

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rydapt 25 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 25 mg midostaurino (*midostaurinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra maždaug 83 mg bevandenio etanolio ir 415 mg makrogolglicerolio hidroksistearato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė (kapsulė).

Šviesiai oranžinės spalvos pailga kapsulė, ant kurios raudonai įspausta „PKC NVR“. Kapsulės matmenys yra maždaug 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rydapt skirtas:

- vartoti derinyje su įprastine indukcinė chemoterapija daunorubicinu ir citarabinu bei konsoliduojančiąja chemoterapija didelėmis citarabino dozėmis, pacientams, kuriems pasiekta pilna remisija, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien Rydapt, suaugusiems pacientams, kurie serga naujai diagnozuota ūmine mieloidine leukemija (ŪML) ir kuriems nustatyta FLT3 mutacija (žr. 4.2 skyrių);
- monoterapijai agresyvia sistetine mastocitoze (ASM), sistetine mastocitoze su susijusiu kraujodaros naviku (SM-SKN) arba putliųjų ląstelių leukemija (PLL) sergantiems suaugusiems pacientams gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Rydapt turi paskirti gydytojas, turintis priešvėžinių vaistinių preparatų skyrimo patirties.

Prieš pradėdant vartoti midostaurino ŪML sergantiems pacientams naudojant patvirtintus tyrimo metodus turi būti nustatyta FLT3 mutacija (vidinė sudvejinta dublikacija [angl. *internal tandem duplication* – *ITD*] arba tirozinkinazės srities [angl. *tyrosine kinase domain* – *TKD*] mutacija).

Dozavimas

Rydapt reikia vartoti per burną du kartus per parą maždaug kas 12 valandų. Kapsules reikia vartoti valgio metu (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius).

Priklausomai nuo to, kaip pacientas toleruoja vaistinį preparatą, reikia skirti profilaktinį gydymą antiemetikais, laikantis vietinės klinikinės praktikos.

ŪML

Rekomenduojama Rydapt dozė yra po 50 mg du kartus per parą, vartojant per burną.

Rydapt skiriamas 8-21-ąją indukcinės ir konsoliduojančiosios chemoterapijos ciklą dienomis, o vėliau palaikomajam gydymui pacientams, kuriems pasiekta pilna remisija, vartojamas vienas vaistinis preparatas kasdien, kol pasireikš ligos atkrytis, iki 12 ciklų, kurių kiekvieno trukmė yra 28 dienos (žr. 4.1 skyrių). Pacientams, kuriems atliekama kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KLT), Rydapt vartojimą reikėtų nutraukti likus 48 valandoms prieš paskiriant paruošiamąjį gydymą iki KLT.

Dozės keitimas sergantiems ŪML

Rydapt dozės koregavimo rekomendacijos ŪML sergantiems pacientams pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rydapt dozės sumažinimo, vartojimo nutraukimo laikinai ar visam laikui rekomendacijos ŪML sergantiems pacientams

Fazė	Kriterijai	Rydapt dozavimas
Indukcinė, konsoliduojančioji ir palaikomoji	3/4-ojo laipsnių plaučių infiltratai	Laikinais nutraukti Rydapt vartojimą iki ciklo pabaigos. Atnaujinti Rydapt vartojimą skiriant tokią pat dozę, kai infiltratas sumažėja iki ≤ 1 -ojo laipsnio.
	Kitoks 3/4-ojo laipsnių nehematologinis toksinis poveikis	Laikinais nutraukti Rydapt vartojimą, kol bent galimai susijusiu su Rydapt skyrimu laikomas toksinis poveikis palengvės iki ≤ 2 -ojo laipsnio, tuomet atnaujinti Rydapt vartojimą.
	QTc intervalas nuo > 470 ms iki ≤ 500 ms	Sumažinti Rydapt dozę iki 50 mg kartą per parą iki ciklo pabaigos. Kito ciklo metu atnaujinti gydymą Rydapt skiriant pradinę dozę, jeigu ciklo pradžioje nustatoma, jog QTc intervalas yra sutrumpėjęs iki ≤ 470 ms. Priešingu atveju tęsti gydymą Rydapt skiriant po 50 mg kartą per parą.
	QTc intervalas > 500 ms	Nutraukti Rydapt skyrimą iki ciklo pabaigos. Jeigu QTc intervalas prieš kito ciklo pradžią sutrumpėja iki ≤ 470 ms, atnaujinti gydymą Rydapt skiriant pradinę dozę. Jeigu QTc intervalas kito ciklo pradžioje nėra sutrumpėjęs, šio ciklo metu Rydapt neskirti. Rydapt galima neskirti tiek ciklų, kiek reikia, kol QTc intervalas nesutrumpėja.
Tik palaikomoji	4-ojo laipsnio neutropenija (ANS $< 0,5 \times 10^9/l$)	Laikinais nutraukti Rydapt vartojimą, kol ANS taps $\geq 1,0 \times 10^9/l$, tuomet atnaujinti gydymą skiriant po 50 mg du kartus per parą. Jeigu neutropenija (ANS $< 1,0 \times 10^9/l$) išlieka > 2 savaites ir įtariama, jog ji susijusi su Rydapt vartojimu, gydymą Rydapt nutraukite visam laikui.
	Besitęsiantis 1/2-ojo laipsnio toksinis poveikis	Jeigu tęsiasi 1-ojo arba 2-ojo laipsnio toksinis poveikis, kuris pacientui yra nepriimtinas, galima laikinai nutraukti gydymą iki 28 dienų.
ANS: absoliutūs neutrofilų skaičius		

ASM, SM-SKN ir PLL

Rekomenduojama pradinė Rydapt dozė yra po 100 mg du kartus per parą, vartojant per burną.

Gydymą reikia tęsti tiek laiko, kol stebima klinikinė nauda arba kol pasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis.

Dozės keitimas sergantiems ASM, SM-SKN arba PLL

Rydapt dozės koregavimo rekomendacijos ASM, SM-SKN ar PLL sergantiems pacientams pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Rydapt dozės sumažinimo, vartojimo nutraukimo laikinai ar visam laikui rekomendacijos ASM, SM-SKN ar PLL sergantiems pacientams

Kriterijai	Rydapt dozavimas
Su Rydapt vartojimu siejamas ANS $< 1,0 \times 10^9/l$ pacientams, kuriems nenustatoma PLL, arba mažesnis kaip $0,5 \times 10^9/l$ su Rydapt vartojimu siejamas ANS pacientams, kuriems pradinė ANS reikšmė buvo $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Laikina nutraukti Rydapt vartojimą, kol ANS taps $\geq 1,0 \times 10^9/l$, tuomet atnaujinti gydymą skiriant po 50 mg du kartus per parą ir, jeigu vaistinis preparatas gerai toleruojamas, dozę didinti iki po 100 mg du kartus per parą. Visam laikui nutraukti gydymą Rydapt, jeigu sumažėjęs ANS išlieka ilgiau kaip 21 dieną ir įtariama, jog tai susiję su Rydapt vartojimu.
Su Rydapt vartojimu siejamas mažesnis kaip $50 \times 10^9/l$ trombocitų skaičius pacientams, kuriems nenustatoma PLL, arba mažesnis kaip $25 \times 10^9/l$ su Rydapt vartojimu siejamas trombocitų skaičius pacientams, kuriems pradinis trombocitų skaičius buvo $25-75 \times 10^9/l$	Laikina nutraukti Rydapt vartojimą, kol trombocitų skaičius taps lygus $50 \times 10^9/l$ arba didesnis, tuomet atnaujinti gydymą Rydapt skiriant po 50 mg du kartus per parą ir, jeigu vaistinis preparatas gerai toleruojamas, dozę didinti iki po 100 mg du kartus per parą. Visam laikui nutraukti gydymą Rydapt, jeigu sumažėjęs trombocitų skaičius išlieka ilgiau kaip 21 dieną ir įtariama, jog tai susiję su Rydapt vartojimu.
Su Rydapt vartojimu siejama mažesnė kaip 8 g/dl hemoglobino koncentracija pacientams, kuriems nenustatoma PLL, arba gyvybei pavojų lemianti su Rydapt vartojimu siejama anemija pacientams, kuriems pradinė hemoglobino koncentracijos reikšmė buvo 8-10 g/dl	Laikina nutraukti Rydapt vartojimą, kol hemoglobino koncentracija taps lygi 8 g/dl arba didesnė, tuomet atnaujinti gydymą Rydapt skiriant po 50 mg du kartus per parą ir, jeigu vaistinis preparatas gerai toleruojamas, dozę didinti iki po 100 mg du kartus per parą. Visam laikui nutraukti gydymą Rydapt, jeigu sumažėjusi hemoglobino koncentracija išlieka ilgiau kaip 21 dieną ir įtariama, jog tai susiję su Rydapt vartojimu.
3/4-ojo laipsnių pykinimas ir (arba) vėmimas, nepaisant skiriamo optimalaus antiemetinio gydymo	Laikina nutraukti Rydapt vartojimą 3 dienoms (neskirti 6 dozių), tuomet atnaujinti gydymą skiriant po 50 mg du kartus per parą ir, jeigu vaistinis preparatas gerai toleruojamas, dozę laipsniškai didinti iki po 100 mg du kartus per parą.
Kitoks 3/4-ojo laipsnių nehematologinis toksinis poveikis	Laikina nutraukti Rydapt vartojimą, kol reiškinys palengvės iki ≤ 2 -ojo laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą Rydapt skiriant po 50 mg du kartus per parą ir, jeigu vaistinis preparatas gerai toleruojamas, dozę didinti iki po 100 mg du kartus per parą. Visam laikui nutraukti gydymą Rydapt, jeigu per 21 dieną toksinis poveikis nepasikeičia iki ≤ 2 -ojo laipsnio arba sunkus toksinis poveikis pasikartoja skiriant mažesnę Rydapt dozę.
ANS: absoliutūs neutrofilų skaičius JAV Nacionalinio vėžio instituto Nepageidaujamų reiškinių bendrųjų terminologijos kriterijų (angl. <i>NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> , CTCAE) sunkumo laipsniai: 1-ojo laipsnio – nesunkūs simptomai; 2-ojo laipsnio – vidutinio sunkumo simptomai; 3-iojo laipsnio – sunkūs simptomai; 4-ojo laipsnio – pavojų gyvybei lemiantys simptomai.	

Praleistos dozės

Praleidus vaistinio preparato dozę, kitą dozę pacientas turi vartoti įprastu metu.

Pasireiškus vėmimui, papildomos Rydapt dozės pacientui vartoti negalima, o kitą dozę jis turėtų vartoti įprastu metu.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

Vyresniems kaip 65 metų pacientams dozavimo koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). ≥ 60 metų amžiaus pacientams Rydapt reikia vartoti tik tais atvejais, kai pacientams galima skirti intensyvią indukcinę chemoterapiją, jie yra pakankamai geros fizinės būklės ir neserga reikšmingomis gretutinėmis ligomis.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Klinikinės vaistinio preparato vartojimo patirties pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, yra nedaug, o duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga, neturima (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh A* ar *B* klasės), dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Midostaurino ir jo veikliojo metabolito CGP62221 ekspozicija iš esmės yra mažesnė pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nei pacientams, kurių kepenų funkcija normali (žr. 5.2 skyrių). Tačiau pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų apie veiksmingumą nepakanka, kad galima būtų koreguoti vaistinio preparato dozę.

Ūminė promielocitinė leukemija

Rydapt poveikis pacientams, kuriems nustatyta ūminė promielocitinė leukemija, neištirtas, todėl šiems pacientams vaistinio preparato skirti nerekomenduojama.

Vaikų populiacija

Rydapt negalima vartoti derinyje su intensyviomis kombinuotomis chemoterapijos schemomis, įskaitant antraciklinų, fludarabino ir citarabino vaikams, sergantiems ŪML, nes yra ilgalaikio hematologinio atsistatymo tikimybė (pvz., užsitęsusi sunki neutropenija ir trombocitopenija) (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Vartojimo metodas

Rydapt skirtas vartoti per burną.

Kapsules reikia nuryti nepažeistas užgeriant stikline vandens. Siekiant užtikrinti tinkamą dozavimą ir išvengti nemalonaus kapsulių turinio skonio, jų negalima atidaryti, smulkinti ar kramtyti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais, pvz., rifampicinu, jonažolės (*Hypericum perforatum*) vaistiniais preparatais, karbamazepinu, enzalutamidu, fenitoinu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Neutropenija ir infekcijos

Neutropenijos atvejų pacientams nustatyta, kai jie Rydapt vartojo monoterapijai arba kartu su chemoterapija (žr. 4.8 skyrių). Sunkios neutropenijos ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) atvejai paprastai buvo grįžtami laikinai nutraukus Rydapt vartojimą, kol neutrofilų skaičius atsistatys, arba visam laikui

nutraukus vaistinio preparato vartojimą ASM, SM-SKN ir PLL tyrimų metu. Reikia reguliariai tirti baltųjų kraujo ląstelių skaičių, ypač gydymo pradžioje.

Pacientams, kuriems išsivysto nepaaiškinama sunki neutropenija, gydymą Rydapt reikia laikinai nutraukti, kol $ANS \geq 1,0 \times 10^9/l$, kaip rekomenduojama 1 ir 2 lentelėse. Rydapt vartojimą reikia visam laikui nutraukti, jeigu pacientams neutropenija išsivysto pakartotinai arba pasireiškia ilgalaikė sunki neutropenija ir įtariama, jog ji susijusi su gydymu Rydapt (žr. 4.2 skyrių).

Bet kuri aktyvios eigos sunki infekcija turi būti gerai kontroliuojama prieš pradedant skirti Rydapt monoterapiją. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimų infekcijos, įskaitant bet kurią su medicinos prietaisu susijusią infekciją, požymių ir simptomų pasireiškimo, o diagnozavus infekciją, būtina nedelsiant paskirti tinkamą gydymą ir prireikus visam laikui nutraukti Rydapt vartojimą.

Širdies veiklos sutrikimas

I klinikinius tyrimus nebuvo įtraukiami pacientai, kuriems buvo simptomų sukėlęs stazinis širdies nepakankamumas. ASM, SM-SKN ar PLL sirgusių pacientų tyrimų metu pasireiškė sutrikusios širdies veiklos, pavyzdžiui, stazinio širdies nepakankamumo (stazinio ŠN) (įskaitant kelis mirtį lėmusius atvejus) ir laikinai sumažėjusios kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijos (KSIF), atvejų. Atsitiktinių imčių ŪML sirgusių pacientų tyrimo metu stazinio ŠN pasireiškimo skirtumų tarp pacientų, kuriems buvo skirta Rydapt + chemoterapija arba placebo + chemoterapija, grupių nepastebėta. Rizikos grupių pacientams Rydapt reikia skirti atsargiai, o šių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti vertinant KSIF, kai tai kliniškai reikalinga (prieš paskiriant vaistinį preparatą ir reguliariai gydymo metu).

Midostaurino vartojusiems pacientams nustatyta dažnesnių QTc intervalo pailgėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių), tačiau mechaninio šio pastebėjimo paaiškinimo neturima. Reikia laikytis atsargumo priemonių vaistinio preparato skiriant pacientams, kuriems yra padidėjusi QTc intervalo pailgėjimo rizika (pvz., dėl kartu vartojamų vaistinių preparatų ir (arba) sutrikusios elektrolitų pusiausvyros). Jeigu Rydapt vartojamas kartu su kitais QT intervalą galinčiais pailginti vaistiniais preparatais, reikia apsvarstyti EKG registravimo ir QT intervalo vertinimo poreikį.

Toksinis poveikis plaučiams

Pacientams, kuriems buvo skirta Rydapt monoterapija arba šio vaistinio preparato derinys su chemoterapija, pasireiškė intersticinės plaučių ligos (IPL) ir pneumonito atvejų, kurie kai kada lėmė mirtį. Pacientų būklę reikia stebėti dėl galimo IPL ar pneumonitą rodančių plaučių sutrikimų simptomų pasireiškimo, ir pacientams, kuriems pasireiškia ≥ 3 -iojo sunkumo laipsnio (pagal NCI CTCAE klasifikaciją) IPL ar pneumonitą rodančių plaučių sutrikimų simptomų be infekcinės etiologijos, gydymą Rydapt reikia visam laikui nutraukti.

Toksinis poveikis embrionui ar vaisiui ir žindymo laikotarpiu

Nėščias moteris reikia informuoti apie galimą vaistinio preparato keliamą riziką vaisiui; o pastoti galinčioms moterims reikia patarti per 7 dienų laikotarpį prieš pradedant gydymą Rydapt atlikti nėštumo testą ir naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymosi Rydapt metu ir dar bent 4 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo pabaigos.

Kadangi vartojamas Rydapt gali sukelti sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams, moterims reikia nežindyti kūdikio gydymosi Rydapt metu ir dar bent 4 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo pabaigos (žr. 4.6 skyrių).

Vaikų populiacija

Rydapt negalima vartoti derinyje su intensyviomis kombinuotomis chemoterapijos schemomis, įskaitant antraciklinų, fludarabino ir citarabino vaikams, sergantiems ŪML, nes yra ilgalaikio hematologinio atsistatymo tikimybė (pvz., užsitęsusi sunki neutropenija ir trombocitopenija) (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas

Reikia laikytis atsargumo priemonių, kai svarstoma midostaurino skirti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba galutinės stadijos inkstų liga, ir tokių pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo toksinio poveikio pasireiškimo (žr. 5.2 skyrių).

Vaistinių preparatų sąveika

Būtina laikytis atsargumo priemonių, kai kartu su midostaurinu paskiriama vaistinių preparatų, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, pavyzdžiui toliau išvardytų (tačiau neapsiribojant tik šiais): priešgrybelinių vaistinių preparatų (pvz., ketokonazolo), kai kurių priešvirusinių vaistinių preparatų (pvz., ritonaviro), makrolidų grupės antibiotikų (pvz., klaritromicino) ir nefazodono, kadangi jų vartojant kartu gali padidėti midostaurino koncentracija plazmoje, ypač tuomet, kai midostaurino vartojimo metu pradedamas arba atnaujinamas gydymas šiais vaistiniais preparatais (žr. 4.5 skyrių). Reikia apsvarstyti alternatyvaus gydymo vaistiniais preparatais, kurie stipriai neslopina CYP3A4 aktyvumo, galimybę. Tais atvejais, kai tinkamų gydymo alternatyvų nėra, pacientų būklę reikia atidžiai stebėti dėl galimo toksinio su midostaurinu susijusio poveikio pasireiškimo.

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

Kiekvienoje šio vaistinio preparato 200 mg dozėje (maksimali dienos dozė) yra 666 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 14 tūrio % bevandenio etanolio. Toks 200 mg dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 17 ml alaus ar 7 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio. Alkoholis gali būti kenksmingas pacientams, kuriems yra su alkoholio vartojimu susijusių problemų, sergantiesiems epilepsija ar kepenų sutrikimais, taip pat nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Midostaurinas ekstensyviai metabolizuojamas kepenyse daugiausia dalyvaujant CYP3A4 fermentams, kuriuos gali arba indukuoti, arba slopinti daugelis kartu vartojamų vaistinių preparatų.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Rydapt veikimui

Vaistiniai preparatai ar medžiagos, kurios įtakoja CYP3A4 aktyvumą, gali pakeisti midostaurino koncentraciją plazmoje ir dėl to turėti įtakos Rydapt saugumui ir (arba) veiksmingumui.

Stiprūs CYP3A4 induktoriai

Draudžiama Rydapt vartoti kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais (pvz., karbamazepinu, rifampicinu, enzalutamidu, fenitoinu, jonažolės [*Hypericum perforatum*] vaistiniais preparatais) (žr. 4.3 skyrių). Stiprūs CYP3A4 induktoriai sumažina midostaurino ir jo veikliųjų metabolitų (CGP52421 ir CGP62221) ekspoziciją. Tyrimo metu sveikiems savanoriams asmenims skiriant stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino (po 600 mg kasdien) ir nusistovėjus šio vaistinio preparato pusiausvyrinei apykaitai bei tuomet kartu paskyrus vienkartinę 50 mg midostaurino dozę, pastarojo vaistinio preparato C_{max} rodiklis sumažėjo vidutiniškai 73 %, o AUC_{inf} rodiklis sumažėjo vidutiniškai 96 %. Poveikis CGP62221 metabolito ekspozicijai buvo panašus. CGP52421 metabolito vidutinė AUC_{last} rodiklio reikšmė sumažėjo 60 %.

Stiprūs CYP3A4 inhibitoriai

Skiriant stiprių CYP3A4 inhibitorių, gali padidėti midostaurino koncentracija kraujyje. Tyrimo, kuriame dalyvavo 36 sveiki savanoriai asmenys, metu skiriant stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo ir susidarius jo pusiausvyrinei apykaitai bei kartu paskyrus vienkartinę 50 mg midostaurino dozę, reikšmingai padidėjo midostaurino ekspozicija (1,8 karto padidėjo C_{max} ir 10 kartų

padidėjo AUC_{inf} rodikliai) bei 3,5 karto padidėjo CGP62221 metabolito AUC_{inf} rodiklis, tuo tarpu veikliųjų metabolitų (CGP62221 ir CGP52421) C_{max} rodikliai sumažėjo perpus (žr. 5.2 skyrių). Nusistovėjus pusiausvyrinei midostaurino apykaitai (skiriant po 50 mg dozę du kartus per parą 21 dieną) ir kartu paskyrus stipraus CYP3A4 inhibitoriaus itrakonazolo buvo nustatyta, kad daliai pacientų ($N = 7$) pusiausvyrinės apykaitos midostaurino ekspozicija (C_{min}) padidėjo 2,09 karto. CGP52421 metabolito C_{min} rodiklis padidėjo 1,3 karto, tuo tarpu reikšmingų CGP62221 metabolito ekspozicijos pokyčių nepastebėta (žr. 4.4 skyrių).

Rydapt poveikis kitiems vaistiniams preparatams

CYP fermentų substratai

Sveikiems asmenims, skiriant vienkartinę bupropiono (CYP2B6 substrato) dozę kartu su kartotinėmis midostaurino dozėmis (50 mg du kartus per parą), esant pusiausvyrinei apykaitai, bupropiono AUC_{inf} ir AUC_{last} rodikliai sumažėjo atitinkamai 48 % ir 49 % bei C_{max} rodiklis 55 %, lyginant su vartojusiais tik bupropiono. Tai rodo, kad midostaurinas yra silpnas CYP2B6 induktorius. Vaistinius preparatus, kuriems būdingas siauras terapinis poveikis ir kurie yra CYP2B6 substratai (pvz., bupropionas arba efavirenzas), kartu su midostaurinu reikia skirti atsargiai, taip pat gali reikėti koreguoti šių vaistinių preparatų dozes, norint išlaikyti optimalią jų ekspoziciją.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, midostaurinas ir jo aktyvūs metabolitai CGP52421 ir CGP62221 yra CYP1A2 ir CYP2E1 inhibitoriai ir CYP1A2 induktoriai. Todėl siauro terapinio poveikio vaistinių preparatų, kurie yra CYP1A2 (pvz., tizanidino) ir CYP2E1 (pvz., chlorzoksazono) substratai, kartu su midostaurinu reikia skirti atsargiai, taip pat gali reikėti koreguoti šių vaistinių preparatų dozes, norint išlaikyti optimalią jų ekspoziciją.

Nešiklių substratai

Sveikiems asmenims, skiriant vienkartinę rozuvastatino (BCRP substrato) dozę ir kartu paskyrus vienkartinę midostaurino dozę (100 mg), rozuvastatino AUC_{inf} ir AUC_{last} rodikliai padidėjo atitinkamai 37 % ir 48 %; C_{max} rodiklis padidėjo beveik dvigubai (2,01 karto), lyginant su rozuvastatino monoterapija. Tai rodo, kad midostaurinas silpnai slopina BCRP substratus. Siauro terapinio poveikio vaistinių preparatų, kurie yra BCRP nešiklių substratai (pvz., rozuvastatinas arba atorvastatinas), kartu su midostaurinu reikia skirti atsargiai, taip pat gali reikėti koreguoti šių vaistinių preparatų dozes, norint išlaikyti optimalią jų ekspoziciją.

Hormoniniai kontraceptikai

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės vaistinių preparatų sąveikos tarp kartotinių midostaurino dozių (50 mg du kartus per parą), esant pastoviai koncentracijai, ir geriamųjų kontraceptikų, kurių sudėtyje yra etinilestradiolio ir levonorgestrelio, sveikų moterų organizme nenustatyta. Todėl nesitikima, kad midostaurino vartojimas kartu su kontraceptikais gali sumažinti šio derinio veiksmingumą.

Sąveika su maistu

Sveikiems savanoriams asmenims midostaurino absorbcijos apimtis (AUC) padidėjo vidutiniškai 22 %, kai Rydapt buvo vartojama kartu su įprastu maistu, ir vidutiniškai 59 %, kai vaistinio preparato buvo vartojama su riebiu maistu. Didžiausioji midostaurino koncentracija (C_{max}) sumažėjo 20 %, kai vaistinio preparato buvo vartojama kartu su įprastu maistu, ir 27 % – kai buvo vartojama su riebiu maistu, lyginant su rodikliais, nustatomais vaistinio preparato vartojus nevalgius (žr. 5.2 skyrių).

Rydapt rekomenduojama vartoti valgio metu.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterims

Vaisingo amžiaus moteris reikia informuoti apie tai, kad su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, jog midostaurinas yra žalingas besivystančiam vaisiui. Lytiškai aktyvioms ir pastoti galinčioms

moterims reikia nurodyti atlikti nėštumo testą per 7 dienas prieš pradėdant vartoti Rydapt ir naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones (tai metodai, kuriuos naudojant pastojimo dažnis yra mažesnis kaip 1 %) gydymosi Rydapt metu ir dar bent 4 mėnesius po Rydapt vartojimo pabaigos.

Nėštumas

Nėštumo metu vartojamas midostaurinas gali sukelti žalingą poveikį vaisiui. Pakankamų ir gerai kontroliuojamų klinikinių tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Su žiurkėmis ir triušiais atliktų poveikio reprodukcijai tyrimų duomenys parodė, kad midostaurinas sukelia toksinį poveikį vaisiams (žr. 5.3 skyrių). Rydapt nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ar vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Nėščioms moterims reikia nurodyti galimą vaistinio preparato vartojimo keliamą riziką vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar midostaurinas arba jo veiklieji metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Turimi su gyvūnais atliktų tyrimų duomenys rodo, kad midostaurinas ir jo veiklieji metabolitai išsiskiria į žindančių žiurkių patelių pieną. Negalima žindyti gydymosi Rydapt metu ir dar bent 4 mėnesius po vaistinio preparato vartojimo pabaigos.

Vaisingumas

Duomenų apie Rydapt poveikį žmonių vaisingumui nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad midostaurinas sutrikdė vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Rydapt gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Rydapt vartojusiems pacientams nustatyta galvos svaigimo ir svaigulio pasireiškimo atvejų, todėl į šiuos reiškinius reikia atsižvelgti svarstant paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

ŪML

Rydapt (skiriant po 50 mg du kartus per parą) saugumas pacientams, kuriems yra naujai diagnozuota ŪML su FLT3 mutacija, buvo ištirtas atlikus III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą, kuriame dalyvavo 717 pacientų. Bendrosios vaistinio preparato ekspozicijos trukmės mediana buvo 42 dienos (svyravo nuo 2 dienų iki 576 dienų) pacientams, kuriems buvo paskirtas Rydapt su įprastine chemoterapija, lyginant su 34 dienomis (svyravo nuo 1 dienos iki 465 dienų) pacientams placebo ir įprastinės chemoterapijos grupėje. 205 pacientams (120 pacientų Rydapt vartojusiųjų grupėje ir 85 pacientams placebo grupėje), kurie perėjo į palaikomojo gydymo fazę, vaistinio preparato ekspozicijos trukmės palaikomojo gydymo laikotarpiu mediana abiejose tiriamosiose grupėse buvo 11 mėnesių (svyravo nuo 16 dienų iki 520 dienų Rydapt vartojusiųjų grupėje ir nuo 22 dienų iki 381 dienos placebo grupėje).

Dažniausios sukeltos nepageidaujamos reakcijos (NR) Rydapt vartojusiųjų grupėje buvo febrili neutropenija (83,4 %), pykinimas (83,4 %), eksfoliacinis dermatitas (61,6 %), vėmimas (60,7 %), galvos skausmas (45,9 %), petechijos (35,8 %) ir karščiavimas (34,5 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnio NR buvo febrili neutropenija (83,5 %), limfopenija (20,0 %), su medicinos prietaisu susijusi infekcija (15,7 %), eksfoliacinis dermatitas (13,6 %), hiperglikemija (7,0 %) ir pykinimas (5,8 %). Dažniausiai nustatyti laboratorinių tyrimų pokyčiai buvo hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (97,3 %), ANS sumažėjimas (86,7 %), ALT aktyvumo padidėjimas (84,2 %), AST aktyvumo padidėjimas (73,9 %) ir hipokalemija (61,7 %). Dažniausi 3/4-ojo laipsnių laboratorinių tyrimų pokyčiai buvo ANS sumažėjimas (85,8 %), hemoglobino koncentracijos sumažėjimas (78,5 %), ALT aktyvumo padidėjimas (19,4 %) ir hipokalemija (13,9 %).

Sunkių NR pasireiškė panašiu dažniu tiek Rydapt vartojusiųjų grupėje, tiek ir placebo grupėje. Dažniausiai pasireiškusi sunki NR abejose tiriamosiose grupėse buvo febrili neutropenija (16 %).

Dėl pasireiškusių bet kurios nepageidaujamos reakcijos tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prirėikė nutraukti 3,1 % pacientų Rydapt vartojusiųjų grupėje, lyginant su 1,3 % placebo grupės pacientų. Dažniausiai pasireiškusi 3/4-ojo laipsnio nepageidaujama reakcija, dėl kurios prirėikė nutraukti vaistinio preparato vartojimą, Rydapt vartojusiųjų grupėje buvo eksfoliacinis dermatitas (1,2 %).

Saugumo savybių pobūdis palaikomojo gydymo fazės metu

Nors 3 lentelėje pateikiamas viso klinikinio tyrimo laikotarpiu pasireiškusių NR dažnis, tačiau atskirai išanalizavus palaikomojo gydymo fazės (kai buvo skiriamas vien Rydapt arba placebo) duomenis, buvo nustatyti pasireiškusių NR pobūdžio ir sunkumo skirtumai. Bendrasis pasireiškusių NR dažnis palaikomojo gydymo fazės metu paprastai buvo mažesnis nei indukcinio ir konsoliduojančiojo gydymo fazių metu. Tačiau palaikomojo gydymo fazės metu NR pasireiškimo dažnis buvo didesnis Rydapt vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe. NR, kurių dažniau pasireiškė midostaurino vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo grupe, palaikomojo gydymo metu buvo šios: pykinimas (46,4 %, lyginant su 17,9 %), hiperglikemija (20,2 %, lyginant su 12,5 %), vėmimas (19 %, lyginant su 5,4 %) bei QT intervalo pailgėjimas (11,9 %, lyginant su 5,4 %).

Daugelis nustatytų kraujodaros sistemos sutrikimų pasireiškė indukcinės ir konsoliduojančiosios chemoterapijos fazių metu, kai pacientams kartu su chemoterapija buvo skiriama Rydapt arba placebo. Dažniausiai pasireiškę 3/4-ojo laipsnio kraujodaros sistemos sutrikimai, nustatyti Rydapt vartojusiems pacientams palaikomojo gydymo fazės metu, buvo sumažėjęs ANS (20,8 % lyginant su 18,8 %) ir leukopenija (7,5 % lyginant su 5,9 %).

Dėl palaikomojo gydymo fazės metu pasireiškusių NR tiriamojo vaistinio preparato vartojimą prirėikė nutraukti 1,2 % pacientų Rydapt vartojusiųjų grupėje, o placebo grupėje to neprirėikė nė vienas pacientui.

ASM, SM-SKN ir PLL

Rydapt (skiriant vieną vaistinį preparatą po 100 mg du kartus per parą) saugumas ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiems pacientams buvo ištirtas atlikus du vienos šakos, atviruosius, daugiacentrius tyrimus, kuriuose dalyvavo 142 pacientai. Rydapt ekspozicijos trukmės mediana buvo 11,4 mėnesio (svyravo nuo 0 iki 81 mėnesio).

Dažniausios NR buvo pykinimas (82 %), vėmimas (68 %), viduriavimas (51 %), periferinė edema (35 %) ir nuovargis (31 %). Dažniausios 3/4-ojo laipsnio NR buvo nuovargis (8,5 %), sepsis (7,7 %), pneumonija (7 %), febrili neutropenija (7 %) ir viduriavimas (6,3 %). Dažniausiai nustatyti kiti nei kraujodaros sutrikimus rodantys laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai buvo hiperglikemija (93,7 %), padidėjęs bendrojo bilirubino kiekis (40,1 %), padidėjęs lipazės aktyvumas (39,4 %), padidėjęs aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas (33,8 %) ir padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas (33,1 %), tuo tarpu dažniausiai nustatytas kraujodaros sutrikimus rodantis laboratorinių tyrimų rodiklių pokytis buvo sumažėjęs absoliutusias limfocitų skaičius (73,2 %) ir sumažėjęs ANS (58,5 %). Dažniausiai nustatyti 3/4-ojo laipsnio laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai buvo sumažėjęs absoliutusias limfocitų skaičius (45,8 %), sumažėjęs ANS (26,8 %), hiperglikemija (19 %) ir padidėjęs lipazės aktyvumas (17,6 %).

Dėl pasireiškusių NR vaistinio preparato dozę koreguoti (arba laikinai ar visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą) prirėikė 31 % pacientų. Dažniausiai pasireiškusių NR, dėl kurių prirėikė koreguoti vaistinio preparato dozavimą (kurių pasireiškimo dažnis ≥ 5 %), buvo pykinimas ir vėmimas.

NR, dėl kurių prirėikė visam laikui nutraukti vaistinio preparato vartojimą, pasireiškė 9,2 % pacientų. Dažniausios iš jų (kurių pasireiškimo dažnis ≥ 1 %) buvo febrili neutropenija, pykinimas, vėmimas ir skysčių susikaupimas pleuros ertmėje.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėse

NR išvardytos pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases. Kiekvienoje organų sistemų klasėje NR pateiktos pagal pasireiškimo dažnį, pirmiausia nurodant dažniausiai pasireiškusias reakcijas, remiantis toliau išvardytais dažnio apibūdinimais (pagal CIOMS III): labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

ŪML

3 lentelėje nurodytos III fazės klinikinio tyrimo su pacientais, kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML su FLT3 mutacija, metu bei po vaistinio preparato pateikimo į rinką pasireiškusios NR ir jų dažnio kategorija.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos ŪML sirgusiems pacientams

Nepageidaujama reakcija	Visų laipsnių	3/4-ojo laipsnių	Dažnio kategorija
	Rydapt + chemo n = 229 ¹ %	Rydapt + chemo n = 345 ¹ %	
Infekcijos ir infestacijos			
Su medicinos prietaisu susijusi infekcija	24	15,7	Labai dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	5,2	0,6	Dažnas
Neutropeninis sepsis	0,9	3,5	Nedažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Febrili neutropenija	83,4	83,5	Labai dažnas
Petechijos	35,8	1,2	Labai dažnas
Limfopenija	16,6	20	Labai dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai			
Padidėjusio jautrumo reakcijos	15,7	0,6	Labai dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Hiperurikemija	8,3	0,6	Dažnas
Psichikos sutrikimai			
Nemiga	12,2	0	Labai dažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	45,9	2,6	Labai dažnas
Sinkopė	5,2	4,6	Dažnas
Tremoras	3,9	0	Dažnas
Akių sutrikimai			
Akių vokų edema	3,1	0	Dažnas
Širdies sutrikimai			
Hipotenzija	14,4	5,5	Labai dažnas
Sinusinė tachikardija	9,6	1,2	Dažnas
Hipertenzija	7,9	2,3	Dažnas
Skysčių susikaupimas perikardo ertmėje	3,5	0,6	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Kraujavimas iš nosies	27,5	2,6	Labai dažnas
Gerklų skausmas	11,8	0,6	Labai dažnas
Intersticinė plaučių liga / pneumonitas ²	11,4	4,9	Labai dažnas
Dusulys	10,9	5,5	Labai dažnas
Skysčių susikaupimas pleuros ertmėje	5,7	0,9	Dažnas
Nazofaringitas	8,7	0	Dažnas
Ūminis respiracinio distreso sindromas	2,2	2,3	Dažnas

Virškinimo trakto sutrikimai			
Pykinimas	83,4	5,8	Labai dažnas
Vėmimas	60,7	2,9	Labai dažnas
Stomatitas	21,8	3,5	Labai dažnas
Viršutinės pilvo dalies skausmas	16,6	0	Labai dažnas
Hemorojus	15,3	1,4	Labai dažnas
Diskomforto pojūtis išeinamosios angos ir tiesiosios žarnos srityje	7	0,9	Dažnas
Diskomforto pojūtis pilve	3,5	0	Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Eksfoliacinis dermatitas	61,6	13,6	Labai dažnas
Sustiprėjęs prakaitavimas	14,4	0	Labai dažnas
Odos sausmė	7	0	Dažnas
Keratitas	6,6	0,3	Dažnas
Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė ³	-	-	Dažnis nežinomas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Nugaros skausmas	21,8	1,4	Labai dažnas
Artralgija	14	0,3	Labai dažnas
Kaulų skausmas	9,6	1,4	Dažnas
Galūnių skausmas	9,6	1,4	Dažnas
Kaklo skausmas	7,9	0,6	Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Karščiavimas	34,5	3,2	Labai dažnas
Su kateteriu susijusi trombozė	3,5	2	Dažnas
Tyrimai			
Sumažėjusi hemoglobino koncentracija*	97,3	78,5	Labai dažnas
ANS sumažėjimas*	86,7	85,8	Labai dažnas
ALT aktyvumo padidėjimas*	84,2	19,4	Labai dažnas
AST aktyvumo padidėjimas*	73,9	6,4	Labai dažnas
Hipokalemija*	61,7	13,9	Labai dažnas
Hiperglikemija	20,1	7	Labai dažnas
Hipernatremija*	20	1,2	Labai dažnas
Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje ³	19,7	5,8	Labai dažnas
Pailgėjęs aktyvuotojo dalinio tromboplastino laikas	12,7	2,6	Labai dažnas
Hiperkalcemija*	6,7	0,6	Dažnas
Padidėjęs kūno svoris	6,6	0,6	Dažnas
¹ Šiaurės Amerikos tyrimo centruose visų sunkumo laipsnių atvejai buvo įvertinti analizuojant 13 iš anksto pasirinktų nepageidaujamų reiškinių. Visiems kitiems nepageidaujamiems reiškiniams buvo renkami duomenys tik apie 3-iojo ir 4-ojo laipsnių atvejus. Todėl visų sunkumo laipsnių NR duomenys apibendrinti tik tiems pacientams, kurie dalyvavo tyrime ne Šiaurės Amerikos tyrimo centruose, o 3-iojo ir 4-ojo laipsnių reiškinių duomenys apibendrinti visų tyrimo centrų pacientams.			
² Ši NR įtraukta po to, kai buvo nustatyta po vaistinio preparato pateikimo į rinką. Intersticinės plaučių ligos atvejai buvo nustatyti po Rydapt pateikimo į rinką gavus spontaninių pranešimų ir remiantis literatūros šaltiniuose aprašytais atvejais. III fazės klinikinio tyrimo metu nebuvo nustatyta nė vieno intersticinės plaučių ligos atvejo.			
³ Šios NR įtrauktos po vaistinio preparato pateikimo į rinką.			
* Dažnis apskaičiuotas remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis.			

ASM, SM-SKN ir PLL

4 lentelėje pateikiamos pasireiškusios NR ir jų dažnio kategorija, remiantis apibendrintais duomenimis iš dviejų klinikinių tyrimų su ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiais pacientais.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiems pacientams

Nepageidaujama reakcija	Rydapt (po 100 mg du kartus per parą) N = 142		Dažnio kategorija
	Visų laipsnių %	3-/4-iojo laipsnių %	
Infekcijos ir infestacijos			
Šlapimo takų infekcija	13	2,8	Labai dažnas
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	11	1,4	Labai dažnas
Pneumonija	8,5	7,0	Dažnas
Sepsis	7,7	7,7	Dažnas
Bronchitas	5,6	0	Dažnas
Burnos ertmės <i>herpes</i> infekcija	4,9	0	Dažnas
Cistitas	4,2	0	Dažnas
Sinusitas	4,2	0,7	Dažnas
Rožė	3,5	1,4	Dažnas
<i>Herpes zoster</i> infekcija	3,5	0,7	Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Febrili neutropenija	7,7	7,0	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai			
Padidėjusio jautrumo reakcijos	2,1	0	Dažnas
Anafilaksinis šokas	0,7	0,7	Nedažnas
Nervų sistemos sutrikimai			
Galvos skausmas	26	1,4	Labai dažnas
Galvos svaigimas	13	0	Labai dažnas
Dėmesio koncentracijos sutrikimas	7	0	Dažnas
Tremoras	6,3	0	Dažnas
Ausų ir labirintų sutrikimai			
Svaigulys	4,9	0	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai			
Hipotenzija	9,2	2,1	Dažnas
Kraujosruva	6,3	0,7	Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			
Dusulys	18	5,6	Labai dažnas
Kosulys	16	0,7	Labai dažnas
Skysčių susikaupimas pleuros ertmėje	13	4,2	Labai dažnas
Kraujavimas iš nosies	12	2,8	Labai dažnas
Burnos ertmės ir gerklės skausmas	4,2	0	Dažnas
Intersticinė plaučių liga / pneumonitas ¹	2,1	0	Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai			
Pykinimas	82	5,6	Labai dažnas
Vėmimas	68	5,6	Labai dažnas
Viduriavimas	51	6,3	Labai dažnas
Vidurių užkietėjimas	29	0,7	Labai dažnas
Dispepsija	5,6	0	Dažnas
Kraujavimas iš virškinimo trakto	4,2	3,5	Dažnas

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Periferinė edema	35	3,5	Labai dažnas
Nuovargis	31	8,5	Labai dažnas
Karščiavimas	27	4,2	Labai dažnas
Astenija	4,9	0,7	Dažnas
Šaltkrėtis	4,9	0	Dažnas
Edema	4,2	0,7	Dažnas
Tyrimai			
Hiperglikemija (ne alkio)*	93,7	19,0	Labai dažnas
Sumažėjęs absoliutusias limfocitų skaičius*	73,2	45,8	Labai dažnas
Sumažėjęs ANS*	58,5	26,8	Labai dažnas
Padidėjusi bendrojo bilirubino koncentracija*	40,1	4,9	Labai dažnas
Lipazės aktyvumo padidėjimas*	39,4	17,6	Labai dažnas
AST aktyvumo padidėjimas*	33,8	2,8	Labai dažnas
ALT aktyvumo padidėjimas*	33,1	3,5	Labai dažnas
Amilazės aktyvumo padidėjimas*	20,4	7,0	Labai dažnas
Pailgėjęs QT intervalas elektrokardiogramoje ¹	10,6	0,7	Labai dažnas
Padidėjęs kūno svoris	5,6	2,8	Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			
Sumušimas	6,3	0	Dažnas
Kritimas	4,2	0,7	Dažnas
* Dažnis apskaičiuotas remiantis laboratorinių tyrimų rodmenimis.			
¹ Šios NR įtrauktos po vaistinio preparato pateikimo į rinką.			

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Virškinimo trakto sutrikimai

ŪML, ASM, SM-SKN ir PLL sergantiems pacientams nustatyta pykinimo, vėmimo ir viduriavimo atvejų. ASM, SM-SKN ir PLL sergantiesiems dėl šių atvejų pasireiškimo 26 % pacientų reikėjo koreguoti vaistinio preparato dozę ar laikinai nutraukti jo vartojimą, o 4,2 % pacientų prireikė visam laikui nutraukti gydymą. Dauguma šių reiškinių pasireiškė per pirmuosius 6 gydymo mėnesius, ir jie buvo valdomi skiriant profilaktškai veikiančių palaikomojo gydymo vaistinių preparatų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo žmonėms patirtis yra labai ribota. Buvo paskirtos vienkartinės iki 600 mg dozės ir ūminiu laikotarpiu vaistinio preparato toleravimas buvo priimtinas. Nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pilvo skausmas ir vėmimas.

Perdozavus midostaurino žinomo specifinio priešnuodžio nėra. Vaistinio preparato perdozavus būtina atidžiai stebėti pacientų būklę dėl galimų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo požymių ar simptomų pasireiškimo bei paskirti atitinkamą simptominių ir palaikomąjį gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazių inhibitoriai, ATC kodas – L01EX10

Veikimo mechanizmas

Midostaurinas slopina daugelio receptorių tirozinkinazes, įskaitant FLT3 ir KIT kinazes. Midostaurinas slopina FLT3 receptoriaus reguliuojamą signalų perdavimo mechanizmą ir sutrikdo leukeminių ląstelių, ekspresuojančių FLT3 ITD arba TKD mutavusius receptorius arba per stipriai ekspresuojančių FLT3 laukinio tipo receptorius, dalijimosi ciklą bei skatina jų apoptozę. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad midostaurinas slopina D816V mutaciją turinčius KIT receptorius, kai jo koncentracija būna tokia kaip ir pacientams pasiekama ekspozicija (vidutinė pasiekama ekspozicija yra didesnė nei IC₅₀). *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad susidarant tokioms koncentracijoms KIT laukinio tipo receptoriai slopinami žymiai mažesniu laipsniu (vidutinė pasiekama ekspozicija yra mažesnė nei IC₅₀). Midostaurinas sąveikauja su pakitusiais KIT D816V – keičia signalų perdavimą ir slopina putliųjų ląstelių augimą, išgyvenamumą ir histamino išskyrimą.

Be to, midostaurinas slopina keletą kitų receptorių tirozinkinazių, pavyzdžiui, veikiančias trombocituose esančio augimo faktoriaus receptorius (angl. *platelet-derived growth factor receptor* – *PDGFR*) ar kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorius 2 (angl. *vascular endothelial growth factor receptor 2* – *VEGFR2*), o taip pat serino/ treonino kinazių šeimos PKC fermentus (proteinkinazę C). Midostaurinas prisijungia prie katalizuojančiosios šių kinazių srities ir slopina atitinkamų mitozę skatinančių ląstelės augimo faktorių signalų perdavimo mechanizmą, tokiu būdu sutrikdydamas navikų augimą.

Midostaurinas derinyje su chemoterapijos vaistiniais preparatais (citarabinu, doksorubicinu, idarubicinu ir daunorubicinu) sukėlė sinergistinį poveikį slopinant FLT3-ITD ekspresuojančių ŪML ląstelių linijų augimą.

Farmakodinaminis poveikis

Graužikų modeliuose ir žmonių organizmuose nustatyti du svarbiausieji vaistinio preparato metabolitai, t. y., CGP62221 ir CGP52421. FLT3-ITD ekspresuojančių ląstelių linijų proliferacijos tyrimų metu nustatyta, kad CGP62221 metabolitui būdingas panašus poveikis kaip ir pirminei medžiagai, tačiau CGP52421 metabolitas buvo maždaug 10 kartų silpnesnio poveikio.

Poveikis širdies elektrofiziologijai

Specifinio poveikio QT intervalui tyrimo su 192 sveikais savanoriais asmenimis metu skiriant po 75 mg du kartus per parą vaistinio preparato dozę, kliniškai reikšmingo QT intervalo pailgėjimo dėl midostaurino ir CGP62221 metabolito poveikio nenustatyta; tačiau tyrimo trukmė nebuvo pakankamai ilga, kad būtų galima įvertinti ilgai veikiančio metabolito CGP52421 poveikį QTc intervalo pailgėjimui. Todėl QTcF intervalo pokytis nuo pradinių reikšmių ir jo priklausomybė nuo midostaurino bei abiejų metabolitų koncentracijų buvo toliau tiriami atliekant II fazės tyrimą, kuriame dalyvavo 116 ASM, SM-SKN ar PLL sirgusių pacientų. Skiriant po 100 mg du kartus per parą dozę ir pasiekus vidutines didžiausias C_{min} koncentracijas, nenustatyta nei midostaurino ar CGP62221, nei CGP52421 poveikio, galinčio sukelti kliniškai reikšmingą QTcF intervalo pailgėjimą, kadangi susidarant tokioms koncentracijoms apskaičiuotojo pokyčio viršutinės ribos buvo mažesnės nei 10 ms (atitinkamai, 5,8 ms, 2,4 ms ir 4,0 ms). 25,4 % ASM, SM-SKN ar PLL sergančios populiacijos pacientų nustatyta bent viena EKG, kurioje QTcF intervalas buvo ilgesnis kaip 450 ms, o 4,7 % pacientų – ilgesnis kaip 480 ms.

ŪML

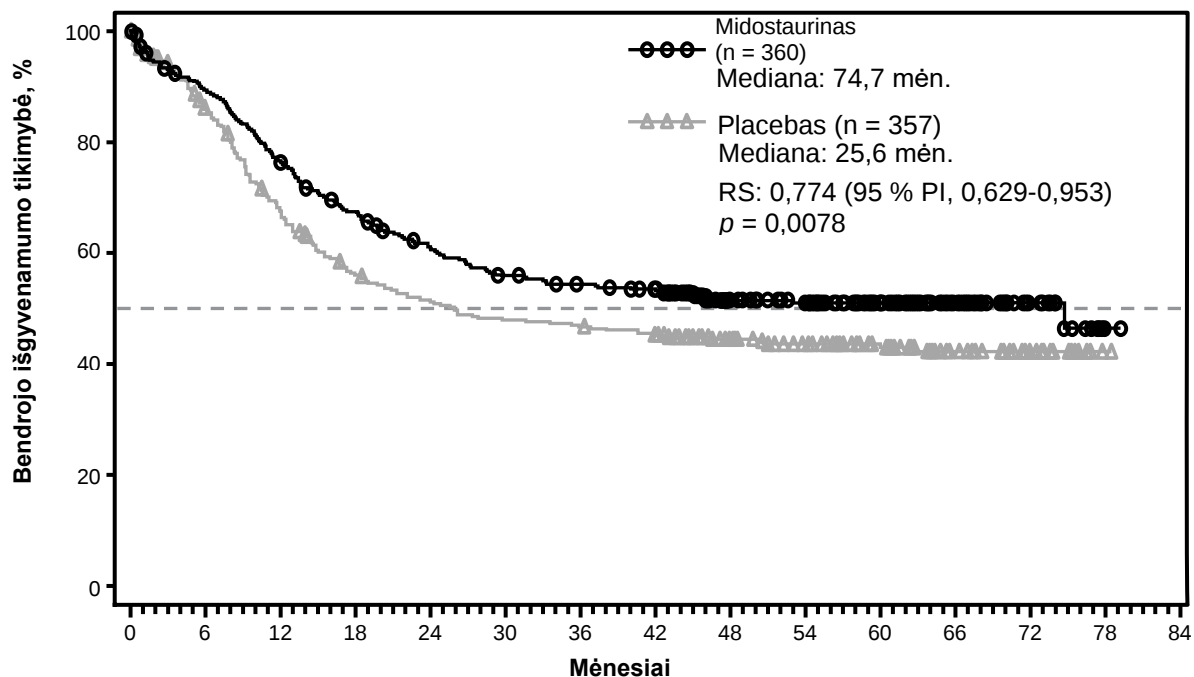
Midostaurino veiksmingumas ir saugumas skiriant kartu su įprastine chemoterapija bei poveikį lyginant su placebo ir įprastinės chemoterapijos deriniu, o vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vienu vaistiniu preparatu, buvo ištirti 717 pacientų (nuo 18 iki 60 metų amžiaus) atlikus atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, III fazės klinikinį tyrimą. Pacientai, kuriems buvo naujai diagnozuota ŪML su FLT3 mutacija, nustatyta atlikus klinikiniam tyrimui pasirinktą testą, atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į grupes ir jiems paskirta arba midostaurino po 50 mg du kartus per parą ($n = 360$), arba placebo ($n = 357$) paeiliui kartu su įprastine indukcinė chemoterapija daunorubicinu (po 60 mg/m² per parą 1-3-iąją dienomis) / citarabinu (po 200 mg/m² per parą 1-7-ąją dienomis) ir konsoliduojančiąja chemoterapija didelėmis citarabino dozėmis (po 3 g/m² kas 12 valandų 1-ąją, 3-iąją, 5-ąją dienomis), vėliau skiriant tęstinį iki 12 papildomų ciklų trukmės palaikomąjį gydymą midostaurinu arba placebo pagal anksčiau paskirtas tiriamąsias grupes (kiekvienas ciklas truko 28 dienas). Nors į tyrimą buvo įtraukiami pacientai su įvairiais su ŪML susijusiais citogenetiniais pokyčiais, tačiau į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems nustatyta ūminė promielocitinė leukemija (M3) arba gydymo sukelta ŪML. Pacientai buvo stratifikuoti pagal FLT3 mutacijos pobūdį: TKD, ITD su alelių santykiu $< 0,7$ ir ITD su alelių santykiu $\geq 0,7$.

Abiejų tiriamųjų grupių pacientų savybės buvo panašios pagal pradinius demografinius duomenis ir ligos ypatybes. Pacientų amžiaus mediana buvo 47 metai (svyravo nuo 18 metų iki 60 metų), daugeliui pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta 0 arba 1 balu (88,3 %), ir daugumai pacientui buvo naujai diagnozuota ŪML (95 %). Iš tų pacientų, kuriems buvo žinoma informacija apie jų rasę, 88,1 % buvo baltodžiai. Daugeliui pacientų (77,4 %) nustatytos FLT3-ITD mutacijos, daugumai iš jų (47,6 %) buvo nustatytas nedidelis alelių santykis ($< 0,7$), o 22,6 % pacientų nustatytos FLT3-TKD mutacijos. Keturiasdešimt aštuoni procentai pacientų midostaurino vartojusiųjų grupėje ir 41 % pacientų placebo grupėje buvo vyriškosios lyties.

Pacientams, kuriems vėliau buvo atlikta kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (KLT), tiriamųjų vaistinių preparatų skyrimas buvo nutrauktas prieš paskiriant paruošiamąjį gydymą iki KLT. Iš viso, KLT buvo atlikta 59,4 % (214 iš 360) pacientų midostaurino ir įprastinę chemoterapiją vartojusiųjų grupėje bei 55,2 % (197 iš 357) pacientų placebo bei įprastinės chemoterapijos grupėje. Visų pacientų būklė buvo toliau stebima renkant išgyvenimo duomenis.

Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (BI), apskaičiuotas nuo randomizacijos datos iki mirties dėl bet kokios priežasties. Pirminė duomenų analizė buvo atlikta praėjus mažiausiajam maždaug 3,5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiui po paskutiniojo paciento randomizacijos. Tyrimo rezultatai rodo statistiškai reikšmingai geresnį BI rodiklį midostaurino ir įprastinę chemoterapiją vartojusiųjų grupėje, kurioje nustatyta 23 % mažesnė mirties rizika lyginant su placebo ir įprastinę chemoterapiją vartojusiųjų grupe (žr. 6 lentelę ir 1 pav.).

1 pav. Bendrojo išgyvenimo *Kaplan-Meier* kreivė, nekoregavus duomenų pagal KLT



Pacientai, kuriems yra rizika

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

Svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be įvykių (angl. *event-free survival* – EFS; EFS atvejis buvo apibrėžiamas kaip nepasiekta visiška remisija (VR) per 60 dienų nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo pradžios pagal tyrimo protokolą arba ligos atkrytis, arba mirtis dėl bet kokios priežasties). Nustatytas statistškai reikšmingai geresnis EFS rodiklis midostaurino ir įprastinę chemoterapiją vartojusiųjų grupėje, lyginant su placebo bei įprastinę chemoterapiją vartojusiųjų grupe (RS: 0,78 [95 % PI 0,66-0,93], $p = 0,0024$), o EFS rodiklio mediana buvo atitinkamai 8,2 mėnesio ir 3,0 mėnesio, žr. 5 lentelę.

5 lentelė Midostaurino veiksmingumo duomenys ŪML sirgusiems pacientams

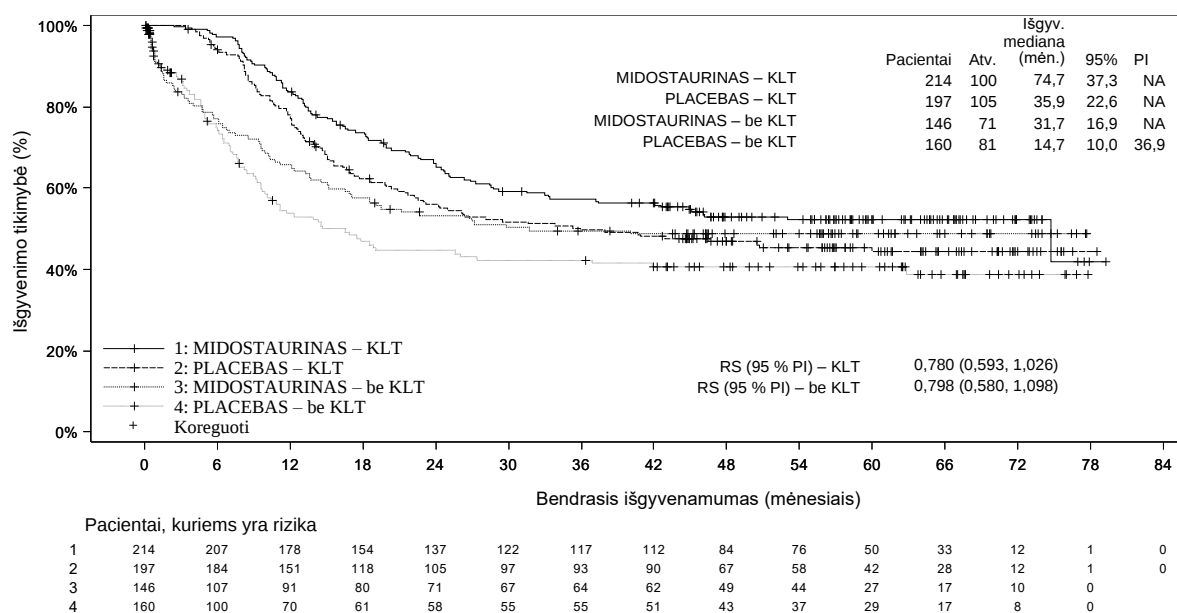
Veiksmingumo rodiklis	Midostaurinas n = 360	Placebas n = 357	RS* (95 % PI)	p vertė [‡]
Bendrasis išgyvenamumas (BI)¹				
BI mediana mėnesiais (95 % PI)	74,7 (31,5, NA)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	0,0078
Apskaičiuota vertė pagal <i>Kaplan-Meier</i> po 5 metų (95 % PI)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
Išgyvenimas be įvykių (EFS)²				
EFS mediana mėnesiais, vertinant VR per 60 dienų nuo gydymo pradžios (95 % PI)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
EFS mediana mėnesiais, vertinant VR bet kuriuo metu indukcinio gydymo laikotarpiu (95 % PI)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
Išgyvenimas be ligos požymių (angl. <i>Disease Free Survival – DFS</i>)				
DFS mediana mėnesiais (95 % PI)	26,7 (19,4, NA)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
Visiška remisija (VR)				
per 60 dienų nuo gydymo pradžios (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NA	0,073 [§]
bet kuriuo metu indukcinio gydymo laikotarpiu (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NA	0,027 [§]
Kumuliacinis atkryčių dažnis (KAD)				
Mediana (95 % PI)	NA (25,7, NA)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023
¹ pagrindinė vertinamoji baigtis; ² svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis; NA – neapskaičiuotas. * Rizikos santykis (RS) apskaičiuotas naudojant <i>Cox</i> regresijos modelį stratifikuojant pagal randomizacijos metu nustatytą FLT3 mutacijos faktorių. [‡] 1-kryptė p vertė apskaičiuota naudojant logaritminį <i>log-rank</i> testą stratifikuojant pagal randomizacijos metu nustatytą FLT3 mutacijos faktorių. [§] Nereikšmingas.				

Nustatyta midostaurino poveikiui palanki tendencija, analizuojant visiškos remisijos (VR) dažnį 60-ąją dieną (58,9 % dažnis midostaurino vartojusiųjų grupėje, lyginant su 53,5 % dažniu placebo grupėje; p = 0,073), ir ši tendencija taip pat buvo nustatoma analizuojant visus VR duomenis indukcinio gydymo laikotarpiu (65,0 % lyginant su 58,0 %, p = 0,027). Be to, tiems pacientams, kuriems buvo pasiekta visiška remisija indukcinio gydymo laikotarpiu, kumuliacinis atkryčių dažnis po 12 mėnesių buvo 26 % midostaurino vartojusiųjų grupėje, lyginant su 41 % dažniu placebo grupėje.

Tiek BI, tiek EFS duomenų jautrumo analizės, atliktos duomenis koregavus KLT metu, taip pat pagrindė klinikinę midostaurino ir įprastinės chemoterapijos vartojimo naudą, lyginant su placebo poveikiu.

BI duomenų pagal KLT atlikimo pogrupius analizės rezultatai pateikti 2 pav. Analizuojant EFS rodiklius ir vertinant visišką remisiją per 60 dienų nuo tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimo pradžios nustatyta, kad pacientams, kuriems buvo atlikta KLT, RS buvo 0,602 (95 % PI: 0,372, 0,974), o pacientams, kuriems nebuvo atlikta KLT, RS buvo 0,827 (95 % PI: 0,689, 0,993) midostaurino naudai.

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė pagal KLT pogrūpius ŪML sergantiems pacientams



Atlikus pacientų pogrūpių analizę, nebuvo nustatyta aiškos naudos BI rezultatams moterims, tačiau moterims buvo stebėta vaistinio preparato vartojimo nauda analizuojant visas antrines veiksmingumo vertinamąsias baigtis (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. BI, EFS, VR dažnio, DFS ir KAD rodiklių apžvalga pagal lytis ŪML sergantiems pacientams

Vertinamoji baigtis	Bendras rodiklis 95 % PI	Vyrams 95 % PI	Moterims 95 % PI
BI (RS)	0,774 (0,629, 0,953)	0,533 (0,392, 0,725)	1,007 (0,757, 1,338)
EFS (VR indukcija) (RS)	0,728 (0,613, 0,866)	0,660 (0,506, 0,861)	0,825 (0,656, 1,037)
VR indukcija (ŠS)	0,743* (0,550, 1,005)	0,675* (0,425, 1,072)	0,824* (0,552, 1,230)
DFS (VR indukcija) (RS)	0,663 (0,516, 0,853)	0,594 (0,408, 0,865)	0,778 (0,554, 1,093)
KAD (VR indukcija) (RS)	0,676 (0,515, 0,888)	0,662 (0,436, 1,006)	0,742 (0,516, 1,069)
* Šansų santykis apskaičiuotas kaip (Visiškos remisijos nebuvimas skiriant gydymą / Visiška remisija skiriant gydymą) / (Visiškos remisijos nebuvimas skiriant placebą / Visiška remisija skiriant placebą). RS – rizikos santykis; ŠS – šansų santykis.			

Vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas > 60-70 metų pacientams, kuriems nustatyta ŪML su FLT3-ITD mutacija, buvo įvertinti atlikus dalį II fazės, vienos šakos, tyrėjo inicijuoto tyrimo, kurio metu midostaurino buvo skiriama kartu su intensyvia indukcine, konsoliduojančiąja chemoterapija, įskaitant alogeninę KLT, vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą vien midostaurinu. Galutinės duomenų analizės duomenimis, vyresniems kaip 60 metų pacientams (128 iš visų 440 pacientų) EFS rodiklio po 2 metų dažnis (pagrindinė vertinamoji baigtis) buvo 34 % (95 % PI: 27, 44), o BI trukmės mediana buvo 22,7 mėnesio.

ASM, SM-SKN ir PLL

Midostaurino veiksmingumas pacientams, sirgusiems ASM, SM-SKN ar PLL, apibendrintai vadinama išplitusia sistetine mastocitoze (SM), buvo ištirtas atlikus du atvirusius, vienos šakos, daugiacentrius klinikinius tyrimus (iš viso buvo įtraukti 142 pacientai).

Pagrindinis tyrimas buvo daugiacentris, vienos šakos, II fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 116 išplitusia SM sirgusių pacientų (CPKC412D2201 tyrimas). Midostaurinas buvo skiriamas per burną po 100 mg du kartus per parą iki ligos progresavimo ar netoleruojamo toksinio poveikio pasireišimo. Iš visų į tyrimą įtrauktų 116 pacientų, 89 buvo pripažinti tinkamais atsakui įvertinti ir jie sudarė pagrindinę veiksmingumo vertinimo populiaciją. Iš pastarųjų 73 pacientai sirgo ASM (57 buvo SKN), o 16 pacientų sirgo PLL (6 buvo SKN). Pagrindinės veiksmingumo vertinimo populiacijos pacientų amžiaus mediana buvo 64 metai, o maždaug pusė pacientų buvo ≥ 65 metų. Maždaug trečdaliui (36 %) pacientų nuo ASM, SM-SKN ar PLL anksčiau buvo skirtas priešvėžinis gydymas. Prieš įtraukiant į tyrimą 65 % pagrindinės veiksmingumo vertinimo populiacijos pacientų buvo > 1 išmatuojamas klinikinis C rodmuo (trombocitopenija, hipoalbuminemija, anemija, padidėjęs bendrojo bilirubino kiekis, transfuzijų reikalaujanti anemija, sumažėjęs kūno svoris, neutropenija, padidėjęs ALT aktyvumas ar padidėjęs AST aktyvumas). KIT D816V mutacija buvo nustatyta 82 % pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrojo atsako dažnis (BAD). Atsako dažniai buvo vertinami pagal modifikuotus *Valent* ir *Cheson* kriterijus, o nustatyti atsakai buvo išanalizuojami ir patvirtinami tyrimo priežiūros komiteto. Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė, laikas iki atsako pasireišimo ir bendrasis išgyvenamumas. Nustatyti atsakai skiriant midostaurino pateikiami 7 lentelėje. Vaistinio preparato poveikis buvo stebėtas nepriklausomai nuo anksčiau skirtų gydymo kursų skaičiaus ir SKN buvimo ar nebuvimo. Patvirtinti atsakai buvo stebimi tiek pacientams, kuriems buvo nustatyta KIT D816V mutacija (BAD = 63 %), tiek tiems pacientams, kuriems buvo nustatytas laukinis KIT D816V tipas arba šis tipas nebuvo žinomas (BAD = 43,8 %). Vis dėlto išgyvenamumo mediana pacientams, kuriems buvo nustatyta KIT D816V mutacija, buvo ilgesnė t. y. 33,9 mėnesio (95 % PI: 20,7, 42), nei tiems pacientams, kuriems buvo nustatytas laukinis KIT D816V tipas arba šis tipas nebuvo žinomas, t. y. 10 mėnesių (95 % PI: 6,9, 17,4). Keturiasdešimt šešiams procentams pacientų nustatytas kaulų čiulpų infiltracijos sumažėjimas, kuris viršijo 50 %, o 58 % pacientų nustatytas triptazės aktyvumo serume sumažėjimas, kuris viršijo 50 %. 68,9 % pacientų, kuriems buvo žinomas bent 1 įvertinimas po pradinių reikšmių nustatymo, blužnies tūris sumažėjo ≥ 10 % (26,7 % pacientų blužnies tūris sumažėjo ≥ 35 %, o tai atitinka 50 % sumažėjimą, nustatomą apčiuopiant).

Laiko iki atsako pasireišimo mediana buvo 0,3 mėnesio (svyravo nuo 0,1 iki 3,7 mėnesio). Stebėjimo trukmės mediana buvo 43 mėnesiai.

7 lentelė. Midostaurino veiksmingumo duomenys ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiems pacientams: pagrindinė veiksmingumo vertinimo populiacija

	Visi pacientai N = 89	ASM N = 16	SM-SKN N = 57	PLL N = 16
Pagrindinė vertinamoji baigtis				
Bendras atsakas, n (%) (95 % PI)	53 (59,6) (48,6, 69,8)	12 (75,0) (47,6, 92,7)	33 (57,9) (44,1, 70,9)	8 (50,0) (24,7, 75,3)
Didysis atsakas, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Dalinis atsakas, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabili liga, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresuojanti liga, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Antrinės vertinamosios baigtys				
Atsako trukmės mediana, mėnesiai (95 % PI)	18,6 (9,9, 34,7)	36,8 (5,5, NA)	10,7 (7,4, 22,8)	NP (3,6, NA)
Bendrojo išgyvenamumo mediana, mėnesiai (95 % PI)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NA)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NA)
Reikšmės po 5 metų, apskaičiuojant pagal <i>Kaplan-Meier</i> (95 % PI)	26,1 (14,6, 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3, 56,8)
NA – neapskaičiuotas; NP – nepasiektas.				
Pacientų, kuriems buvo paskirta netiriamųjų priešnavikinių vaistinių preparatų, duomenys buvo įvertinami tuo metu, kai liga progresavo ir buvo paskirtas šis naujas gydymas.				

Nors tyrimas buvo suplanuotas taip, kad duomenys būtų analizuojami naudojant modifikuotus *Valent* ir *Cheson* kriterijus, tačiau atlikus *post-hoc* žvalgomąją analizę, veiksmingumo duomenys taip pat buvo įvertinti naudojant 2013 metų Tarptautinės darbo grupės – Mieloproliferacinių navikų tyrimų ir gydymo – Europos mastocitozės kompetencijos centrų tinklo (angl. *International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis [IWG-MRT-ECNM]*) sutarimo kriterijus. Atsakas į gydymą Rydapt buvo nustatomas visiems atvejams naudojant pasirinktą skaičiavimo algoritmą. 113 pacientų iš 116 buvo nustatytas C rodmuo pagal IWG atsako kriterijus (kaip C rodmens nevertinant ascito). Visi nustatyti atsakai turėjo būti patvirtinami po 12 savaičių trukmės laikotarpio (žr. 8 lentelę).

8 lentelė. Midostaurino veiksmingumo duomenys ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiems pacientams pagal IWG-MRT-ECNM sutarimo kriterijus, naudojant algoritminį skaičiavimą

	Visi įvertinti pacientai	ASM	SM-SKN	PLL	Potipis nežinomas
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Bendrojo atsako dažnis, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95 % PI)	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
Geriausias bendrasis atsakas, n (%)					
Visiška remisija	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Dalinė remisija	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinikinis pagerėjimas	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Atsako trukmė*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediana (95 % PI)	NA (27,0, NA)	36,8 (10,3, 36,8)	NA (17,3, NA)	NA (4,1, NA)	NA
Bendrasis išgyvenamumas					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediana (95 % PI)	29,9 (20,3, 42,0)	51,1 (34,7, NA)	22,1 (16,8, 32,2)	22,6 (8,3, NA)	NA

*Atsakų patvirtinimo laikotarpis: 12 savaičių.

Kaip C rodmuo nevertintas ascitas.

Pacientų, kuriems buvo paskirta netiriamųjų priešnavikinių vaistinių preparatų, duomenys buvo įvertinami tuo metu, kai liga progresavo ir buvo paskirtas šis naujas gydymas.

Pagrindžiantysis tyrimas buvo vienos šakos, daugiacentris, atvirasis, II fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 26 ASM, SM-SKN ar PLL sirgę pacientai (CPKC412A2213 tyrimas). Midostaurinas buvo skiriamas per burną po 100 mg du kartus per parą ciklais, kurių kiekvieno trukmė buvo 28 dienos. Jeigu baigus antrąjį gydymo ciklą nebuvo nustatoma didžiojo atsako (DiA) arba dalinio atsako (DaA), tiriamojo vaistinio preparato skyrimas turėjo būti nutraukiamas. Dvidešimt (76,9 %) pacientų sirgo ASM (17 [85 %] iš jų buvo SKN), o 6 pacientai (23,1 %) sirgo PLL (2 [33,3 %] iš jų buvo SKN). Pacientų amžiaus mediana buvo 64,5 metų, o pusė pacientų buvo ≥ 65 metų. Prieš įtraukiant į tyrimą 88,5 % pacientų nustatytas > 1 klinikinis C rodmuo, o 69,2 % pacientų anksčiau buvo skirtas bent vienas gydymo priešvėžiniais vaistinėmis preparatais kursas.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrojo atsako dažnis (BAD), kuris buvo vertinamas pagal Valent kriterijus per pirmuosius du gydymo ciklus. Devyniolikai pacientų (73,1 %, 95 % PI = [52,2, 88,4]) buvo pasiektas atsakas per pirmuosius du gydymo ciklus (13 pacientų nustatytas DiA, o 6 pacientams – DaA). Stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 73 mėnesiai, o atsako trukmės mediana nebuvo pasiekta. Bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 40,0 mėnesių (pacientams išgyvenamumo duomenys buvo renkami juos stebėjus tik vienerius metus po gydymo nutraukimo).

Vaikų populiacija

II fazės klininio tyrimo metu buvo tiriamas midostaurino veiksmingumas, skiriant jo kartu su chemoterapija vaikų populiacijos pacientams su naujai diagnozuota ŪML su FLT3 mutacija. Iš trijų tyrimo dalyvavusių pacientų, kuriems diagnozuota ŪML esant FLT3 ITD mutacijai, du pacientai (10 ir 14 metų), kuriems buvo skirtas midostaurinas (po 30 mg/m² du kartus per parą) derinyje su chemoterapija (citarabino po 2 g/m² per parą 1–5-ąją dienomis; fludarabino po 30 mg/m² per parą 1–5-ąją dienomis ir idarubicino po 12 mg/m² per parą, 2-ąją, 4-ąją ir 6-ąją dienomis) po antrojo indukcijos kurso patyrė dozę ribojantį toksiškumą (angl. *dose limiting toxicities*, DLT). Abiejų

pacientų hematologinio atsistatymo tikimybė buvo ilgalaikė (t. y. užsitęsusi 4 laipsnio trombocitopenija, trukusi 44 dienas pirmajam pacientui, 51 dieną - antrajam pacientui ir 4 laipsnio neutropenija, užsitęsusi 46 dienas antram pacientui). Pirmojo indukcijos kurso metu abiem pacientams buvo skirtas midostaurinas derinyje su citarabinu, etopozidu ir idarubicinu.

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Rydapt tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis gydant piktybine mastocitoze ir putliųjų ląstelių leukemija sergančius pacientus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Rydapt tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant ūmine mieloidine leukemija sergančius pacientus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Midostaurinas yra medžiaga, kuriai būdinga gera absorbcija ir blogas tirpumas. Nustatytas dviejų jo metabolitų (CGP52421 ir CGP62221) farmakologinis aktyvumas. Skiriant kartotines dozes, nustatyta midostaurino ir CGP62221 metabolito farmakokinetikos priklausomybė nuo laiko; pradinis koncentracijos padidėjimas stebėtas per pirmąją savaitę, o vėliau koncentracijos mažėjo iki pusiausvyrinės apykaitos nusistovėjimo 28-ąją dieną. Nustatyta, kad CGP52421 metabolito koncentracijos taip reikšmingai nemažėja, kaip midostaurino ir CGP62221 metabolito koncentracijos.

Absorbcija

Vartojant per burną absoliutusias biologinis midostaurino prieinamumas nežinomas.

Paskyrus per burną žmonėms, midostaurino absorbcija buvo greita, o paskyrus radioaktyviuoju izotopu žymėto vaistinio preparato, bendrojo radioaktyvumo T_{max} rodiklis buvo pasiektas praėjus 1-3 valandoms po dozės vartojimo. Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad vaistinio preparato absorbcija buvo mažesnė nei būtų proporcinga dozei, kai pacientams buvo skiriamos didesnės kaip po 50 mg du kartus per parą dozės.

Sveikiems savanoriams asmenims valgio metu paskyrus vienkartinę 50 mg midostaurino dozę, midostaurino AUC padidėjo iki 20 800 ng*h/ml, o C_{max} sumažėjo iki 963 ng/ml (žr. 4.5 skyrių). Panašiai ir CGP52421 bei CGP62221 metabolitų AUC reikšmės padidėjo atitinkamai iki 19 000 ng*h/ml bei 29 200 ng*h/ml, o C_{max} sumažėjo atitinkamai iki 172 ng/ml bei 455 ng/ml. Laikas iki didžiausios koncentracijos susidarymo taip pat buvo ilgesnis, vaistinio preparato vartojus su riebiu maistu. Visų su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų T_{max} buvo ilgesnis, midostaurino T_{max} mediana buvo 3 val., o CGP52421 ir CGP62221 T_{max} pailgėjo iki atitinkamai 6 val. ir 7 val.

Klinikinių tyrimų metu Rydapt veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami vaistinio preparato skiriant kartu su užkandžiu. Valgio metu per burną paskyrus vienkartinę 100 mg midostaurino dozę ASM, SM-SKN ir PLL sergantiems pacientams, midostaurino AUC_{inf}, C_{max} ir T_{max} rodikliai buvo atitinkamai 49 600 ng*h/ml, 2 940 ng/ml ir 3 val. CGP52421 metabolito AUC_{0-12h} ir C_{max} rodikliai buvo atitinkamai 2 770 ng*h/ml ir 299 ng/ml. CGP62221 metabolito AUC_{0-12h} ir C_{max} rodikliai buvo atitinkamai 8 700 ng*h/ml ir 931 ng/ml. Per burną skiriant kartotines po 100 mg du kartus per parą midostaurino dozes ŪML arba ASM, SM-SKN ir PLL sergantiems pacientams, midostaurino $C_{min,ss}$ rodiklis plazmoje buvo atitinkamai 919 ng/ml ir 1 060 ng/ml. CGP62221 metabolito $C_{min,ss}$ rodiklis ŪML arba ASM, SM-SKN ir PLL sergančiųjų populiacijose buvo atitinkamai 1 610 ng/ml ir 2 020 ng/ml. CGP52421 metabolito $C_{min,ss}$ rodiklis ŪML arba ASM, SM-SKN ir PLL sergančiųjų populiacijose buvo atitinkamai 8 630 ng/ml ir 2 860 ng/ml.

Pasiskirstymas

Midostaurino pasiskirstymo audiniuose geometrinis vidurkis yra 95,2 litro (Vz/F). Midostaurinas ir jo metabolitai daugiausia pasiskirsto plazmoje, o ne eritrocituose. *In vitro* atliktų tyrimų duomenys rodo, kad daugiau kaip 98 % midostaurino prisijungia prie plazmos baltymų, pavyzdžiui, prie albumino, α 1-rūgščiojo glikoproteino (AGP) ir lipoproteino.

Biotransformacija

Midostaurinas metabolizuojamas CYP3A4 izofermentų, daugiausia oksidacijos būdu. Svarbiausios sudedamosios dalys plazmoje yra midostaurinas ir du svarbiausi veiklūs jo metabolitai, CGP62221 (susidarantis vykstant O-demetilinimui) ir CGP52421 (susidarantis vykstant hidroksilinimui), kurie sudaro, atitinkamai, $27,7 \pm 2,7$ % ir $38,0 \pm 6,6$ % bendrosios ekspozicijos plazmoje per 96 valandas po vienkartinės 50 mg midostaurino dozės vartojimo.

Eliminacija

Galutinės pusinės midostaurino, CGP62221 ir CGP52421 eliminacijos iš plazmos laiko mediana yra, atitinkamai, maždaug 20,9 val., 32,3 val. ir 471 val. Vidutinė menamojo plazmos klirenso (CL/F) reikšmė sveikiems savanoriams asmenims buvo 2,4-3,1 l/val. Atlikus populiacijos farmakokinetikos analizę nustatyta, kad ŪML ir ASM, SM-SKN ar PLL segantiems pacientams midostaurino klirenso reikšmės nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai buvo atitinkamai 5,9 l/val. ir 4,4 l/val. Žmogaus kūno masės balanso tyrimo rezultatai rodo, kad svarbiausias vaistinio preparato ekskrecijos būdas yra šalinimas su išmatomis (sudaro 78 % suvartotos dozės), ir daugiausia pašalinama metabolitų (sudaro 73 % suvartotos dozės), tuo tarpu nepakitusio midostaurino pavidalu pašalinama 3 % suvartotos dozės. Tik 4 % suvartotos dozės pašalinama su šlapimu.

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Apskritai midostaurino ir jo metabolitų farmakokinetika reikšmingai nenukrypo nuo dozei proporcingo pobūdžio, paskyrus vienkartinę dozę, kuri svyravo nuo 25 mg iki 100 mg. Tačiau, nustatytas mažesnis nei proporcingas dozei ekspozicijos padidėjimas, skiriant kartotines dozes, kurios svyravo nuo 50 mg iki 225 mg per parą.

Paskyrus kartotines dozes per burną, midostaurinui buvo būdingos nuo laiko priklausomos farmakokinetikos savybės, kai per pirmąją savaitę koncentracija plazmoje iš pradžių didėjo (didžiausioji C_{min}), o vėliau nusistovint pusiausvyrinei apykaitai po maždaug 28 dienų koncentracija mažėjo (nustatytas 2,5 karto sumažėjimas). Nors tikslus mažėjančios midostaurino koncentracijos mechanizmas nežinomas, tikėtina, tai gali būti susiję su midostaurinui ir dviem jo veikliesiems metabolitams (CGP52421 ir CGP62221) būdingomis CYP3A4 fermento autoindukcijos savybėmis. CGP62221 metabolito farmakokinetikai nustatyta panaši tendencija. Tačiau CGP52421 metabolito koncentracija, lyginant su midostaurino koncentracija, po vieno mėnesio trukmės gydymo ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiems pacientams padidėjo iki 2,5 karto, o ŪML sirgusiems pacientams – iki 9 kartų.

Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos potencialo tyrimas *in vitro*

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, midostaurinas ir jo veiklieji metabolitai – CGP52421 bei CGP62221 – laikomi tam tikrų CYP1A2 ir CYP2E1 fermentų inhibitoriais ir CYP2B6 (indukcijai tarpininkauja CAR) ir CYP1A2 (indukcijai tarpininkauja AhR) induktoriais.

In vitro atliktų tyrimų duomenys rodo, kad midostaurinas, CGP52421 ir CGP62221 gali slopinti BCRP ir BSEP. Naudotas fiziologiškai pagrįstas farmakokinetinis (PBPK) modeliavimas parodė, kad vartojant 50 mg arba 100 mg midostaurino du kartus per parą, esant pastoviai koncentracijai, kliniškai reikšmingo OATP1B slopinimo neturėtų sukelti.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, reikšmingos amžiaus įtakos midostaurino ir dviejų jo veikliųjų metabolitų farmakokinetikos rodikliams nenustatyta, kai pacientų amžius buvo tarp 65 metų ir 85 metų. Suaugusiems ASM, SM-SKN ar PLL arba ŪML sergantiems pacientams midostaurino dozės, atsižvelgiant į jų amžių, koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Rydapt nerekomenduojama skirti vaikams ir paaugliams (žr. 4.2 skyrių). Midostaurino farmakokinetika vaikų organizmuose buvo tirta atlikus I fazės monoterapijos dozės didinimo tyrimą, kuriame dalyvavo 22 pacientai (12 pacientų buvo 0-2 metų amžiaus, o 10 pacientų buvo 10-17 metų amžiaus), sirgę ŪML arba ūmine limfoblastine leukemija su MLL geno persitvarkymu, bei panaudojus populiacijos farmakokinetikos modelį. Nustatyta, kad midostaurino farmakokinetikos rodikliai buvo mažesni nei būtų proporcinga skiriamai dozei, kai buvo skiriamos vienkartinės ar kartotinės 30 mg/m² ir 60 mg/m² dozės. Dėl ribotų farmakokinetikos duomenų vaikų populiacijoje, jų negalima palyginti su suaugusiems nustatytomis midostaurino farmakokinetikos savybėmis.

Lytis

Remiantis populiacijos farmakokinetikos modelio metu atliktos pacientų lyties įtakos midostaurino ir jo veikliųjų metabolitų klirensui analizės duomenimis, statistškai reikšmingų pokyčių nenustatyta, todėl manoma, kad tikėtini ekspozicijos pokyčiai (< 20 %) neturėtų būti kliniškai reikšmingi. Midostaurino dozės, atsižvelgiant į pacientų lytį, koreguoti nereikia.

Rasė ar etninė grupė

Farmakokinetikos savybių skirtumų baltaodžiams ir juodaodžiams asmenims nenustatyta. Remiantis I fazės tyrimo su sveikais savanoriais asmenimis japonais duomenimis, midostaurino bei jo metabolitų (CGP62221 ir CGP52421) farmakokinetikos savybės yra panašios į nustatytąsias kitų farmakokinetikos tyrimų su baltaodžiais ir juodaodžiais asmenimis metu. Midostaurino dozės, atsižvelgiant į pacientų etninę grupę, koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specifinio kepenų funkcijos sutrikimo įtakos vaistinio preparato farmakokinetikai tyrimo metu buvo vertinama sisteminė midostaurino ekspozicija po 50 mg dozės du kartus per parą skyrimo per burną 6 dienas ir vienkartinės 50 mg dozės skyrimo 7-ąją parą asmenims, kuriems prieš pradedant tyrimą nustatytas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai *Child-Pugh A* arba *B* klasės) ir paskyrus vienkartinę 50 mg dozę asmenims, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasės), lyginant su sveikais kontrolinės grupės asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali. Didžiausioji midostaurino koncentracija visose tiriamosiose grupėse buvo pasiekta tarp 2-osios ir 3-iosios valandų po vienkartinės ar kartotinių dozių skyrimo. 1-ąją parą AUC₀₋₁₂ ir C_{max} rodikliai sveikiems savanoriams asmenims buvo atitinkamai 8 130 ng*h/ml ir 1 206 ng/ml. Pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, AUC₀₋₁₂ rodiklis sumažėjo atitinkamai 39 % ir 36 %. 7-ąją parą AUC_{Ctrough} rodiklis (ekspozicija po C_{trough} kreive nuo 1-osios paros iki 7-osios paros) buvo 5 410 ng*h/ml sveikiems savanoriams asmenims, o pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, šis rodiklis sumažėjo atitinkamai 35 % ir 20 %. AUC_{tau} rodiklis 7-ąją parą sumažėjo atitinkamai 28 % ir 20 %.

Asmenims, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, midostaurino C_{max} ir AUC_{inf} geometrinis vidurkis buvo mažesnis nei kontrolinės grupės (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng*h/ml). Asmenims, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, midostaurino C_{max} ir AUC_{inf} sumažėjo atitinkamai 78 % ir 59 %.

Galiausiai, naudojant populiacijos farmakokinetikos modelį buvo išanalizuoti ilgalaikio vaistinio preparato skyrimo pacientams duomenys. Nebuvo nustatyta jokios kepenų funkcijos sutrikimo įtakos vaistinio preparato farmakokinetikai ASM, SM-SKN ir PLL arba ŪML sergančiųjų populiacijų pacientams, kuriems buvo nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas.

Apibendrinant, midostaurino ekspozicijos plazmoje (AUC) ir jo metabolitų (CGP62221 ir CGP52421) padidėjimo asmenims, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, lyginant su tais asmenimis, kurių kepenų funkcija buvo normali, nenustatyta. Pacientams, kuriems iš pradžių nustatomas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Midostaurino ir jo veikliojo metabolito CGP62221 ekspozicija iš esmės yra mažesnė pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nei pacientams, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių). Tačiau pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, duomenų apie veiksmingumą nepakanka, kad būtų galima koreguoti vaistinio preparato dozę.

Sutrikusi inkstų funkcija

Eliminacija pro inkstus yra nereikšmingas midostaurino šalinimo būdas. Specifinių midostaurino tyrimų su asmenimis, kurių inkstų funkcija sutrikusi, neatlikta. Atlikta populiacijos farmakokinetikos analizė naudojant klinikinių tyrimų su ŪML sirgusiais (n = 180) ir ASM, SM-SKN ar PLL sirgusiais (n = 141) pacientais duomenis. Tarp šių 321 tyrimus įtrauktų pacientų 177 pacientams jau anksčiau buvo nustatytas nesunkus (n = 113), vidutinio sunkumo (n = 60) ar sunkus (n = 4) inkstų funkcijos sutrikimas ($15 \text{ ml/min.} \leq \text{kreatinino klirensas [KrKL]} < 90 \text{ ml/min.}$). 144 pacientams prieš pradedant tyrimą buvo nustatyta normali inkstų funkcija ($\text{KrKL} > 90 \text{ ml/min.}$). Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės rezultatais, sutrikusi inkstų funkcija reikšmingai neįtakojo midostaurino klirensa, todėl pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Dėl dozės dydį ribojančio toksinio poveikio pasireiškimo, tyrimų su gyvūnais metu nebuvo galima pasiekti klinikinių terapinio poveikio ekspozicijų reikšmių. Visi toliau aprašyti tyrimų su gyvūnais duomenys buvo stebėti, kai midostaurino ekspozicija buvo reikšmingai mažesnė nei terapinio poveikio reikšmės.

Farmakologinio saugumo ir vienkartinės bei kartotinių dozių toksiškumo tyrimai

Farmakologinio saugumo tyrimų duomenys rodo, kad mažai tikėtina, jog midostaurinas blogintų gyvybines centrinės nervų sistemos funkcijas. *In vitro* tyrimų metu midostaurinas neslopino hERG kanalų aktyvumo iki jo tirpumo ribos $12 \mu\text{M}$. Du svarbiausieji metabolitai žmonių organizmuose GGP52421 ir CGP62221 (taip pat tirti iki jų tirpumo ribos) vidutiniškai stipriai (vertinant saugumo savybių ribas) slopino hERG kanalų tėkmę. Kartotinių dozių tyrimų su šunimis metu atskiriems gyvūnams nustatyta sumažėjusio širdies susitraukimų dažnio, P-Q intervalo pailgėjimo ir sporadiškai pasireiškiančios atrioventrikulinės blokados atvejų.

Kartotinių dozių tyrimų metu nustatyta, kad toksinio vaistinio preparato poveikio organai taikiniai buvo virškinimo traktas (nustatyti vėmimas šunims ir beždžionėms, viduriavimas ir gleivinių pažeidimai), sėklidės (sumažėjusi spermatogenezė), kaulų čiulpai (sumažėjęs ląstelių skaičius) ir limfiniai organai (jų sumažėjimas ar atrofija). Poveikis kaulų čiulpams ir limfiniams organams pasireiškė kartu su hematologiniais pokyčiais, t. y., sumažėjusiais leukocitų, limfocitų ir eritrocitų rodikliais. Ilgalaikio poveikio tyrimų (kurių trukmė buvo ≥ 3 mėnesiai) metu nustatytas kepenų fermentų (ALT ir AST) aktyvumo padidėjimas tiek žiurkėms, tiek šunims ir beždžionėms, tačiau histopatologinių pokyčių nenustatyta.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su žiurkėmis atlikto poveikio vaisingumui tyrimo duomenys rodo, kad midostaurino skyrimas buvo susijęs su sumažėjusiu vislumu, sėklidžių degeneracija ir atrofija, sumažėjusiu spermatozoidų judrumu, oligospermijos ir aspermijos atvejais, padidėjusiu rezorbcijų dažniu, sumažėjusiu nėštumų dažniu implantacijų skaičiumi ir gyvų embrionų skaičiumi.

Poveikio embrionų ir vaisių vystymuisi tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu stebėtas padidėjęs vėlyvųjų rezorbcijų skaičius, vaisių svorio sumažėjimas ir skeleto kaulėjimo sulėtėjimas.

Poveikio prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi tyrimo metu patelėms nustatyta sutrikusio atsivedimo (distocijos) ir sumažėjusio vados dydžio atvejų, taip pat pastebėti mažesni jauniklių kūno svoriai, pagreitinotas visiškasis akių atsimerkimas ir uždelstas krūptelėjimo nuo garsinio dirgiklio reflekso išsivystymas (ontogenezė).

Tyrimai su gyvūnų jaunikliais

Toksinio poveikio tyrimo su žiurkių jaunikliais metu midostaurino buvo skiriama nuo 7-osios iki 70-osios dienos po atsivedimo. Nustatyti sumažėjęs kūno svoris, kraujavimas iš plaučių ir mišrių ląstelių infiltracija plaučiuose bei eritrocitozė ir eritrofagocitozė mezenteriniuose limfmazgiuose. Nenustatyta poveikio fiziniui vystymuisi, jutimų funkcijai ar elgsenai. Skiriant 0 mg/kg, 5 mg/kg ir 15 mg/kg dozes per parą nustatyti sumažėję poravimosi indeksas, vaisingumo indeksas ir apvaisinimo dažniai, tačiau tokio poveikio nenustatyta skiriant 2 mg/kg per parą dozę.

Genotoksiškumas

In vitro ir *in vivo* atliktų genotoksiškumo tyrimų su atitinkamomis vertinamosiomis genotoksinio poveikio baigtimis rezultatai neparodė jokio mutageninio ar klastogeninio vaistinio preparato poveikio. Kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

PAV tyrimų metu nustatyta, kad midostaurinas gali ilgai išlikti aplinkoje, jam būdingos bioakumuliacinės ir toksinės aplinkai savybės.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Makrogolglicerolio hidroksistearatas
Makrogolis
Bevandenis etanolis
Kukurūzų aliejaus mono-di-trigliceridai
Visų racematų alfa-tokoferolis

Kapsulės kevalas

Želatina
Glicerolis
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Išgrynintas vanduo

Ispaudų rašalas

Karminas (E120)
Hipromeliozė
Propilenglikolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PA/Al/PVC/Al lizdinės plokštelės. Vienoje lizdinėje plokštelėje yra 4 minkštosios kapsulės.

Pakuotės, kuriose yra po 56 (2 pakuotės po 28) arba 112 (4 pakuotės po 28) minkštųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1218/001-002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2017 m. rugsėjo 18 d.

Paskutinio perregistravimo data 2022 m. gegužės 30 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rydapt 25 mg minkštosios kapsulės
midostaurinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 25 mg midostaurino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra makroglicerolio hidroksistearato ir bevandenio etanolio. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė

56 (2 pakuotės po 28) kapsulės
112 (4 pakuotės po 28) kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakuotės po 28) kapsulių
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakuotės po 28) kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rydapt 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

TARPINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rydapt 25 mg minkštosios kapsulės
midostaurinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 25 mg midostaurino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra makroglicerolio hidroksistearato ir bevandenio etanolio. Išsami informacija pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė

28 kapsulės. Atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/17/1218/001	112 (4 pakuotės po 28) kapsulių
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakuotės po 28) kapsulės

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Rydapt 25 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rydapt 25 mg kapsulės
midostaurinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Rydapt 25 mg minkštosios kapsulės midostaurinas (*midostaurinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rydapt ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rydapt
3. Kaip vartoti Rydapt
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rydapt
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rydapt ir kam jis vartojamas

Kas yra Rydapt

Rydapt sudėtyje yra veikliosios medžiagos midostaurino. Jis priklauso vaistų, vadinamų proteinkinazės inhibitoriais, klasei.

Kam Rydapt vartojamas

Rydapt vartojamas suaugusiems pacientams, kurie serga ūmine mieloidine leukemija (ŪML) ir kuriems yra nustatytas FLT3 vadinamo geno defektas, gydyti. Ūminė mieloidinė leukemija yra specifinių baltųjų kraujo ląstelių (vadinamų mieloidinėmis ląstelėmis) tam tikro tipo vėžys, kuriuo sergant organizme gaminasi per daug pakitusių šių ląstelių.

Rydapt taip pat vartojamas suaugusiems pacientams, kurie serga agresyvia sistetine mastocitoze (ASM), sistetine mastocitoze su susijusiu kraujodaros naviku (SM-SKN) arba putliųjų ląstelių leukemija (PLL), gydyti. Sergant šiomis ligomis organizme gaminasi per daug putliųjų ląstelių (tai tam tikro tipo baltosios kraujo ląstelės). Ligos simptomai pasireiškia, kai per didelis putliųjų ląstelių kiekis patenka į tokius organus, kaip kepenys, kaulų čiulpai ar blužnis, bei į kraują išskiria tam tikrą medžiagą, pavyzdžiui, histaminą.

Kaip Rydapt veikia

Midostaurinas blokuoja kai kurių pakitusiose ląstelėse esančių fermentų (kinazių) poveikį ir tokiu būdu sustabdo šių ląstelių dauginimąsi bei augimą.

ŪML sergančių pacientų gydymo pradžioje Rydapt visada vartojamas kartu su chemoterapija (vėžiui gydyti skirtais vaistais).

Jeigu turite bet kokių klausimų apie tai, kaip Rydapt veikia arba kodėl šis vaistas Jums buvo paskirtas, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rydapt

Atidžiai laikykitės gydytojo nurodymų. Jie gali skirtis nuo šiame lapelyje pateikiamos bendrosios informacijos.

Rydapt vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija midostaurinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad galite būti alergiški, kreipkitės patarimo į gydytoją;
- jeigu jau vartojate bet kurių iš toliau nurodytų vaistų:
 - tuberkuliozei gydyti skirtų vaistų, pavyzdžiui, rifampicino,
 - epilepsijai gydyti skirtų vaistų, pavyzdžiui, karbamazepino ar fenitoino,
 - enzalutamido, prostatos vėžiui gydyti skirtą vaistą,
 - jonažolės (dar vadinamos *Hypericum perforatum*) preparatų – tai augalinis vaistas, vartojamas depresijai gydyti.

Gydymosi Rydapt metu būtina vengti šių vaistų vartojimo. Pasitarkite su gydytoju, jeigu gydymosi Rydapt metu Jums yra pasakoma, kad Jums reikia pradėti vartoti vieną iš šių vaistų.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rydapt:

- jeigu Jūs sergate kokia nors infekcine liga;
- jeigu Jums yra širdies veiklos sutrikimų;
- jeigu Jums yra plaučių sutrikimų ar apsunkintas kvėpavimas;
- jeigu Jums yra inkstų veiklos sutrikimų.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui, jeigu gydymosi Rydapt metu Jums pasireiškė bet kurių iš toliau nurodytų simptomų:

- jeigu Jums atsirastų karščiavimas, gerklės skausmas ar burnoje susidarytų opų, kadangi šie simptomai gali rodyti, jog Jums yra sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius;
- jeigu Jums atsirastų naujų ar pasunkėtų anksčiau buvę simptomai, tokie kaip karščiavimas, kosulys su skrepliavimu ar be jo, krūtinės ląstos skausmas, apsunkintas kvėpavimas ar dusulys, kadangi šie simptomai gali būti plaučių sutrikimų požymiai;
- jeigu Jums pasireiškėtų krūtinės ląstos skausmas ar diskomforto pojūtis, svaigulys, alpimo pojūtis, galvos svaigimas, pamėlusios lūpos, plaštakos ar pėdos, dusulys arba apatinių galūnių ar odos patinimas (edema), kadangi šie simptomai gali būti širdies sutrikimų požymiai.

Gydytojui gali prireikti koreguoti Rydapt dozę arba laikinai ar visam laikui nutraukti šio vaisto skyrimą.

Jūsų būklės stebėjimas gydymosi Rydapt metu

Gydymosi Rydapt metu gydytojas reguliariai paskirs atlikti kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų kraujo ląstelių (baltųjų kraujo ląstelių, raudonųjų kraujo ląstelių ir trombocitų) skaičių bei elektrolitų (pvz., kalcio, kalio, magnio) kiekį Jūsų organizme. Taip pat reguliariai bus tiriamos Jūsų širdies ir plaučių funkcijos.

Vaikams ir paaugliams

Rydapt negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, kuriems skiriama kita chemoterapija, nes tai gali labai sumažinti tam tikros rūšies kraujo ląstelių skaičių.

Kiti vaistai ir Rydapt

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Tai reikalinga todėl, kad Rydapt gali įtakoti kai kurių kitų vaistų poveikį. Kai kurie kiti kartu vartojami vaistai taip pat gali įtakoti Rydapt poveikį.

Gydymosi Rydapt metu būtina vengti vartoti toliau išvardytų vaistų:

- tuberkuliozei gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, rifampicino;
- epilepsijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, karbamazepino ar fenitoino;
- enzalutamido, prostatos vėžiui gydyti skirto vaisto;
- jonažolės (dar vadinamos *Hypericum perforatum*) preparatų – tai augalinis vaistas, vartojamas depresijai gydyti.

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojate bet kurių iš toliau išvardytų vaistų:

- tam tikrų infekcijoms gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ketokonazolo ar klaritromicino;
- tam tikrų ŽIV infekcijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, ritonaviro ar efavirenzo;
- tam tikrų depresijai gydyti vartojamų vaistų, pavyzdžiui, nefazadono ar bupropiono;
- tam tikrų riebalų kiekiui kraujyje mažinti skiriamų vaistų, pavyzdžiui, atorvastatino ar rozuvastatino;
- raumenis atpalaiduoti skiriamo vaisto tizanidino;
- raumenų spazmų sukeliama diskomfortui gydyti vartojamo vaisto chlorzoksazono.

Jei vartojate kurį nors iš šių vaistų, gydymo Rydapt metu gydytojas Jums gali paskirti kitą vaistą.

Taip pat turėtumėte pasakyti gydytojui, jeigu jau vartojate Rydapt ir Jums paskiriamas naujas vaistas, kurio anksčiau gydymosi Rydapt metu nesate vartoję.

Jeigu nesate tikri, ar Jūsų vartojamas vaistas priklauso kuriai nors anksčiau nurodytų vaistų grupei, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Rydapt gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui, todėl nėštumo metu jo vartoti nerekomenduojama.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Rydapt vartojimas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydymosi Rydapt metu ir dar bent 4 mėnesius nuo vaisto vartojimo pabaigos žindyti negalima.

Kontracepcija moterims

Jeigu Rydapt vartojimo metu pastotumėte, šis vaistas gali pakenkti Jūsų kūdikiui. Gydytojas Jūsų paprašys prieš pradėdami vartoti Rydapt atlikti nėštumo testą, kad įsitikintų, jog nesate nėščia. Privalote naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą Rydapt vartojimo metu ir dar bent 4 mėnesius nuo vaisto vartojimo pabaigos. Gydytojas aptars su Jumis tinkamiausią kontracepcijos metodą, kurį reikės naudoti.

Jeigu gydymosi metu pastosite arba manysite, kad pastojote, nedelsdama pasakykite apie tai gydytojui.

Vaisingumas

Rydapt gali sumažinti vyrų ir moterų vaisingumą. Turėtumėte tai aptarti su gydytoju prieš pradėdami vartoti vaisto.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuokite ir valdykite mechanizmus ypatingai atsargiai, kadangi Rydapt vartojimo metu Jums gali pasireikšti galvos svaigimas ar svaigulys.

Rydapt sudėtyje yra bevandenio etanolio (alkoholio)

Kiekvienoje šio vaisto 200 mg dozėje (maksimali dienos dozė) yra 666 mg alkoholio (etanolio), tai atitinka 14 tūrio % bevandenio etanolio. Toks 200 mg dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka 17 ml alaus ar 7 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio. Alkoholis gali būti žalingas, jeigu turite su alkoholio vartojimu susijusių problemų, taip pat sergantiems epilepsija ar kepenų ligomis, nėščiosioms ir žindymėms.

Rydapt sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato (ricinos aliejaus)

Šio vaisto sudėtyje yra makrogolglicerolio hidroksistearato, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimų ir viduriavimą.

3. Kaip vartoti Rydapt

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Neviršykite gydytojo Jums paskirtos vaisto dozės.

Kokią Rydapt dozę vartoti

Gydytojas pasakys, kiek tiksliai kapsulių turėtumėte vartoti.

- *ŪML sergantiems pacientams*
Įprastinė paros dozė yra po 50 mg (po 2 kapsules) du kartus per parą.
- *ASM, SM-SKN ar PLL sergantiems pacientams*
Įprastinė paros dozė yra po 100 mg (po 4 kapsules) du kartus per parą.

Priklausomai nuo to, kaip Jūsų organizmas reaguoja į gydymą Rydapt, gydytojas Jums gali sumažinti dozę arba laikinai nutraukti vaisto vartojimą.

Šio vaisto vartojimas

- Vartodami Rydapt kasdien tuo pačiu metu, geriau prisiminsite išgerti šio vaisto.
- Vartokite Rydapt du kartus per parą kas maždaug 12 valandų (pavyzdžiui, su pusryčiais ir vakariene).
- Vartokite Rydapt valgio metu.
- Nurykite nepažeistą kapsulę užgerdami stikline vandens. Kapsulių negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti; tai reikalinga todėl, kad suvartotumėte tinkamą dozę ir išvengtumėte nemalonaus kapsulės turinio skonio.
- ŪML sergantiems pacientams Rydapt vartojamas kartu su chemoterapijos vaistais. Labai svarbu, kad laikytumėtės gydytojo nurodytų rekomendacijų.
- Jeigu nurijus kapsules pasireiškia vėmimas, daugiau kapsulių nevartokite, o kitą dozę vartokite įprastu metu.

Kiek laiko vartoti Rydapt

- Vartokite Rydapt tiek laiko, kiek Jums nurodė gydytojas. Gydytojas reguliariai stebės Jūsų būklę, kad įsitikintų, jog gydymas sukelia reikiamą poveikį.
- Jeigu vaisto vartojate nuo ŪML, po Rydapt vartojimo kartu su chemoterapijos vaistais pabaigos Jums bus paskirta vieno Rydapt iki 12 mėnesių trukmės laikotarpiai.
- Jeigu vaisto vartojate nuo ASM, SM-SKN ar PLL, Rydapt Jums bus paskirtas ilgalaikiam gydymui, kuris gali trukti kelis mėnesius ar metus.

Jeigu turite kokių nors klausimų apie tai, kiek laiko reikia vartoti Rydapt, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Rydapt dozę

Jeigu išgėrėte daugiau kapsulių negu reikėjo arba jeigu kas nors kitas išgėrė Jūsų vaisto, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę, kadangi gali reikėti medicininio gydymo. Pasiimkite su savimi šio vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Rydapt

Jeigu pamiršote pavartoti Rydapt, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę vartokite įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Turite palaukti, kol bus laikas vartoti kitą dozę.

Nustojus vartoti Rydapt

Jeigu nutrauksite gydymą Rydapt, Jūsų būklė gali pablogėti. Nenutraukite vaisto vartojimo, nebent tai padaryti nurodė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami nutraukite Rydapt vartojimą ir pasakykite gydytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų simptomų, kadangi tai gali būti alerginės reakcijos požymiai:

- pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas;
- galvos svaigimas;
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas;
- stiprus odos niežėjimas su raudonos spalvos išbėrimu ar iškilusiais patinimais.

Kai kurie ŪML sergantiems pacientams pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų požymių:

- silpnumas, savaiminis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas, dažnos infekcijos su tokiais požymiais kaip karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos ertmės opų susidarymas (sumažėjusio kraujo ląstelių skaičiaus požymiai);
- karščiavimas, kosulys su skrepliavimu ar be jo, krūtinės ląstos skausmas, apsunkintas kvėpavimas ar dusulys (ne infekcinės kilmės intersticinės plaučių ligos ar pneumonito požymiai);
- stiprus dusulys, pasunkėjęs arba neįprastai greitas kvėpavimas, galvos svaigimas, svaigulys, sumišimas ir ypatingai stiprus nuovargis (ūminio respiracinio distreso sindromo požymiai);
- infekcijos, karščiavimas, sumažėjęs kraujospūdis, sumažėjęs šlapimo kiekis, pagreitėjęs pulsas, pagreitėjęs kvėpavimas (sepsio ar neutropeninio sepsio požymiai).

Kitas galimas šalutinis poveikis ŪML sergantiems pacientams

Kiti galintys pasireikšti šalutiniai reiškiniai išvardyti toliau. Jeigu kuris nors iš šių šalutinių reiškinių taps sunkiu, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.

Daugelis šalutinių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir jie paprastai išnyksta savaime po kelių gydymo savaičių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kateterio vietos infekcija;
- raudonos ar violetinės spalvos, plokščios, smeigtuko galvutės dydžio dėmės po oda (petechijos);
- sunkumas užmigti (nemiga);
- galvos skausmas;
- dusulys, pasunkėjęs kvėpavimas (dispnėja);
- pakitę elektrokardiogramos rezultatai, kurie gali rodyti gydytojui, jog sutrikusi Jūsų širdies elektrinė veikla (dar vadinama pailgėjusiu QT intervalu);
- galvos svaigimas, svaigulys (sumažėjęs kraujospūdis);
- kraujavimas iš nosies;
- gerklės skausmas (gerklų skausmas);
- opų susidarymas burnos ertmėje (stomatitas);
- pykinimas, vėmimas;
- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- hemorojus;
- sustiprėjęs prakaitavimas;
- odos išbėrimas su pleiskanojimu ar odos lupimusi (eksfoliacinis dermatitas);
- nugaros skausmas;

- sąnarių skausmas (artralgija);
- karščiavimas;
- troškulis, padidėjęs šlapimo kiekis, tamsios spalvos šlapimas, sausa paraudusi oda (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje, dar vadinamo hiperglikemija, požymiai);
- raumenų silpnumas, mieguistumas, sumišimas, traukuliai, sutrikusi sąmonė (padidėjusio natrio kiekio kraujyje, dar vadinamo hipernatremija, požymiai);
- raumenų silpnumas, raumenų spazmai, sutrikęs širdies ritmas (sumažėjusio kalio kiekio kraujyje, dar vadinamo hipokalemija, požymiai);
- kraujosruvų susidarymas ir kraujavimas (sutrikęs kraujo krešėjimas);
- pakitę kraujo tyrimų, kurie gali gydytojui parodyti, kaip veikia tam tikros Jūsų organizmo sritys, rodmenys: padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas (šie fermentai rodo kepenų funkciją).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dažnas šlapinimasis, troškulis, raumenų silpnumas ir trūkčiojimas (padidėjusio kalcio kiekio kraujyje, dar vadinamo hiperkalcemija, požymiai);
- alpimas;
- nevalingas kūno drebėjimas;
- galvos skausmas ir svaigimas (padidėjęs kraujospūdis);
- pagreitetą širdies susitraukimai (sinusinė tachikardija);
- skysčių susikaupimas aplink širdį, kuris, jeigu yra gausus, gali mažinti širdies gebėjimą pumpuoti kraują (skysčių susikaupimas perikardo ertmėje);
- skysčių susikaupimas plaučiuose ar krūtinės ląstos ertmėje, kuris, jeigu yra gausus, gali sukelti dusulį (skysčių susikaupimas pleuros ertmėje);
- gerklės skausmas ir sloga;
- akių vokų patinimas;
- diskomforto pojūtis išeinamosios angos ar tiesiosios žarnos srityje;
- pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas (diskomforto pojūtis pilve);
- išsausėjusi oda;
- akių skausmas, neryškus matymas, šviesos netoleravimas (keratitas);
- kaklo skausmas;
- kaulų skausmas;
- galūnių skausmas;
- padidėjęs kūno svoris;
- kraujo krešulio susidarymas kateteryje;
- pakitę kraujo tyrimų, kurie gali gydytojui parodyti, kaip veikia tam tikros Jūsų organizmo sritys, rodmenys: padidėjęs šlapimo rūgšties kiekis.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- iškilusios, skausmingos, raudonos arba tamsiai rausvai violetinės odos dėmės ar opos, atsirandančios daugiausia ant rankų, kojų, veido ir kaklo, su karščiavimu (ūminės febrilinės neutrofilinės dermatozės požymiai).

Kai kurie ASM, SM-SKN ar PLL sergantiems pacientams pasireiškiantys šalutiniai reiškiniai gali būti sunkūs.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu pastebėtumėte bet kurį iš toliau nurodytų požymių:

- silpnumas, savaiminis kraujavimas ar kraujosruvų susidarymas, dažnos infekcijos su tokiais požymiais kaip karščiavimas, šaltkrėtis, gerklės skausmas ar burnos ertmės opų susidarymas (sumažėjusio kraujo ląstelių skaičiaus požymiai);
- karščiavimas, kosulys, pasunkėjęs ar skausmingas kvėpavimas, švokštimas, krūtinės ląstos skausmas kvėpuojant (plaučių uždegimo požymiai);
- karščiavimas, kosulys su skrepliavimu ar be jo, krūtinės ląstos skausmas, apsunkintas kvėpavimas ar dusulys (ne infekcinės kilmės intersticinės plaučių ligos ar pneumonito požymiai);

- infekcijos, karščiavimas, galvos svaigimas, svaigulys, sumažėjęs šlapimo kiekis, pagreitėjęs pulsas, pagreitėjęs kvėpavimas (sepsio ar neutropeninio sepsio požymiai).
- vėmimas krauju, juodos spalvos ar kraujingos išmatos (kraujavimo iš virškinimo trakto požymiai).

Kitas galimas šalutinis poveikis ASM, SM-SKN ar PLL sergantiems pacientams

Kiti galintys pasireikšti šalutiniai reiškiniai išvardyti toliau. Jeigu kuris nors iš šių šalutinių reiškinių taps sunkiu, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.

Daugelis šalutinių reiškinių yra nesunkūs ar vidutinio sunkumo ir jie paprastai išnyksta savaime po kelių gydymo savaičių.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- šlapimo takų infekcija;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- oro trūkumas, pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys);
- kosulys;
- skysčių susikaupimas plaučiuose ar krūtinės ląstos ertmėje, kuris, jeigu yra gausus, gali sukelti dusulį (skysčių susikaupimas pleuros ertmėje);
- pakitę elektrokardiogramos rezultatai, kurie gali rodyti gydytojui, jog sutrikusi Jūsų širdies elektrinė veikla (dar vadinama pailgėjusiu QT intervalu);
- kraujavimas iš nosies;
- pykinimas, vėmimas;
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- galūnių (blauzdų, kulkšnių) patinimas;
- labai didelio nuovargio jausmas (nuovargis);
- karščiavimas;
- troškulys, padidėjęs šlapimo kiekis, tamsios spalvos šlapimas, sausa paraudusi oda (padidėjusio cukraus kiekio kraujyje, dar vadinamo hiperglikemija, požymiai);
- odos ir akių pageltimas (padidėjusio bilirubino kiekio kraujyje požymis);
- pakitę kraujo tyrimų rodmenys, kurie parodo galimą kasos veiklos sutrikimą (padidėjęs lipazės arba amilazės aktyvumas) ir galimą kepenų veiklos sutrikimą (padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) arba aspartato aminotransferazės (AST) aktyvumas).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- nevalingas kūno drebėjimas;
- kosulys su skrepliavimu, krūtinės skausmas, karščiavimas (bronchitas);
- opų susidarymas burnos ertmėje dėl virusinės infekcijos (burnos ertmės pūslelinė);
- skausmingas ir dažnas šlapinimasis (cistitas);
- spaudimo ar skausmo pojūtis skruostuose ir kakoje (sinusitas);
- raudonos spalvos, skausmingas išbėrimas su patinimu bet kurioje odos srityje (rožė);
- juostinė pūslelinė (*herpes zoster*);
- dėmesio koncentracijos sutrikimas;
- svaigulio ir sukimosi pojūtis (*vertigo*);
- kraujosruva (hematoma);
- sutrikusi skrandžio veikla, nevirškinimo pojūtis;
- silpnumo pojūtis (astenija);
- šaltkrėtis;
- išplitęs patinimas (edema);
- padidėjęs kūno svoris;
- sumušimas (mėlynių susidarymas);
- kritimai;

- galvos svaigimas, alpimas (sumažėjęs kraujospūdis);
- gerklės skausmas;
- greitas kūno svorio padidėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rydapt

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės folijos po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
- Pastebėjus bet kokių pakuotės pažeidimo ar sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rydapt sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra midostaurinas. Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 25 mg midostaurino.
- Pagalbinės medžiagos yra: makroglicerolio hidroksistearatas (žr. 2 skyriaus poskyrį „Rydapt sudėtyje yra makroglicerolio hidroksistearato (ricinos aliejaus)“), želatina, makrogolis, glicerolis, bevandenis etanolis (žr. 2 skyriaus poskyrį „Rydapt sudėtyje yra bevandenio etanolio (alkoholio)“), kukurūzų aliejaus mono-di-trigliceridai, titano dioksidas (E171), visų racematų alfa-tokoferolis, geltonasis geležies oksidas (E172), raudonasis geležies oksidas (E172), karminas (E120), hipromeliozė, propilenglikolis, išgrynintas vanduo.

Rydapt išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rydapt 25 mg minkštosios kapsulės (kapsulės) yra šviesiai oranžinės spalvos pailgos kapsulės, ant kurių raudonai įspausta „PKC NVR“.

Kapsulės tiekiamos lizdinėse plokštelėse pakuotėse, kurių kiekvienoje yra po 56 kapsulės (2 pakuotės po 28 kapsules) arba 112 kapsulių (4 pakuotės po 28 kapsules). Ne visų dydžių pakuotės gali būti tiekiamos Jūsų šalyje.

Registruotojas

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

Gamintojas

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Vokietija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>