{max} sorrendben 8700 ng×h/ml és 931 ng/ml volt. A midosztaurin naponta kétszer, szájon át adott 100 mg-os többszöri dózisa után a plazma midosztaurin $C_{min,ss}$ az AML-ben és az ASM-ben, SM-AHN-ben, MCL-ben szenvedő betegeknél sorrendben 919 és 1060 ng/ml volt. A CGP62221 esetén a $C_{min,ss}$ az AML- és az ASM-, SM-AHN-, MCL-populációban sorrendben 1610 ng/ml és 2020 ng/ml volt. A CGP52421 esetén a $C_{min,ss}$ az AML- és az ASM-, SM-AHN-, MCL-populációban sorrendben 8630 ng/ml és 2860 ng/ml volt.

Eloszlás

A midosztaurin 95,2 l-es geometriai átlagú szöveti eloszlással rendelkezik (V_z/F). A midosztaurin és metabolitjai főként a plazmában oszlanak el inkább, mint a vörösvértestekben. Az *in vitro* adatok azt mutatták, hogy a midosztaurin több mint 98%-a kötődik a plazmafehérjékhez, például az α 1-savas glikoprotein albuminhoz (AGP) és a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A midosztaurint a CYP3A4 metabolizálja, elsősorban oxidatív útvonalakon keresztül. A plazma fő összetevői közé tartozik a midosztaurin és két fő, aktív metabolit, a CGP62221 (O-demetiláción keresztül) és a CGP52421 (hidroxiláción keresztül), amelyek egy egyszeri, 50 mg-os midosztaurin adag után 96 órával a teljes plazma-expozíció sorrendben $27,7 \pm 2,7\%$ -áért és $38,0 \pm 6,6\%$ -áért felelősek.

Elimináció

A midosztaurin, CGP62221 és CGP52421 medián terminális felezési ideje a plazmában megközelítőleg 20,9, 32,3 és 471 óra. Egészséges vizsgálati alanyoknál az átlagos látszólagos plazma-clearance (CL/F) 2,4–3,1 l/óra volt. AML-ben és ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél dinamikus egyensúlyi állapotban a populációs farmakokinetikai becslések szerint a midosztaurin-clearance sorrendben 5,9 l/óra és 4,4 l/óra volt. humán tömegegyensúlyi vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a széklettel történő excretio a kiválasztás fő útvonala (a dózis 78%-a), és ez főként metabolitok formájában történik (a dózis 73%-a), miközben változatlan formájú midosztaurin a dózis 3%-át teszi ki. Az adagnak mindössze 4%-a nyerhető vissza a vizeletből.

Linearitás/nonlinearitás

Általánosságban a midosztaurin és annak metabolitjai nem mutattak a dózis-arányosságtól való jelentős eltérést egyetlen adag után, a 25 mg - 100 mg közé eső dózistartományban. Ugyanakkor többszöri adagolás után a dózis-arányosságnál alacsonyabb expozíciónövekedés volt észlelhető a napi 50–225 mg dózistartományban.

Többszöri *per os* adagolást követően a midosztaurin időfüggő farmakokinetikát mutatott, a plazmakoncentráció első hét alatti kezdeti növekedésével (csúcs C_{min}), amit a dinamikus egyensúlyi állapot megközelítőleg 28 nap utáni elérése alatt egy csökkenés követett (2,5-szeres csökkenés). Miközben a midosztaurin csökkenő koncentrációjának pontos mechanizmusa nem világos, az valószínűleg a midosztaurinnak és két aktív metabolitjának, a CGP52421-nek és a CGP62221-nek a CYP3A4-ra gyakorolt auto-indukciós tulajdonságainak a következménye lehet. A CGP62221 metabolit farmakokinetikai tulajdonságai hasonló tendenciát mutattak. Ugyanakkor a CGP52421-koncentráció legfeljebb a 2,5-szeresére emelkedett ASM, SM-AHN és MCL esetén, és legfeljebb 9-szeresére emelkedett AML esetén, a midosztaurinéhoz képest, egy hónapos kezelés után.

A gyógyszerinterakciós potenciál *in vitro* értékelése

In vitro adatok alapján a midosztaurin és annak aktív metabolitjai, a CGP52421 és a CGP62221 CYP1A2- és CYP2E1-inhibitoroknak, valamint CYP2B6- (CAR által mediált indukció) és CYP1A2- (AhR által mediált indukció) induktoroknak tekinthetők.

In vitro kísérletek azt igazolták, hogy a midosztaurin, a CGP52421 és a CGP62221 potenciálisan gátolhatja a BCRP-t és a BSEP-t. Fiziológias alapú farmakokinetikai (PBPK) modelleket alkalmazó szimulációk előrejelzése alapján nem valószínű, hogy a naponta kétszer 50 mg vagy 100 mg dózisban alkalmazott midosztaurin dinamikus egyensúlyi állapotban az OATP1B klinikailag jelentős gátlását idézné elő.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Populációs farmakokinetikai analízisek alapján az életkornak nincs jelentős hatása a midosztaurin és két aktív metabolitjának farmakokinetikai tulajdonságaira a 65 - 85 éves betegeknél. Az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben vagy AML-ben szenvedő felnőtt betegeknél az életkor alapján nem szükséges a dózis módosítása.

Gyermekek és serdülők

A Rydapt alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt (lásd 4.2 pont). A midosztaurin farmakokinetikai tulajdonságait gyermekeknél és serdülőknél egy I. fázisú, dózis eszkalációs, monoterápiával végzett vizsgálatban értékelték 22, AML-ben vagy MLL-átrendeződést mutató ALL-ben szenvedő betegnél (12, 0–2 éves beteg és 10, 10–17 éves beteg), populációs farmakokinetikai módszert alkalmazva. A midosztaurin farmakokinetikai tulajdonságai a dózissal arányosnál kisebb mértékben változtak a 30 mg/m²-es és a 60 mg/m²-es adagok egyszeri és többszöri alkalmazása után. A gyermekeknél és serdülőknél rendelkezésre álló, korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat miatt a midosztaurin felnőtteknél észlelt farmakokinetikai tulajdonságaival történő összehasonlítás nem végezhető.

Nemek

Populációs farmakokinetikai modell analízisek alapján az életkornak a midosztaurin- és annak aktív metabolitjainak clearance-ére gyakorolt hatása nem volt statisztikailag szignifikáns eredmény, és az expozícióban bekövetkező, előre jelzett változások (< 20%) nem tűntek klinikailag jelentősnek. A nemi hovatartozás alapján nem szükséges a midosztaurin dózisának módosítása.

Rassz/etnikai hovatartozás

A fehér bőrű és a fekete bőrű vizsgálati alanyoknál nincsenek a farmakokinetikai profilban mutatkozó különbségek. Egy japán egészséges önkéntesekkel végzett I. fázisú vizsgálat alapján a midosztaurin és metabolitjainak (CGP62221 és CGP52421) farmakokinetikai profilja hasonló ahhoz, mint amit a fehér bőrű és a fekete bőrű alanyokkal végzett farmakokinetikai vizsgálatokban megfigyeltek. Az etnikai hovatartozás alapján nem szükséges a midosztaurin dózisának módosítása.

Májkárosodás

Egy kifejezetten májkárosodást értékelő vizsgálat a midosztaurin szisztémás expozícióját mérte fel naponta kétszer 50 mg, szájon át történő, 6 napos midosztaurin-alkalmazás, majd a 7. napon egyszeri 50 mg midosztaurin-alkalmazás után, a vizsgálat megkezdésekor enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (sorrendben Child–Pugh A vagy B stádium), és 50 mg egyszeri midosztaurin-dózis alkalmazásátkövetően súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő alanyoknál, összehasonlítva normál májműködésű kontroll alanyokkal. A midosztaurin maximális koncentrációja 2–3 órával az egyszeri vagy ismételt alkalmazás után elérésre került az összes csoportban. Az 1. napon az AUC₀₋₁₂ 8130 ng×óra/ml és a C_{max} 1206 ng/ml volt az egészséges vizsgálati alanyoknál. Az AUC₀₋₁₂ 39%-kal csökkent az enyhe, és 36%-kal a közepes mértékű májkárosodás esetén. A 7. nap az AUC_{trough} (a C_{trough} görbe alatti expozíció az 1. naptól a 7. napig) 5410 ng×óra/ml volt az egészséges vizsgálati alanyoknál, és 35%-kal csökkent az enyhe, és 20%-kal a közepes mértékű májkárosodás esetén. Az AUC_{tau} sorrendben 28%-kal és 20%-kal csökkent a 7. napon.

A súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál alacsonyabb volt a midosztaurin C_{max} és AUC_{inf} értékének mértani átlaga, mint a kontrollcsoportban (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng×h/ml). A midosztaurin C_{max} értéke átlagosan 78%-kal, AUC_{inf} értéke pedig átlagosan 59%-kal csökkent súlyos májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál.

Végezetül a betegektől származó hosszú távú adatokat populációs farmakokinetikai módszerrel elemezték. A májkárosodás hatását nem sikerült azonosítani az enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén az ASM-, az SM-AHN-, az MCL- és az AML-populációban.

Összességében a midosztaurin és metabolitjai (a CGP62221 és a CGP52421) plazmaexpozíciója (AUC) a normál májműködésű vizsgálati alanyoknál észlelthez képest nem emelkedett az enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. A kezelés megkezdésekor enyhe vagy közepes mértékű májkárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges. A midosztaurin és aktív metabolitja, a CGP62221 expozíciója számottevően alacsonyabb súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint azoknál, akiknek a májfunkciója normális (lásd 4.2 pont). Mindazonáltal, súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem áll rendelkezésre elegendő hatásosságra vonatkozó adat ahhoz, hogy dózismódosítást lehessen javasolni.

Vesekárosodás

A midosztaurin eliminációjában a renális elimináció csak kisebb jelentőségű útvonal. A midosztaurin esetén kifejezetten a vesekárosodásban végzett vizsgálatot nem végeztek. Az AML-ben (n = 180) és ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben (n = 141) szenvedő betegekkel végzett klinikai vizsgálatok adatainak felhasználásával populációs farmakokinetikai analíziseket végeztek. A bevont 321 beteg közül 177 beteg mutatott már meglévő, enyhe (n = 113), közepesen súlyos (n = 60) vagy súlyos (n = 4) mértékű vesekárosodást ($15 \text{ ml/perc} \leq \text{kreatinin-clearance} < 90 \text{ ml/perc}$). A vizsgálat megkezdésekor 144 betegnek volt egészséges a veseműködése ($\text{kreatinin-clearance} > 90 \text{ ml/perc}$). A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a midosztaurin-clearance-ét nem befolyásolta jelentősen a vesekárosodás, ezért az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodás esetén a dózis módosítása nem szükséges.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A dóziskorlátozó toxicitás miatt állatoknál a klinikai terápiás expozíciós szintet nem lehetett elérni. Minden, az alábbiakban leírt, állatoknál megfigyelt eredményt a terápiás szintnél lényegesen alacsonyabb midosztaurin-expozíció mellett észlelték.

Farmakológiai biztonságosság, egyszeri/ismételt adagolású dózistoxicitás

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok azt mutatják, hogy nem valószínű, hogy a midosztaurin befolyásolná a központi idegrendszer vitális funkcióit. *In vitro* a midosztaurin a $12 \mu\text{M}$ -os oldhatósági határig nem gátolta a hERG csatorna aktivitást. A két major metabolit, a GGP52421 és a CGP6221 (szintén az oldhatósági határ mellett vizsgálva) $1,5 \mu\text{M}$ mellett 38,5%-kal, és $1,21 \mu\text{M}$ mellett 11,3%-kal gátolta a hERG áramot. A két major, humán metabolit, a GGP52421 és a CGP6221 (szintén az oldhatósági határ mellett vizsgálva) közepes mértékű biztonságossági küszöb mellett gátolta a hERG áramot. A kutyákkal végzett ismételt adagolású vizsgálatokban egyes állatoknál a szívverésszám csökkenését, a P-Q-távolság megnyúlását és sporadikusan előforduló atrioventricularis blokkot észleltek.

Az ismételt adagolású vizsgálatokban a toxicitás célszervei a gastrointestinalis traktus (hányás kutyáknál és majmokban, hasmenés és nyálkahártya-elváltozások), a testisek (csökkent spermatogenesis), a csontvelő (hypocellularitás) és a nyirokszervek (depletio/atrophia) voltak. A csontvelőre és a nyirokszervekre gyakorolt hatás csökkent fehérvérsejt-, lymphocyt- és erythrocyta-paraméterekkel kísért haematológiai változásokkal járt. A májenzimek (GPT és GOT) szintjeinek emelkedése a legalább 3 hónapig tartó, hosszú távú vizsgálatokban konzisztensen megfigyelhető volt patkányoknál, kutyáknál és majmokban, kórszövettani összefüggések nélkül.

Reproduktív toxicitás

Egy patkányokkal végzett fertilitási vizsgálatban a midosztaurin csökkent fertilitással, testicularis degenerációval és atrophiaival, a spermiumok csökkent motilitásával, oligo- és aspermiával, megnövekedett reszorpcióval, csökkent vemhességi rátával, a megtapadt és élő embriók számának csökkenésével párosult.

Patkányokkal és nyulakkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a késői reszorpció megnövekedett számát, csökkent magzati testtömeget és csökkent skeletalis ossificatiót figyeltek meg.

Egy pre- és posztnatális fejlődést értékelő vizsgálatban maternalis dystociát és csökkent alomméretet, a kölykök kisebb testtömegét, a szemek teljes kinyílásának felgyorsulását és az auricularis megriadási válasz ontogenezisének késését figyelték meg.

Fiatal állatokon végzett állatkísérletek

Egy fiatal patkányokkal végzett toxicitási vizsgálatban a midosztaurint a születést követő 7. és 70. napig adták. A testtömeg csökkenését, vérzést és a tüdők kevert sejtes infiltrációját, valamint a mesenterialis nyirokcsomók erythrocytosisát/erythrophagocytosisát észlelték. A testi fejlődésre,

szenzoros funkcióra vagy viselkedési funkcióra gyakorolt hatásokat nem észleltek. A párzási index, a fertilitási index és a fogamzási arány a napi 0, 5 és 15 mg/ttkg-os dózisok mellett csökkent, de a napi 2 mg/ttkg-os dózis mellett nem csökkent.

Genotoxicitás

A releváns genotoxicitási végpontokat felölelő *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási vizsgálatok nem mutattak mutagén vagy klasztogén aktivitásra utaló bizonyítékot. Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

Becsült környezeti kockázat

Környezeti kockázatbecslési vizsgálatok azt mutatták, hogy a midosztaurin tartósan megmarad, bioakkumulatív, és a környezetre nézve toxikus.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalom

makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát
makrogol
vízmentes etanol
kukorica olaj mono-di-trigliceridek
alfa-tokoferol racém keverék

Kapszula héj

zselatin
glicerín
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)
tisztított víz

Jelölőfesték

kármin (E120)
hipromellóz
propilénglikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PA/Al/PVC/Al buborékcsoomagolás. Egy buborékcsoomagolás 4 lágy kapszulát tartalmaz.

56 (2, 28 darabos csomagolás) vagy 112 (4, 28 darabos csomagolás) lágy kapszulát tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1218/001-002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. szeptember 18.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. május 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rydapt 25 mg lágy kapszula
midosztaurin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg midosztaurint tartalmaz lágy kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot és vízmentes etanolt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula

56 kapszula (2 darab 28 kapszulás kiszerelés).
112 kapszula (4 darab 28 kapszulás kiszerelés).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1218/001	112 kapszula (4 darab 28 kapszulás kiszerelés)
EU/1/17/1218/002	56 kapszula (2 darab 28 kapszulás kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Rydapt 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÖZBÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rydapt 25 mg lágy kapszula
midosztaurin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg midosztaurint tartalmaz lágy kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot és vízmentes etanolt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula

28 kapszula. Önállóan nem árusítható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1218/001	112 kapszula (4 darab 28 kapszulás kiszerelés)
EU/1/17/1218/002	56 kapszula (2 darab 28 kapszulás kiszerelés)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Rydapt 25 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rydapt 25 mg kapszula
midosztaurin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Rydapt 25 mg lágy kapszula midosztaurin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rydapt, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rydapt szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Rydapt-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rydapt-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rydapt, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Rydapt?

A Rydapt hatóanyagként midosztaurint tartalmaz. A proteinkináz-gátlóknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Rydapt?

A Rydapt-ot az akut mieloid leukémia (AML) kezelésére alkalmazzák olyan felnőtteknél, akiknél az FLT3-nak nevezett gén hibás. Az akut mieloid leukémia bizonyos fehérvérsejtek (úgynevezett mieloid sejtek) rákos daganatának egy formája, amelyben a szervezet nagy mennyiségben termeli ezeknek a sejteknek egy kóros típusát.

A Rydapt-ot felnőtteknél az agresszív szisztémás masztocitózis (ASM), hematológiai malignitással járó szisztémás masztocitózis (SM-AHN) vagy hízósejtes leukémia (MCL) kezelésére is alkalmazzák még. Ezek olyan betegségek, amelyekben a szervezet túl sok hízósejtet termel, ami a fehérvérsejtek egyik típusa. A tüneteket az okozza, amikor túl sok hízósejt lép be a szervekbe, mint például a májba, a csontvelőbe vagy a lépbe, és olyan anyagokat bocsátanak a vérbe, mint például a hisztamin.

Hogyan hat a Rydapt?

A midosztaurin gátolja a kóros sejtekben lévő bizonyos enzimek (kinázok) működését, és leállítja azok osztódását és növekedését.

Az AML kezelésének elkezdésekor a Rydapt-ot mindig kemoterápiával (a rákos daganat kezelésére alkalmazott gyógyszerek) együtt alkalmazzák.

Ha bármilyen további kérdése van a Rydapt hatásával, vagy azzal kapcsolatban, hogy miért ezt a gyógyszert írták fel Önnek, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

2. Tudnivalók a Rydapt szedése előtt

Gondosan kövesse kezelőorvosa utasításait. Azok eltérhetnek az ebben a betegájékoztatóban található általános információktól.

Ne szedje a Rydapt-ot

- ha allergiás a midosztaurinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás (túlérzékeny) lehet, kérje kezelőorvosa tanácsát!
- ha már szedi az alábbi gyógyszerek bármelyikét:
 - a tüdőbaj kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a rifampicin.
 - az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a karbamazepin vagy fenitoin.
 - enzalutamid, egy, a prosztatarák kezelésére alkalmazott gyógyszer.
 - közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum* néven is ismert), egy gyógynövénykészítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak.

Ezeket a gyógyszereket kerülni kell a Rydapt-kezelés alatt. Beszéljen kezelőorvosával, ha Önnek azt mondták, hogy ezek egyikét el kell kezdeni szednie a Rydapt-kezelés alatt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rydapt szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha bármilyen fertőzése van,
- ha szívbetegsége van,
- ha tüdőbetegsége vagy légzési zavara van,
- ha veseproblémája van.

Azonnal szójon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Rydapt-kezelés alatt:

- ha lázas, torokfájása vagy szájüregi fekélyei vannak, mert ezek azt mutathatják, hogy az Ön fehérvérsejtszáma alacsony,
- ha Önnek újonnan kialakuló vagy súlyosbodó tünetei vannak, mint például a láz, a köpetürítéssel járó vagy száraz köhögés, mellkasi fájdalom, légzéscsökkentés vagy légszomj, mert ezek tüdőbetegségek tünetei lehetnek,
- ha Önnek mellkasi fájdalma vagy kellemetlen mellkasi érzése van, szédülést, ájulást, szédülést, az ajkai, a kezei vagy a lábai kékes elszíneződését, légszomjat vagy a lábszára vagy a bőre vizenyőjét (ödéma) tapasztalja, mert ezek szívbetegségek tünetei lehetnek.

Lehet, hogy kezelőorvosának módosítania kell, vagy átmenetileg le kell állítania, vagy teljesen be kell fejeznie az Ön Rydapt-kezelését.

A Rydapt-kezelés alatti ellenőrzés

Kezelőorvosa a Rydapt-kezelés alatt rendszeresen vörsvérsejtszámvizsgálatokat fog végeztetni annak érdekében, hogy ellenőrizze a vörsvérsejtek számát (fehérvérsejtek, vörsvértestek és vérlemezkék) és az elektrolitok (pl. kalcium, kálium, magnézium) mennyiségét a szervezetében. Az Ön szív- és légzésfunkcióját is rendszeresen ellenőrizni fogják.

Gyermekek és serdülők

A Rydapt nem alkalmazható olyan 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél vagy serdülőknél, akik egyéb kemoterápiában is részesülnek, a hatására ugyanis súlyosan lecsökkenhet bizonyos vörsvérsejtek száma.

Egyéb gyógyszerek és a Rydapt

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Rydapt befolyásolhatja néhány gyógyszer hatását. Bizonyos egyéb gyógyszerek szintén befolyásolhatják, miként hat a Rydapt.

Az alábbi gyógyszereket kerülni kell a Rydapt-kezelés alatt:

- a tüdőbaj kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a rifampicin,
- az epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek, mint például a karbamazepin vagy fenitoin,
- enzalutamid, egy, a prosztatarák kezelésére alkalmazott gyógyszer,
- közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum* néven is ismert), egy gyógynövénykészítmény, amit a depresszió kezelésére alkalmaznak.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- a fertőzések kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ketokonazol vagy klaritromicin,
- a HIV kezelésére alkalmazott bizonyos gyógyszerek, mint például a ritonavir vagy az efavirenz.
- a depresszió kezelésére alkalmazott egyes gyógyszerek, mint például a nefazodon vagy a bupropion,
- a vérben lévő zsírok szintjét csökkentő bizonyos gyógyszerek, mint például az atorvasztatin vagy a rozuvasztatin,
- tizanidin, egy, az izmok ellazítására alkalmazott gyógyszer,
- klórxozazon, egy, az izomgörcsök okozta kellemetlen érzés kezelésére alkalmazott gyógyszer.

Ha ezeknek a gyógyszereknek bármelyikét szedi, lehet, hogy kezelőorvosa más gyógyszert rendel Önnek a Rydapt-kezelés idejére.

Azt is el kell mondja kezelőorvosának, ha már Rydapt-ot szed, és egy olyan új gyógyszert írnak fel Önnek, amelyet korábban még nem szedett a Rydapt-kezelés alatt.

Amennyiben nem biztos benne, hogy az Ön gyógyszerei a fent felsorolt gyógyszerek között vannak-e, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Terhesség és szoptatás

A Rydapt károsíthatja az Ön meg nem született gyermekét, és nem javasolt a terhesség alatt. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A Rydapt károsíthatja a gyermekét. A Rydapt-kezelés alatt, valamint a kezelés leállítása után még legalább 4 hónapig nem szabad szoptatnia.

Fogamzásgátlás nőknél

Ha a Rydapt szedése alatt teherbe esik, az káros lehet az Ön gyermekére. Kezelőorvosa arra fogja kérni Önt, hogy csináljon egy terhességi tesztet a Rydapt-kezelés elkezdése előtt, hogy biztos legyen benne, Ön nem terhes. A Rydapt szedése alatt és a szedésének abbahagyása után még legalább 4 hónapig hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, melyik a leginkább megfelelő fogamzásgátló módszer az Ön számára.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha teherbe esik, vagy azt gondolja, hogy terhes.

Termékenység

A Rydapt férfiaknál és nőknél csökkentheti a termékenységet. A kezelés elkezdése előtt ezt meg kell beszélnie kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Fokozott elővigyázatosság szükséges, amikor gépjárművet vezet és gépeket kezel, mert Önnél szédülés és forgó jellegű szédülés alakulhat ki, amikor a Rydapt-ot szed.

A Rydapt vízmentes etanolt (alkohol) tartalmaz

Ez a készítmény 666 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz 200 mg-os adagonként (maximális napi adag), amely egyenértékű 14 V/V% etanollal. A készítmény 200 mg-os adagjában található alkoholmennyiség 17 ml sörnek vagy 7 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz. Az alkohol ártalmas lehet, ha alkoholproblémái vannak, epilepsziában vagy májbetegségben szenved, illetve ha terhes vagy szoptat.

A Rydapt makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot (ricinusolajat) tartalmaz

Ez a készítmény makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

3. Hogyan kell szedni a Rydapt-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne lépje túl a kezelőorvosa által felírt adagot!

Mennyi Rydapt-ot kell szednie?

Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy hány kapszulát szedjen.

- *AML-ben szenvedő betegek*
A szokásos napi adag 50 mg (2 kapszula) naponta kétszer.
- *ASM-ben, SM-AHN-ben vagy MCL-ben szenvedő betegek*
A szokásos napi adag 100 mg (4 kapszula) naponta kétszer.

A Rydapt-ra adott válaszreakciójától függően kezelőorvosa csökkentheti az Ön adagját, vagy átmenetileg felfüggesztheti a kezelést.

A gyógyszer szedése

- Ha minden nap ugyanabban az időpontban veszi be a Rydapt-ot, az segít, hogy eszébe jusson bevenni a gyógyszerét.
- A Rydapt-ot naponta kétszer vegye be, megközelítőleg 12 órás időközönként (például a reggelivel és a vacsorával).
- A Rydapt-ot étkezés közben vegye be.
- A kapszulákat egészben, egy pohár vízzel kell lenyelni. A megfelelő adagolás biztosítása, és a kellemetlen íz elkerülése érdekében ne nyissa fel, ne törje össze, vagy ne rágja szét azokat!
- Az AML-ben szenvedő betegek a Rydapt-ot kemoterápiás gyógyszerekkel együtt szedik. Nagyon fontos, hogy kövesse kezelőorvosa javaslatait.
- Ha a kapszulák beszedése után hány, a következő tervezett adagjáig ne vegyen be több kapszulát.

Mennyi ideig kell szedni a Rydapt-ot?

- Addig folytassa a Rydapt szedését, amíg kezelőorvosa mondja Önnek. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön állapotát, hogy ellenőrizze, a kezelés eléri a kívánt hatását.
- Ha Önt AML miatt kezelik, miután befejezi a Rydapt kemoterápiás szerekekkel történő együttes szedését, a Rydapt-ot önmagában fogja kapni, legfeljebb 12 hónapon keresztül.
- Ha Önt ASM, SM-AHN vagy MCL miatt kezelik, a Rydapt-ot hosszan tartó kezelésként fogja kapni, ami lehet, hogy hónapokig vagy évekig fog tartani.

Ha kérdése van azzal kapcsolatban, hogy mennyi ideig szedje a Rydapt-ot, beszéljen kezelőorvosával vagy a gyógyszerészével.

Ha az előírtnál több Rydapt-ot vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vesz be, vagy valaki más veszi be az Ön gyógyszerét, azonnal forduljon egy orvoshoz vagy menjen be egy kórházba, és vigye a csomagolást magával, mert gyógyszeres kezelésre lehet szüksége!

Ha elfelejtette bevenni a Rydapt-ot

Ha elfelejti bevenni a Rydapt-ot, hagyja ki a kihagyott adagot, és a szokásos időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Ehelyett várjon, amíg itt a következő adag ideje.

Ha idő előtt abbahagyja a Rydapt szedését

A Rydapt-kezelés leállítása súlyosbíthatja a betegségét. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve, ha kezelőorvosa azt mondja Önnek, hogy így tegyen.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba a Rydapt szedését, és azonnal mondja el kezelőorvosának, ha az alábbiak bármelyikét észleli, mivel ezek egy allergiás reakció tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nehezített nyelés,
- szédülés,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat feldagadása,
- erős bőrvizsketés, vörös bőrküritésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal.

Egyes mellékhatások az AML-ben szenvedő betegeknél súlyosak lehetnek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- gyengeség, magától kialakuló vérzés vagy vérálfutás, gyakori fertőzések, olyan tünetekkel, mint például a láz, a hidegrázás, a torokfájás vagy a szájüregi fekélyek (a vérszékely alacsony száma okozta tünetek),
- láz, köpetürítéssel járó vagy száraz köhögés, mellkasi fájdalom, légzésszavar vagy légszomj (ezek nem fertőzőes eredetű intersticiális tüdőbetegség vagy tüdőgyulladás jelei),
- súlyos légszomj, nehéz és szokatlanul gyors légzés, szédülés, szédelés, zavartság és nagyfokú fáradtság (az akut légzési distressz szindróma tünetei),
- fertőzés, láz, alacsony vérnyomás, csökkent vizeletürítés, gyors pulzus, gyors légzés (a szepszis vagy a neutropeniás szepszis tünetei).

Egyéb lehetséges mellékhatások az AML-ben szenvedő betegeknél

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos, és néhány hetes kezelés után rendszerint elmúlik majd.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- a katéter helyén kialakuló fertőzés,
- vörös vagy bíborszínű, lapos, gombostűfejnyi pontok a bőr alatt (petechiák),
- elalvási probléma (álmatlanság),
- fejfájás,
- légszomj, nehézlégzés,
- az EKG-vizsgálat során észlelt kóros eredmények, amelyek azt jelezhetik az Ön kezelőorvosának, hogy Önnél a szív elektromos tevékenységét érintő rendellenesség, úgynevezett QT-megnyúlás áll fenn,
- szédülés, szédelés (alacsony vérnyomás),
- orrvérzések,

- torokfájás (gégefájdalom),
- szájüregi fekélyek (sztomatitisz),
- hányinger, hányás,
- felhasi fájdalom,
- aranyér,
- fokozott verejtékezés,
- pikkelyes vagy hámló bőrkütiés (exfoliativ dermatitisz),
- hátfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- láz,
- szomjúság, nagy mennyiségű vizelet ürítése, száraz, kipirult bőr (a magas vércukorszint tünetei, hiperglikémia néven is ismert),
- izomgyengeség, álmoság, zavartság, görcsrohamok, tudatzavar (a vér magas nátriumszintjének tünetei, hipernatrémia néven is ismert),
- izomgyengeség, izomgörcsök, szívritmuszavar (a vér alacsony káliumszintjének tünetei, hipokalémia néven is ismert),
- véraláfutás és vérzés (véralvadási zavar),
- kóros vérvizsgálati eredmények, amelyek jelezhetik a kezelőorvosának, hogy bizonyos szervei mennyire jól működnek: a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és/vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) magas szintje (a máj működését jelzi).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- felső légúti fertőzés,
- hányinger, hányás, székrekedés, hasi fájdalom, gyakori vizeletürítés, szomjúság, izomgyengeség és izomrángás (a vér magas kalciumszintjének tünetei, hiperkalcémia néven is ismert),
- ájulás,
- a test önkéntelen remegése,
- fejfájás, szédülés (magas vérnyomás),
- gyors szívverés (színusz tachikardia),
- folyadékgyülem a szív körül, ami, ha súlyos, csökkentheti a szívnek azt a képességét, hogy vért pumpáljon (folyadékgyülem a szívburokban),
- folyadékgyülem a tüdőben/mellüregben, ami, ha súlyos, légszomjat okozhat (folyadékgyülem a mellhártyán),
- torokfájás és orrfolyás,
- a szemhéj vizenyője,
- kellemetlen érzés a végbélben és a végbélnyílásban,
- hasi fájdalom, hányinger, hányás, székrekedés (hasi diszkomfort),
- száraz bőr,
- szemfájdalom, homályos látás, fényérzékenység (keratitisz),
- nyakfájás,
- csontfájdalom,
- végtagfájdalom,
- testtömeg-növekedés,
- a kanülben megalvadó vér,
- kóros vérvizsgálati eredmények, amelyek jelezhetik a kezelőorvosának, hogy a szervezete bizonyos részei mennyire jól működnek: a húgysav magas szintje.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- lázzal járó, fájdalmas, vörös és sötétvörös-lilás színű, kiemelkedő foltok vagy sebek a bőrön, amelyek főként a karon, lábon, arcon és nyakon jelennek meg (akut lázas neutrofil dermatózis jelei).

Egyes mellékhatások az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél súlyosak lehetnek.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak bármelyikét észleli:

- gyengeség, magától kialakuló vérzés vagy véraláfutás, gyakori fertőzések, olyan tünetekkel, mint például a láz, a hidegrázás, a torokfájás vagy a szájüregi fekélyek (a vérsejtek alacsony száma okozta tünetek).
- láz, köhögés, nehéz vagy fájdalmas légzés, sípoló légzés, légzés közben jelentkező mellkasi fájdalom (a tüdőgyulladás tünetei).
- láz, köpetürítéssel járó vagy száraz köhögés, mellkasi fájdalom, légzésszavar vagy légszomj (ezek nem fertőzőes eredetű intersticiális tüdőbetegség vagy tüdőgyulladás jelei).
- fertőzés, láz, szédülés, szédelés, csökkent vizeletürítés, gyors pulzus, gyors légzés (a szepszis vagy a neutropeniás szepszis tünetei).
- vérhányás, fekete vagy véres széklet (a tápcsatornából eredő vérzés tünetei).

Egyéb lehetséges mellékhatások az ASM-ben, SM-AHN-ben és MCL-ben szenvedő betegeknél

A további mellékhatások az alábbiakban kerülnek felsorolásra. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének.

A mellékhatások többsége enyhe - közepesen súlyos, és néhány hetes kezelés után rendszerint elmúlik majd.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- húgyúti fertőzés,
- felső légúti fertőzés,
- fejfájás,
- szédülés,
- légszomj, nehézlégzés,
- köhögés,
- folyadékgyülem a tüdőben/mellüregben, ami, ha súlyos, légszomjat okozhat (folyadékgyülem a mellhártyán),
- az EKG-vizsgálat során észlelt kóros eredmények, amelyek azt jelezhetik az Ön kezelőorvosának, hogy Önnél a szív elektromos tevékenységét érintő rendellenesség, úgynevezett QT-megnyúlás áll fenn,
- orrvérzések,
- hányinger, hányás,
- hasmenés,
- székrekedés,
- lábdagadás (lábszár, boka),
- kifejezett fáradtság,
- láz,
- szomjúság, nagy mennyiségű vizelet ürítése, száraz, kipirult bőr (a magas vércukorszint tünetei, hiperglikémia néven is ismert),
- a bőr és a szemek sárgasága (a vérben lévő magas bilirubinszint jele),
- kóros vérvizsgálati eredmények, amelyek a hasnyálmiriggyel (magas lipáz- vagy amilázszint) és a májjal (magas glutamát-piruvát-transzamináz/GPT- vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz/GOT-szint) kapcsolatos lehetséges problémákat jeleznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a test önkéntelen remegése,
- köpetürítéssel járó köhögés, mellkasi fájdalom, láz (hörghurut),
- vírusfertőzés okozta ajakherpesz (herpesz labiális),
- fájdalmas és gyakori vizeletürítés (hólyaghurut),
- feszülő érzés vagy fájdalom az arc és a homlok területén (melléküreg-gyulladás),
- vörös, duzzadt, fájdalmas bőrkiütés bárhol a bőrön (orbánc),
- övsömör (herpesz zoster),
- figyelemzavar,

- forgó jellegű szédülés (vertigó),
- véraláfutás (hematóma),
- gyomorpanaszok, emésztési zavarok,
- gyengeség (aszténia),
- hidegrázás,
- a szervezet egészére terjedő vizenyő (ödéma),
- testtömeg-növekedés,
- zúzódás (véraláfutások),
- elesés,
- szédülés, szédélgés (alacsony vérnyomás),
- torokfájás,
- gyors testtömeg-növekedés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rydapt-ot tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás bármilyen sérülését észleli vagy az a megbontás bármilyen jelét mutatja.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rydapt?

- A készítmény hatóanyaga a midosztaurin. 25 mg midosztaurint tartalmaz lágy kapszulánként.
- Egyéb összetevők: makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearát (lásd az „A Rydapt makrogol-glicerín-éter-hidroxisztearátot (ricinusolajat) tartalmaz” részt a 2. pontban), zselatin, makrogol, glicerín, vízmentes etanol (lásd az „A Rydapt vízmentes etanolt (alkohol) tartalmaz” részt a 2. pontban), kukorica olaj mono-di-trigliceridek, titán-dioxid (E171), alfa-tokoferol racém keverék, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), kármin (E120), hipromellóz, propilénglikol, tisztított víz.

Milyen a Rydapt külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rydapt 25 mg lágy kapszula (kapszula) halvány narancssárga, hosszúkás kapszula, piros „PKC NVR” felirattal.

A kapszulák buboréksomagolásban kerülnek forgalomba, és 56 kapszulát (2 × 28 db-os kapszula) vagy 112 kapszulát (4 × 28 db-os kapszula) tartalmazó csomagolásban kaphatók. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Németország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.