

ANNESS 1

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rydapt 25 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 25 mg midostaurin.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kapsula ratba fiha madwar 83 mg ethanol *anhydrous* u 415 mg macrogolglycerol hydroxystearate.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula).

Kapsula tawwalija oranġjo ċar bil-kliem "PKC NVR" stampati bl-aħmar. Il-qisien tal-kapsula huma madwar 25.4 x 9.2 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rydapt hu indikat:

- biex jingħata flimkien ma' kimoterapija standard ta' induzzjoni b'daunorubicin u cytarabine u ta' tishih b'doża għolja ta' cytarabine, u għal pazjenti li qed jirreaġixxu b'mod shih segwita b'Rydapt terapija ta' manutenzjoni b'agent waħdieni, lil pazjenti adulti li għadhom kemm ġew dijanjosati li għandhom lewkimja majelojde akuta (AML) u li huma pożittivi għall-mutazzjoni FLT3 (ara sezzjoni 4.2);
- bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mastoċitożi sistemika aggressiva (ASM), mastoċitożi sistemika b'neoplażma ematoloġika assoċjata (SM-AHN), jew lewkimja tal-mast cell (MCL).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Rydapt għandu jinbeda minn tabib bl-esperjenza fl-għoti ta' terapiji għal kontra l-kanċer.

Qabel ma jittiehed midostaurin, il-pazjenti b'AML għandhom ikunu kkonfermati li għandhom mutazzjoni tal-FLT3 (duplikazzjoni interna in tandem [ITD] jew tyrosine kinase domain [TKD]) billi jintuża test validu.

Pożoloġija

Rydapt għandu jittiehed darbtejn kuljum mill-ħalq b'intervall ta' madwar 12-il siegħa. Il-kapsuli għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2).

L-antiemitiċi profilattiċi għandhom jingħataw skont il-prattika medika lokali u skont it-tolleranza tal-pazjent.

AML

Id-doża rrakkomandata ta' Rydat hi ta' 50 mg darbtejn kuljum mill-ħalq.

Rydapt jinghata fil-granet 8-21 tač-ċikli ta' kimoterapija ta' induzzjoni u tishih, u wara għal pazjenti li qed jirreaġixxu b'mod shih kuljum bħala terapija b'agent waħdieni ta' manutenzjoni sa ma jkun hemm rikaduta sa 12-il ċiklu ta' 28 jum (ara sezzjoni 4.1) kull wieħed. F'pazjenti mogħtija trapjant tač-ċellula steminali ematopojetika (SCT), Rydapt għandu jitwaqqaf 48 siegħa qabel ir-reġim kundizzjonanti għal SCT.

Tibdiliet fid-doża għal pazjenti b'AML

F'Tabella 1 qed jinghataw rakkomandazzjonijiet dwar tibdiliet fid-doża ta' Rydapt għal pazjenti b'AML.

Tabella 1 Pariri dwar interruzzjoni, tnaqqis u twaqqif għal kollox tad-doża f'pazjenti b'AML

Fażi	Kriterji	Doži ta' Rydapt
Induzzjoni, tishih u manutenzjoni	Infiltrati pulmonari ta' Grad 3/4	Interrompi Rydapt għall-bqija tač-ċiklu. Kompli Rydapt bl-istess doża meta l-infiltrat jgħaddi għal Grad ≤ 1 .
	Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi ohra ta' Grad 3/4	Interrompi Rydapt sakemm it-tossiċitajiet ikkunsidrati tal-inqas possibbilment relatati ma' Rydapt ikunu għaddew għal Grad ≤ 2 , imbagħad kompli Rydapt.
	Intervall tal-QTc ta' >470 msec u ≤ 500 msec	Naqqas Rydapt għal 50 mg darba kuljum għall-kumplement tač-ċiklu. Erga' agħti Rydapt bid-doża inizjali fič-ċiklu li jmiss għaladarba l-intervall tal-QTc jitjieb għal ≤ 470 msec fil-bidu tač-ċiklu. Inkella kompli b'50 mg Rydapt darba kuljum.
	Intervall tal-QTc ta' >500 msec	Waqqaf jew interrompi Rydapt għall-kumplement tač-ċiklu. Jekk il-QTc jitjieb għal ≤ 470 msec eżattament qabel ič-ċiklu li jkun imiss, kompli b'Rydapt bid-doża inizjali. Jekk l-intervall tal-QTc ma jitjieb sa meta jigi biex jinbeda č-ċiklu li jmiss tagħtix Rydapt matul dak ič-ċiklu. Rydapt jista' jinżamm għal kemm hemm bżonn ċikli sakemm jitjieb il-QTc.
Manutenzjoni biss	Newtropsenja fi grad 4 (ANC $<0.5 \times 10^9/l$)	Interrompi Rydapt sa ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$, u wara ssokta b'50 mg darbtejn kuljum. Jekk in-newtropsenja (ANC $<1.0 \times 10^9/l$) tippersisti għal $>$ gimagħtejn u hemm suspett li għandha x'taqsam ma' Rydapt, waqqaf Rydapt għal kollox.
	Tossiċità bi Grad 1/2 persistenti	Tossiċità bi Grad 1 jew 2 persistenti li l-pazjenti jistgħu jqisuha bħala mhux aċċettabbli tista' twassal għal twaqqif sa 28 jum.
ANC: Ammont Assolut ta' Newtrofili		

ASM, SM-AHN u MCL

Id-doża inizjali rrakkomandata ta' Rydat hi ta' 100 mg darbtejn kuljum mill-halq.

It-trattament għandu jibqa' jingħata sakemm jibqa' jidher il-benefiċċju kliniku jew sakemm ma sseħħx tossiċità mhux aċċettabbli.

Tibdiliet fid-doża f'ASM, SM-AHN u MCL

F'Tabella 2 qed jingħataw ir-rakkomandazzjonijiet għal tibdiliet fid-doża ta' Rydapt għal pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL.

Tabella 2 Rakkomandazzjonijiet dwar interruzzjoni, tnaqqis u twaqqif għal kollox tad-doża f'pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL

Kriterji	Doži ta' Rydapt
ANC <1.0 x 10 ⁹ /l attribwit għal Rydapt f'pazjenti mingħajr MCL, jew ANC inqas minn 0.5 x 10 ⁹ /l attribwit għal Rydapt f'pazjenti b'valur ANC fil-linja bażi ta' 0.5-1.5 x 10 ⁹ /l	Interrompi Rydapt sakemm l-ANC ≥1.0 x 10 ⁹ /l, imbagħad kompli b'50 mg darbtejn kuljum u, jekk ittollerata, žid għal 100 mg darbtejn kuljum. Waqqaf Rydapt jekk ANC baxx jippersisti għal >21 jum u huwa ssuspettat li huwa relatat ma' Rydapt.
Għadd ta' plejtlits inqas minn 50 x 10 ⁹ /l attribwit għal Rydapt f'pazjenti mingħajr MCL, jew għadd ta' plejtlits inqas minn 25 x 10 ⁹ /l attribwit għal Rydapt f'pazjenti b'għadd ta' plejtlits fil-linja bażi ta' 25-75 x 10 ⁹ /l	Interrompi Rydapt sakemm l-għadd ta' plejtlits ikun aktar jew ugwali għal 50 x 10 ⁹ /l, imbagħad kompli Rydapt b'50 mg darbtejn kuljum u, jekk ittollerata, žid għal 100 mg darbtejn kuljum. Waqqaf Rydapt jekk għadd ta' plejtlits baxx jippersisti għal >21 jum u huwa ssuspettat li huwa relatat ma' Rydapt.
Emoglobina inqas minn 8 g/dl attribwita għal Rydapt f'pazjenti mingħajr MCL, jew anemija ta' periklu għall-ħajja attribwita għal Rydapt f'pazjenti b'valur ta' emoglobina fil-linja bażi ta' 8-10 g/dl	Interrompi Rydapt sakemm l-emoglobina tkun akbar jew ugwali għal 8 g/dl, imbagħad kompli Rydapt b'50 mg darbtejn kuljum u, jekk ittollerata, žid għal 100 mg darbtejn kuljum. Waqqaf Rydapt jekk emoglobina baxxa tippersisti għal >21 jum u huwa ssuspettat li hija relatata ma' Rydapt.
Dardir u/jew rimitter ta' Grad 3/4 minkejja terapija anti-emetika ottimali	Interrompi Rydapt għal 3 ijiem (6 doži), imbagħad kompli b'50 mg darbtejn kuljum u, jekk ittollerata, žid gradwalment għal 100 mg darbtejn kuljum.
Tossiċitajiet mhux ematoloġiċi oħra ta' Grad 3/4	Interrompi Rydapt sakemm l-avveniment ikun għadda għal Grad ≤2, imbagħad kompli Rydapt b'50 mg darbtejn kuljum u, jekk ittollerata, žid għal 100 mg darbtejn kuljum. Waqqaf Rydapt jekk it-tossiċità ma tinżilx għal Grad ≤2 fi żmien 21 jum jew isseħħ tossiċità gravi b'doża mnaqqa ta' Rydapt.
ANC: Ammont Assolut ta' Newtrofili Il-gravità tas-CTCAE: Grad 1 = sintomi ħfief; 2 = sintomi moderati; 3 = sintomi severi; 4 = sintomi li jheddu l-ħajja.	

Doži maqbuża

Jekk tinqabeż doża, il-pazjent għandu jieħu d-doża li jmiss fil-ħin ippjanat.

Jekk isehħ rimettar, il-pazjent ma għandux jieħu doża addizzjonali ta' Rydapt, iżda għandu jieħu d-doża li jkun imiss.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (≥ 65 sena)

Mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża għal pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena (ara sezzjoni 5.2). F'pazjenti li għandhom ≥ 60 sena, Rydapt għandu jintuża biss f'pazjenti eligibbli biex jirċievu kimoterapija ta' induzzjoni intensiva bi status ta' prestazzjoni adegwat u mingħajr komorbożità sinifikanti.

Indeboliment tal-kliwi

Mhuwiex meħtieġ aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat. L-esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever hi limitata u ma teżistix data għal pazjenti b'mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwiex meħtieġ tibdil fid-doża mogħtija lil pazjenti b'indeboliment epatiku hafif jew moderat (Child-Pugh A jew B) (ara sezzjoni 5.2). L-espożizzjoni għal midostaurin u għall-metabolit attiv tiegħu CGP62221 hija sostanzjalment aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi milli dik f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjoni 5.2). Madanakollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni fuq pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi li tissuggerixxi l-ħtieġa li tkun aġġustata d-doża.

Lewkimja promieloċitika akuta

Rydapt ma ġiex studjat f'pazjenti b'lewkimja promieloċitika akuta u għaldaqstant l-użu tiegħu mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti f'din il-popolazzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

Rydapt m'għandux jintuża flimkien ma' korsijiet intensivi ta' kimoterapija kombinata għall-AML pedjatrika li jinkludu anthracyclines, fludarabine u cytarabine minħabba r-riskju ta' rkupru ematoloġiku li jdum (bħal newtopenja u trombocitopenja severi li jdumu) (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rydapt huwa għal użu orali.

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ ma' tazza ilma. Dawn m'għandhomx jinfethu, jitfarrku jew jintmagħdu sabiex wiehed ikun ċert li nġhatat id-doża t-tajba u biex jevita t-togħma hażina tal-kontenut tal-kapsula jintieghem hażin.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe eċċipjent elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-ġhoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4, eż. rifampicin, St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), carbamazepine, enzalutamide, phenytoin (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Newtopenja u infezzjonijiet

In-newtopenja seħhet f'pazjenti mogħtija Rydapt bħala monoterapija u flimkien mal-kimoterapija (ara sezzjoni 4.8). Normalment każijiet ta' newtopenja severa ($ANC < 0.5 \times 10^9/l$) kienu reversibbli billi ma nġhatax Rydapt sakemm il-pazjent ġie f'tiegħu u twaqqaf għal kollox waqt studji ASM, SM-AHN u MCL. Għandu jsir monitoraġġ b'mod regolari tal-ammont taċ-ċelluli bojod tad-dem (WBCs), l-aktar malli jinbeda t-trattament.

F'pazjenti li jiżviluppaw newtropsenja severa mingħajr ebda raġuni, it-trattament b'Rydapt għandu jitwaqqaf momentarjament sakemm l-ANC jkun $\geq 1.0 \times 10^9/l$, skont kif irrakkomandat f'Tabelli 1 u 2. Rydapt għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jiżviluppaw newtropsenja severa rikorrenti jew fit-tul u li hemm suspett li hi relatata ma' Rydapt (ara sezzjoni 4.2).

Kwalunkwe infezzjoni serja attiva għadha tkun ikkontrollata qabel ma jinbeda t-trattament b'Rydapt bħala monoterapija. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni, inkluż kwalunkwe infezzjoni relatata ma' apparat, u jekk issir dijanjosi ta' infezzjoni għandu jingħata trattament xieraq minnufih, inkluż, jekk ikun hemm bżonn, li jitwaqqaf Rydapt għal kollox.

Disfunzjoni kardijaka

Il-pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kongestiva sintomatika kienu esklużi mill-provi kliniċi. Waqt studji ASM, SM-AHN u MCL, kien hemm każijiet ta' disfunzjoni kardijaka fosthom insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF) (inkluż xi fatalitajiet) u tnaqqis tranżitorju tal-frazzjoni tat-tfiġh 'il barra tal-ventrikulu tax-xellug (LVEF). Waqt l-istudju AML randomizzat ma kien hemm ebda differenza fis-CHF bejn il-gruppi mogħtija Rydapt + kimoterapijakimoterapija u placebo + kimoterapija. F'pazjenti f'riskju, Rydapt għandu jintuża b'kawtela u l-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati mill-qrib billi tiġi vvalutata l-LVEF meta klinikament indikat (fil-linja bażi u matul it-trattament).

Frekwenza akbar ta' titwil QTc kienet osservata fil-pazjenti ttrattati b'midostaurin (ara sezzjoni 4.8), madankollu, ma nstabitx spjegazzjoni mekkanistika għal din l-osservazzjoni. Hija meħtieġa attenzjoni f'pazjenti b'riskju ta' titwil QTc (eż. minhabba prodotti mediċinali konkometanti u/jew disturbi fl-elettroliti). Wieħed għandu jqis evalwazzjonijiet tal-intervall tal-QT permezz ta' ECG jekk Rydapt jittiehed flimkien ma' prodotti mediċinali li jgħawlu l-intervall tal-QT.

Tossiċità pulmonari

Kien hemm każijiet ta' mard interstizzjali tal-pulmun (ILD) u pnemonite, f'xi każijiet fatali, fost pazjenti ttrattati b'Rydapt bħala monoterapija jew flimkien ma' kimoterapija. Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorati għal sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD jew pnemonite u Rydapt għandu jitwaqqaf għal kollox f'pazjenti li jgħarrbu sintomi pulmonari indikattivi ta' ILD jew pnemonite mingħajr etjoloġija infettiva li huma fi $\geq$ Grad 3 (NCI CTCAE).

Tossiċità embrijofetali u treddiġh

Nisa tqal għandhom ikunu mgħarrfa dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu; nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw il-parir li jagħmlu test tat-tqala fi żmien 7 ijiem qabel ma jibdedw it-trattament b'Rydapt u sabiex jużaw kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament b'Rydapt u għal mill-inqas 4 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Minhabba li jista' jkun hemm reazzjonijiet avversi fi trabi mreddgħa minhabba Rydapt, in-nisa għandhom jieqfu jreddgħu matul it-trattament b'Rydapt u għal mill-inqas 4 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti pedjatriċi

Rydapt m'għandux jintuża flimkien ma' korsijiet intensivi ta' kimoterapija kombinata għall-AML pedjatrika li jinkludu anthracyclines, fludarabine u cytarabine minhabba r-riskju ta' rkupru ematoloġiku li jdum (bħal newtropsenja u tromboċitopenija severi li jdumu) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Indeboliment tal-kliewi sever

Hija meħtieġa attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-għoti ta' midostaurin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever jew b'marda fil-kliewi fi stadju finali u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal tossiċità (ara sezzjoni 5.2).

Interazzjonijiet

Hija mehtieġa attenzjoni meta jiġi ordnat biex jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom midostaurin li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4, bħal, iżda mhux limitati għal, antifungali (eż. ketoconazole), ċerti antivirali (eż. ritonavir), antibijotiċi makrolidi (eż. clarithromycin) u nefazodone għaliex dawn jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' midostaurin fil-plażma speċjalment meta (jerga') jinbeda t-trattament b' midostaurin (ara sezzjoni 4.5). Prodotti mediċinali alternattivi li ma jinibixxux b' mod qawwi l-attività ta' CYP3A4 għandhom jiġu kkunsidrati. F' sitwazzjonijiet fejn ma jeżistux alternattivi terapewtiċi sodisfaċenti, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tossiċità relatata ma' midostaurin.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih macrogolglycerol hydroxystearate, li jista' jikkawża skumdità fl-istonku u dijarrea.

Dan il-prodott mediċinali fih 666 mg ta' alkoħol (ethanol) f' kull doża ta' 200 mg (doża massima ta' kuljum), li hija ekwivalenti għal 14 vol. % ethanol anhydrous. L-ammont f' doża ta' 200 mg ta' din il-mediċina huwa ekwivalenti għal 17 ml ta' birra jew 7 ml ta' inbid. L-ammont żgħir ta' alkoħol f' din il-mediċina mhux se jkollu effetti notevoli. L-alkoħol jista' jkun ta' ħsara għall-pazjenti li għandhom problemi relatati mal-alkoħol, epilessija jew problemi fil-fwied jew waqt it-tqala jew it-treddiġh.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Midostaurin jgħaddi minn metabolizmu epatiku estensiv primarjament permezz tal-enzimi CYP3A4 li jew huma indotti jew inibiti minn numru ta' prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin.

L-effett ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq Rydapt

Prodotti mediċinali jew sustanzi magħrufa li jaffettwaw l-attività ta' CYP3A4 jistgħu jaffettwaw il-konċentrazzjonijiet ta' midostaurin fil-plażma u għaldaqstant is-sigurtà u/jew l-effikaċja ta' Rydapt.

Indutturi qawwija ta' CYP3A4

L-użu ta' Rydapt flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine, rifampicin, enzalutamide, phenytoin, St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) hu kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). Indutturi qawwija ta' CYP3A4 jnaqqsu l-espożizzjoni ta' midostaurin u tal-metaboliti attivi tiegħu (CGP52421 u CGP62221). Waqt studju fost suġġetti b' saħħithom l-għoti flimkien tal-induttur qawwi CYP3A4 rifampicin (600 mg kuljum) fi stat fiss flimkien ma' doża waħda ta' 50 mg midostaurin bis- C_{max} ta' midostaurin imnaqqas bi 73% u l- AUC_{inf} b' 96% bħala medja, rispettivament. CGP62221 wera reazzjoni simili. Il-medja tal- AUC_{last} ta' CGP52421 niżel b' 60%.

Inibituri qawwija ta' CYP3A4

Inibituri qawwija ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet ta' midostaurin fid-demm. Fi studju b' 36 suġġett b' saħħithom, l-għoti tal-inibitur qawwi CYP3A4 ketoconazole fi stat fiss flimkien ma' doża singola ta' 50 mg midostaurin wassal għal żieda qawwija fl-espożizzjoni ta' midostaurin (żieda tas- C_{max} ta' 1.8 darba u żieda tal- AUC_{inf} b' 10 darbiet) u żieda tal- AUC_{inf} ta' CGP62221 bi 3.5 drabi, filwaqt li s- C_{max} tal-metaboliti attivi (CGP62221 u CGP52421) niżlu bin-nofs (ara sezzjoni 5.2). Midostaurin fi stat fiss (50 mg darbtejn kuljum għal 21 jum), mal-inibitur qawwi CYP3A4 itraconazole fi stat fiss lil sottogrupp ta' pazjenti (N=7), midostaurin fi stat fiss (C_{min}) żdied bi 2.09 drabi. Is- C_{min} ta' CGP52421 żdied b' 1.3 drabi, filwaqt li ma deher l-ebda effett sinjifikanti fl-espożizzjoni ta' CGP62221 (ara sezzjoni 4.4).

L-effett ta' Rydapt fuq prodotti mediċinali oħrajn

Sottostrati tal-enzimi ta' CYP

F' suġġetti b' saħħithom, l-għoti flimkien ta' doża waħda ta' bupropion (sottostrat ta' CYP2B6) ma' dozi multipli ta' midostaurin (50 mg darbtejn kuljum) fi stat fiss naqqas l- AUC_{inf} u l- AUC_{last} ta'

bupropion bi 48% u b'49% rispettivament u $s-C_{max}$ b'55% imqabbel mal-ghoti ta' bupropion wahdu. Dan jindika li midostaurin huwa induttur hafif ta' CYP2B6. Prodotti medicinali b'firxa terapewtika dejqa li huma sottostrati ta' CYP2B6 (eż. bupropion jew efavirenz) għandhom jintużaw b'għaqal meta jingħataw flimkien ma' midostaurin, u jaf ikun hemm bżonn li tkun aġġustata d-doża biex tinkiseb l-aħjar espożizzjoni.

Skont *data in vitro*, midostaurin u l-metaboliti attivi tiegħu, CGP52421 u CGP62221, huma inibituri ta' CYP1A2 u CYP2E1 u indutturi ta' CYP1A2. Għaldaqstant, prodotti medicinali b'firxa terapewtika dejqa li huma sottostrati ta' CYP1A2 (eż. tizanidine) u CYP2E1 (eż. chlorzoxazone) għandhom jintużaw b'għaqal meta jingħataw flimkien ma' midostaurin, u jaf ikun hemm bżonn li tkun aġġustata d-doża biex tinkiseb l-aħjar espożizzjoni.

Sottosrati tat-trasportaturi

F'suġġetti b'saħħithom, l-ghoti flimkien ta' doża wahda ta' rosuvastatin (sottostrat ta' BCRP) ma' doża wahda ta' midostaurin (100 mg) żied l-AUC_{inf} u l-AUC_{last} ta' rosuvastatin bi 37% u bi 48% rispettivament, u $s-C_{max}$ kien madwar id-doppju (2.01 drabi) imqabbel mal-ghoti ta' rosuvastatin wahdu. Dan jindika li midostaurin għandu effett inibitorju hafif fuq is-sottostrati ta' BCRP. Prodotti medicinali b'firxa terapewtika dejqa li huma sottostrati tat-trasportatur BCRP (eż. rosuvastatin jew atorvastatin) għandhom jintużaw b'għaqal meta jingħataw flimkien ma' midostaurin, u jaf ikun hemm bżonn li tkun aġġustata d-doża biex tinkiseb l-aħjar espożizzjoni.

Kontraċettivi ormonali

M'hemmx interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti bejn dozi multipli ta' midostaurin (50 mg darbtejn kuljum) fi stat fiss u kontraċettivi orali li fihom ethinyl estradiol u levonorgestrel f'nisa b'saħħithom. Għaldaqstant, mhuwiex imbassar li l-affidabilità kontraċettiva f'din it-taħlita se tixxekkel meta mogħtija flimkien ma' midostaurin.

Interazzjonijiet mal-ikel

F'individwi b'saħħithom, l-assorbiment ta' midostaurin (AUC) żdied b'medja ta' 22% meta Rydapt ingħata ma' ikla normali u b'medja ta' 59% meta ngħata flimkien ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham. Il-quċċata tal-koncentrazzjoni ta' midostaurin (C_{max}) niżlet b'20% meta ngħata ma' ikla normali u b'27% meta ngħata ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaham meta mqabbel ma' meta ngħata fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

Rydapt huwa rrakkomandat li jingħata mal-ikel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom ikunu mgħarrfa li studji fuq l-annimali wrew li midostaurin jagħmel ħsara lill-feti li qed jiżviluppaw. Nisa li huma attivi sesswalment u li jistgħu joħorġu tqal huma avżati sabiex jagħmlu test tat-tqal fi żmien 7t ijiem qabel ma jibdwu jiehdu t-trattament b'Rydapt u għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva (metodu li jwasslu għal rata ta' anqas minn 1% ta' tqaliet) meta qed jużaw Rydapt u għal mill-inqas 4 xhur wara li jwaqqfu t-trattament b'Rydapt.

Tqala

Midostaurin jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil nisa tqal. M'hemmx studji xierqa u kkontrollati sew fost nisa tqal. Studji dwar ir-riproduttività f'firien u fniek urew li midostaurin wassal għal tossiċità tal-fetu (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Rydapt mhux irrikmandat waqt it-tqala jew fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal, li mhumieq jużaw kontraċettivi. Nisa tqal għandhom ikunu avżati dwar ir-riskju li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

Mhux maghruf jekk midostaurin jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Skont *data* disponibbli mill-annimali ntwera li midostaurin kif ukoll il-metaboliti attivi tiegħu jghaddu fil-halib ta' firien li jreddgħu. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt it-trattamebt b'Rydapt u għal mill-inqas 4 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effett ta' Rydapt fuq il-fertilità tal-bniedem. Studji fuq l-annimali dwar midostaurin urew fertilità mdgħajfa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rydapt għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Kienu rrapportati sturdament u mejt f'pazjenti mogħtija Rydapt u dawn għandhom jitqiesu meta ssir evalwazzjoni tal-hila tal-pazjent biex issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

AML

L-evalwazzjoni dwar is-sigurtà ta' Rydapt (50 mg darbtejn kuljum) lil pazjenti li għadha kif saritilhom dijanjosi ta' AML b'mutazzjoni tal-FLT3 tissejjes fuq studju f'fażi III, randomizzat, *double-blind* u kkontrollat bil-placebo b'717-il pazjent. It-tul ta' żmien medjan shih ta' espożizzjoni kien ta' 42 ġurnata (firxa minn jumejn sa 576 jum) għal pazjenti fil-grupp mogħti Rydapt flimkien ma' kimoterapija standard kontra 34 jum (firxa minn jum sa 465 jum) għal pazjenti fil-grupp mogħti l-placebo flimkien ma' kimoterapija standard. Għall-205 pazjenti (120 fil-grupp mogħti Rydapt u 85 fil-grupp mogħti l-placebo) li ssieħbu fil-fażi ta' manutenzjoni, it-tul ta' żmien medjan ta' espożizzjoni waqt il-manutenzjoni kien ta' 11-il xahar għaž-żewġ gruppi (16 sa 520 jum għall-grupp mogħti Rydapt u ta' 22 sa 381 jum għall-grupp mogħti l-placebo).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni (ARs) fil-grupp mogħti Rydapt kienu newtropa bid-deni (83.4%), dardir (83.4%), dermatite esfoljattiva (61.6%), rimettar (60.7%), ugiġh ta' ras (45.9%), petechiae (35.8%) u deni (34.5%). L-aktar ARs frekwenti fi Grad 3/4 kienu newtropa bid-deni (83.5%), limfopenija (20.0%), infezzjoni minhabba t-tagħmir użat (15.7%), dermatite esfoljattiva (13.6%), iperglicemija (7.0%) u dardir (5.8%). L-iktar anormalitajiet frekwenti fil-laboratorju kienu tnaqqis fl-emoglobina (97.3%), tnaqqis fl-ANC (86.7%), żieda fl-ALT (84.2%), żieda fl-AST (73.9%) u ipokalemija (61.7%). L-aktar anormalitajiet frekwenti fil-laboratorju fi Grad 3/4 kienu tnaqqis fl-ANC (85.8%), tnaqqis fl-emoglobina (78.5%), żieda fl-ALT (19.4%) u ipokalemija (13.9%).

ARs serji seħħew b'rati simili fost il-pazjenti fil-grupp mogħti Rydapt kontra l-grupp mogħti l-placebo. L-aktar AR serju frekwenti fiż-żewġ gruppi kienet in-newtropa bid-deni (16%).

It-twaqqif għal kollox minhabba xi reazzjoni avversa seħħ fi 3.1% tal-pazjenti fil-grupp mogħti Rydapt kontra 1.3% fil-grupp mogħti l-placebo. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti fi Grad 3/4 li wasslet għat-twaqqif għal kollox fil-grupp mogħti Rydapt kienet id-dermatite esfoljattiva (1.2%).

Il-profil ta' sigurtà matul il-fażi ta' manutenzjoni

Filwaqt li Tabella 3 tipprovdi l-inċidenza tal-ARs tul iż-żmien kollu li dam għaddej l-istudju, meta saret evalwazzjoni separata tal-fażi ta' manutenzjoni (Rydapt bhala aġent wahdieni jew il-placebo), dehret differenza fit-tip u l-gravità tal-ARs. L-inċidenza shiħa tal-ARs matul il-fażi ta' manutenzjoni kienet generalment aktar baxxa milli matul il-fażi ta' tnedija u konsolidazzjoni. Inċidenzi ta' ARs kienu, madanakollu, oġhla għall-grupp mogħti Rydapt milli għall-grupp mogħti l-placebo matul il-fażi ta' manutenzjoni. L-ARs li jseħħu aktar ta' spiss fil-grupp ta' midostaurin meta mqabbel ma' placebo matul il-manutenzjoni jinkludu: dardir (46.4% meta mqabbel ma' 17.9%), iperglicemija (20.2% meta

mqabbel ma' 12.5%), rimettar (19% meta mqabbel ma' 5.4%) u titwil tal-QT (11.9% meta mqabbel ma' 5.4%).

Il-biċċa l-kbira tal-anormalitajiet ematoloġiċi rrappurtati sehhew matul il-fażi ta' tnedija u konsolidazzjoni meta l-pazjenti ngħataw Rydapt jew placebo flimkien mal-kimoterapija. L-iktar anormalitajiet ematoloġiċi frekwenti fi Grad 3/4 rrappurtati f'pazjenti matul il-fażi ta' manutenzjoni b'Rydapt kienu t-tnaqqis fl-ANC (20.8% kontra 18.8%) u lewkopenija (7.5% kontra 5.9%).

L-ARs irrappurtati matul il-fażi ta' manutenzjoni wasslu għal twaqqif totali ta' 1.2% tal-pazjenti fil-grupp mogħti Rydapt u xejn fil-grupp mogħti l-placebo.

ASM, SM-AHN u MCL

Is-sigurtà ta' Rydapt (100 mg darbtejn kuljum) bħala aġent waħdieni f'pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL kienet evalwata f'142 pazjent waqt studji b'żewġ gruppi singoli, *open-label* u multiċentriċi. Id-dewmien medju tal-espożizzjoni għal Rydapt kien ta' 11.4 xhur (firxa: minn 0 sa 81 xahar).

L-aktar ARs frekwenti kienu dardir (82%), rimettar (68%), dijarrea (51%), edema periferali (35%) u għeja (31%). L-aktar ARs frekwenti bi Grad 3/4 kienu għeja (8.5%), sepsis (7.7%), pnemonja (7%), newtropa bid-deni (7%) u dijarrea (6.3%). L-aktar anormalitajiet mhux ematoloġiċi frekwenti li dehru fil-laboratorju kienu ipergliċemija (93.7%), żieda fl-ammont shiħ ta' bilirubina (40.1%), żieda fil-lipase (39.4%), żieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (33.8%), u żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) (33.1%), filwaqt li l-aktar anormalitajiet ematoloġiċi frekwenti li dehru fil-laboratorju kienu t-tnaqqis tal-ammont assolut ta' limfoċiti (73.2%) u t-tnaqqis tal-ANC (58.5%). L-aktar anormalitajiet frekwenti bi Grad 3/4 li dehru fil-laboratorju kienu t-tnaqqis tal-ammont assolut ta' limfoċiti (45.8%), u tnaqqis tal-ANC (26.8%), ipergliċemija (19%), u żieda tal-lipase (17.6%).

Tibdiliet fid-doża (interruzzjoni jew aġġustament) minhabba ARs sehhew f'31% tal-pazjenti. L-aktar ARs frekwenti li wasslu għal tibdil fid-doża (inċidenza ta' $\geq 5\%$) kienu d-dardir u r-rimettar.

ARs li wasslu għal twaqqif għal kollox tat-trattament sehhew fi 9.2% tal-pazjenti. L-aktar frekwenti (inċidenza ta' $\geq 1\%$) kienu newtropa bid-deni, dardir, rimettar u effużjoni plewrali.

Lista ttabulata tal-effetti mhux mixtieqa

L-ARs qed jitnizzlu skont is-sistema ta' klassifika tal-organi MedRA. F'kull sistema tal-klassifika tal-organu, l-ARs qed jidhru skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet frekwenti jidhru l-ewwel, filwaqt li qed tintuża l-konvenzjoni li ġejja (CIOMS III): komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, huma ppreżentati reazzjonijiet avversi skont l-ordni ta' kemm huma serji.

AML

Tabella 3 tirrappreżenta l-kategorija tal-frekwenza tal-ARs irrappurtati fl-istudju f'fażi III f'pazjenti li għadha kif saritilhom dijanjosi ta' AML b'mutazzjoni tal-FLT3 u waqt esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi osservata f'AML

Reazzjoni avversa	Gradi kollha ta'	Gradi 3/4	Kategorija tal-frekwenza
	Rydapt + kimo n=229 ¹ %	Rydapt + kimo n=345 ¹ %	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjoni minhabba t-tagħmir użat	24	15.7	Komuni ħafna
Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	5.2	0.6	Komuni
Sepsis newtopenika	0.9	3.5	Mhux komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Newtopenja bid-deni	83.4	83.5	Komuni ħafna
Petechiae	35.8	1.2	Komuni ħafna
Limfopenija	16.6	20	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema immuni			
Sensittività eċċessiva	15.7	0.6	Komuni ħafna
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni			
Iperuriċemija	8.3	0.6	Komuni
Disturbi psikjatriċi			
Nuqqas ta' rqad	12.2	0	Komuni ħafna
Disturbi fis-sistema nervuża			
Ugħigh ta' ras	45.9	2.6	Komuni ħafna
Sinkopè	5.2	4.6	Komuni
Tregħid	3.9	0	Komuni
Disturbi fl-ghajnejn			
Edema fil-kappell tal-ghajn	3.1	0	Komuni
Disturbi fil-qalb			
Pressjoni baxxa	14.4	5.5	Komuni ħafna
Takikardija tas-sinus	9.6	1.2	Komuni
Pressjoni għolja	7.9	2.3	Komuni
Effużjoni perikardjali	3.5	0.6	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Epistassi	27.5	2.6	Komuni ħafna
Ugħigh fil-laringi	11.8	0.6	Komuni ħafna
Marda tal-interstizju tal-pulmun/Pnewmonite ²	11.4	4.9	Komuni ħafna
Qtugħ ta' nifs	10.9	5.5	Komuni ħafna
Effużjoni plewrali	5.7	0.9	Komuni
Nażofarinigite	8.7	0	Komuni
Sindromu ta' distress respiratorju akut	2.2	2.3	Komuni
Disturbi gastrointestinali			
Dardir	83.4	5.8	Komuni ħafna
Rimettar	60.7	2.9	Komuni ħafna
Stomatite	21.8	3.5	Komuni ħafna
Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome	16.6	0	Komuni ħafna
Murliti	15.3	1.4	Komuni ħafna
Skumdità anorettali	7	0.9	Komuni
Skumdità addominali	3.5	0	Komuni

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Dermatite esfoljattiva	61.6	13.6	Komuni hafna
Iperidrozi	14.4	0	Komuni hafna
Ġilda xotta	7	0	Komuni
Keratite	6.6	0.3	Komuni
Dermatosi newtrofilika akuta bid-deni ³	-	-	Mhux magħrufa
Disturbi muskuluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi			
Uġiġħ fid-dahar	21.8	1.4	Komuni hafna
Artralġja	14	0.3	Komuni hafna
Uġiġħ fl-ġhadam	9.6	1.4	Komuni
Uġiġħ fl-estremijiet	9.6	1.4	Komuni
Uġiġħ fl-ġhonq	7.9	0.6	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata			
Deni	34.5	3.2	Komuni hafna
Trombozi minħaba l-catheter	3.5	2	Komuni
Investigazzjonijiet			
Tnaqqis tal-emoglobina*	97.3	78.5	Komuni hafna
Tnaqqis tal-ANC*	86.7	85.8	Komuni hafna
Żieda tal-ALT*	84.2	19.4	Komuni hafna
Żieda tal-AST*	73.9	6.4	Komuni hafna
Ipokalemija*	61.7	13.9	Komuni hafna
Iperglicemija	20.1	7	Komuni hafna
Ipernatremija*	20	1.2	Komuni hafna
Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma ³	19.7	5.8	Komuni hafna
Titwil tal-ħin parzjali ta' tromboplastin attiv	12.7	2.6	Komuni hafna
Iperkalcemija*	6.7	0.6	Komuni
Żieda fil-piż	6.6	0.6	Komuni
¹ Għal siti fejn saru l-provi fl-Amerka ta' Fuq, il-gradi kollha ngabru għal episodji avversi speċifikati minn qabel. Għall-episodji avversi l-oħra kollha, gradi 3 u 4 biss ingabru. Għaldaqstant, il-gradi kollha tal-episodji avversi jinsabu miġbura fil-qosor għall-pazjenti biss f'siti fejn saru l-provi li mhumix mill-Amerka ta' Fuq, filwaqt li Gradi 3 u 4 jinsabu miġbura fil-qosor għall-pazjenti fis-siti kollha fejn saru l-provi. ² Din l-AR kienet inkluża wara li ġiet identifikata fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq. Il-marda tal-interstizju tal-pulmun kienet derivata mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Rydapt permezz ta' rapporti spontani ta' każijiet u każijiet fil-letteratura. Ebda każ ta' marda tal-interstizju tal-pulmun ma kien irrapportat fl-istudju tal-fażi III. ³ Dawn l-ARs kienu inklużi wara identifikazzjoni fl-ambjent wara t-tqegħid fis-suq. * Il-frekwenza hi msejsa skont il-figuri fil-laboratorju.			

ASM, SM-AHN u MCL

Tabella 4 tirrappreżenta l-kategorija tal-frekwenza tal-ARs skont *data* miġbura minn żewġ studji fost pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi osservata f'ASM, SM-AHN u MCL

Reazzjoni avversa	Rydapt (100 mg darbtejn kuljum) N=142		Kategorija tal-frekwenza
	Gradi kollha %	Gradi 3/4 %	
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet			
Infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina	13	2.8	Komuni ħafna
Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju	11	1.4	Komuni ħafna
Pnewmonja	8.5	7.0	Komuni
Sepsis	7.7	7.7	Komuni
Bronkite	5.6	0	Komuni
Erpiti orali	4.9	0	Komuni
Ċistite	4.2	0	Komuni
Sinużite	4.2	0.7	Komuni
Erisipelas	3.5	1.4	Komuni
Erpiti zoster	3.5	0.7	Komuni
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika			
Newtropsenja bid-deni	7.7	7.0	Komuni
Disturbi fis-sistema immuni			
Sensittività eċċessiva	2.1	0	Komuni
Xokk anafilattiku	0.7	0.7	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża			
Ugħiħ ta' ras	26	1.4	Komuni ħafna
Sturdament	13	0	Komuni ħafna
Disturb fl-attenzjoni	7	0	Komuni
Tregħid	6.3	0	Komuni
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika			
Vertigo	4.9	0	Komuni
Disturbi vaskulari			
Pressjoni baxxa	9.2	2.1	Komuni
Ematoma	6.3	0.7	Komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali			
Dispnea	18	5.6	Komuni ħafna
Sogħla	16	0.7	Komuni ħafna
Effużjoni plewrali	13	4.2	Komuni ħafna
Epistassi	12	2.8	Komuni ħafna
Ugħiħ orofaringali	4.2	0	Komuni
Marda tal-interstizju tal-pulmun /Pnewmonite ¹	2.1	0	Komuni
Disturbi gastrointestinali			
Dardir	82	5.6	Komuni ħafna
Rimettar	68	5.6	Komuni ħafna
Dijarrea	51	6.3	Komuni ħafna
Konstipazzjoni	29	0.7	Komuni ħafna
Dispepsja	5.6	0	Komuni
Emorraġġa gastrointestinali	4.2	3.5	Komuni

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata			
Edema periferali	35	3.5	Komuni ħafna
Għeja	31	8.5	Komuni ħafna
Deni	27	4.2	Komuni ħafna
Astenja	4.9	0.7	Komuni
Dehxiet ta' bard	4.9	0	Komuni
Edema	4.2	0.7	Komuni
Investigazzjonijiet			
Iperglicemija (mhux wara sawm)*	93.7	19.0	Komuni ħafna
Tnaqqis tal-limfoċiti assoluti*	73.2	45.8	Komuni ħafna
Tnaqqis tal-ANC*	58.5	26.8	Komuni ħafna
Żieda tat-total tal-bilirubina*	40.1	4.9	Komuni ħafna
Żieda tal-lipase*	39.4	17.6	Komuni ħafna
Żieda tal-AST*	33.8	2.8	Komuni ħafna
Żieda tal-ALT*	33.1	3.5	Komuni ħafna
Żieda tal-amylase*	20.4	7.0	Komuni ħafna
Titwil fil-QT tal-elettrokardjogramma ¹	10.6	0.7	Komuni ħafna
Żieda fil-piż	5.6	2.8	Komuni
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			
Tbengil	6.3	0	Komuni
Waqgħat	4.2	0.7	Komuni
* Il-frekwenza hi msejsa skont il-figuri fil-laboratorju.			
¹ Dawn l-ARs kienu inkluzi wara li ġew identifikata fl-ambjent wara t-tqegħid fis-suq.			

Deskrizzjoni ta' effetti mhux mixtieqa magħżula

Disturbi gastrointestinali

Dardir, rimettar u dijarea kienu osservati f'pazjenti AML, ASM, SM-AHN u MCL. F'pazjenti ASM, SM-AHN u MCL, dawn l-avvenimenti wasslu għal aġġustament jew interruzzjoni fid-doża f'26% u għal twaqqif f'4.2% tal-pazjenti. Ħafna mill-avvenimenti seħħew fl-ewwel 6 xhur ta' trattament u kienu ġestiti bi prodotti mediċinali profilattici ta' appoġġ.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza rappurtata ta' doża eċċessiva fil-bnedmin hi limitata ħafna. Inġhataw doži singoli sa 600 mg b'tollerrabbiltà akuta aċċettabbli. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu dijarrea, uġiġh fl-addome u rimettar.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal midostaurin. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku u ta' appoġġ xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinasi, Kodiċi ATC: L01EX10

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Midostaurin jinibixxi r-riċettur multiplu tat-tyrosine kinase, inkluż l-FLT3 u KIT kinase. Midostaurin jinibixxi s-senjalazzjoni tar-riċettur ta' FLT3 u jinduċi l-arrest u l-apoptożi taċ-ċiklu taċ-ċellula fiċ-ċelluli tal-lewkimja li jesprimu riċetturi mutanti ta' FLT3 ITD jew TKD jew jesprimu FLT3 b'mod eċċessiv ir-riċetturi tat-tip selvaġġ. *Data in vitro* tindika li midostaurin jinibixxi r-riċetturi KIT tal-mutant D816V f'livelli ta' espożizzjoni miksuba mill-pazjenti (il-medja tal-espożizzjoni miksuba hi oġġla minn dik ta' IC₅₀). *Data in vitro* tindika li r-riċetturi tat-tip selvaġġ KIT huma ħafna anqas inibiti f'dawn il-konċentrazzjonijiet (il-medja tal-espożizzjoni miksuba hi oġġla minn dik ta' IC₅₀). Midostaurin jinterferixxi ma' senjalazzjoni aberranti permezz ta' KIT D816V u jinibixxi l-proliferazzjoni taċ-ċellula steminali, is-sopravivenza u l-ħruġ tal-istamina.

Barra minn hekk, midostaurin jinibixxi bosta riċetturi oħrajn tat-tyrosine kinase fosthom PDGFR (riċettur tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtlits) jew il-VEGFR2 (riċettur 2 tal-fattur tat-tkabbir tal-endoteljali vaskulari), kif ukoll membri tal-familja ta' serine/threonine kinase PKC (proteina tal-kinasi C). Midostaurin jehel mad-dominju katalittiku ta' dawn il-kinases u jinibixxi s-senjalazzjoni mitogenika tal-fatturi rispettivi tat-tkabbir fiċ-ċelluli, li jwassal sabiex jieqaf it-tkabbir.

Midostaurin flimkien ma' aġenti kimoterapewtiċi (cytarabine, doxorubicin, idarubicin u daunorubicin) wassal għal inibizzjoni tat-tkabbir sinergistiku f'linji ċellulari AML li jesprimu FLT3-ITD.

Effetti farmakodinamiċi

Ġew identifikati żewġ metaboliti ewlenin f'mudelli murini u fil-bnedmin, i.e. CGP62221 u CGP52421. Waqt provi ta' proliferazzjoni b'ċelluli li jesprimu FLT3-ITD, CGP62221 wera potenza simili mqabbla mal-kompost parentali, madanakollu CGP52421 kien madwar 10 darbiet inqas potenti.

Elettrofizjoloġija kardijaka

Studju ddedikat għall-QT fost 192 suġġett b'saħħithom b'doża ta' 75 mg darbtejn kuljum ma wrietx titwil klinikament sinjifikanti tal-QT b'midostaurin u CGP62221 imma t-tul ta' żmien tal-istudju ma kienx twil biżżejjed sabiex ikejjel l-effetti tat-titwil tal-QTc tal-metabolit CGP52421 b'azzjoni mtawla. Għaldaqstant, il-bidla mil-linja bażi fil-QTcF bil-konċentrazzjoni ta' midostaurin u ż-żewġ metaboliti kienet analizzata aktar fil-fond waqt il-fażi II tal-istudju f'116-il pazjent b'ASM, SM-AHN jew MCL. Fil-quċċata tal-medjan tal-konċentrazzjonijiet tas-C_{min} miksuba b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum, la midostaurin, la CGP62221 u lanqas CGP52421 ma wrew il-potenzjal li jikkawżaw titwil sinjifikanti klinikament tal-QTcF, minhabba li l-oġġla faxex tat-tibdil imbassar għal dawn il-livelli ta' konċentrazzjonijiet kien anqas minn 10 msec (5.8, 2.4, u 4.0 msec, rispettivament). Fil-popolazzjoni ASM, SM-AHN u MCL, 25.4% tal-pazjenti kellhom mill-inqas kejl wieħed bl-ECG bi QTcF akbar minn 450 ms u 4.7% akbar minn 480 ms.

Effikaċja klinika u sigurtà

AML

L-effikaċja u s-sigurtà ta' midostaurin flimkien ma' kimoterapija standard kontra placebo flimkien ma' kimoterapija standard b'terapija ta' manutenzjoni b'aġent waħdieni kienu mistħarrġa f'717-il pazjent (età minn 18 sa 60 sena) fi studju randomizzat, *double-blind*, f'fażi III. Pazjenti li għadha kif saritilhom dijanjosi ta' AML b'mutazzjoni tal-FLT3 kif determinat waqt prova ta' studju kliniku nġhażlu b'mod randomizzat (1:1) sabiex jirċievu midostaurin 50 mg darbtejn kuljum (n=360) jew placebo (N=357) wara xulxin flimkien ma' induzzjoni standard ta' daunorubicin (60 mg/m² kuljum fil-ġranet 1-3)/cytarabine (200 mg/m² kuljum fil-ġranet 1-7) u konsolidazzjoni b'doża għolja ta'

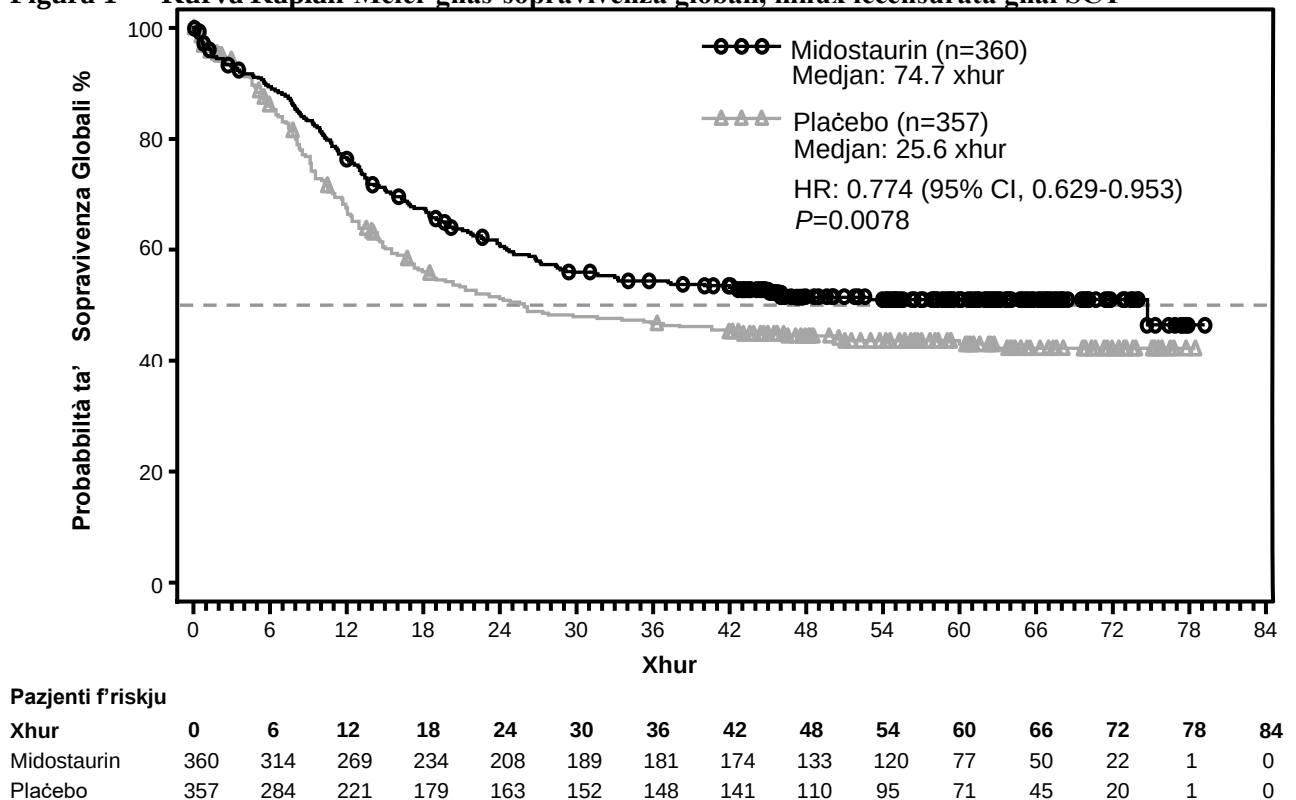
cytarabine (3 g/m² kull 12-il siegħa fil-ġranet 1, 3, 5), segwita bi trattament b'midostaurin jew bi placebo skont il-programm inizjali għal 12-il ċiklu addizzjonali (28 jum/ċiklu). Filwaqt li l-istudju inkluda pazjenti b'anormalitajiet ċitogenetiċi varji relatati ma' AML, pazjenti b'lewkimja promielocitika akuta (M3) jew terapija b'rabta ma' AML ġew esklużi. Il-pazjenti ġew stratifikati skont il-qagħda tal-mutazzjoni ta' FLT3: TKD, ITD bi proporzjon allelika ta' <0.7, u b'ITD bi proporzjon allelika ta' ≥0.7.

Iż-żewġ gruppi ta' trattament kienu ġeneralment ibbilanċjati fir-rigward tad-demografiċi tal-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi. L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 47 sena (firxa: 18 sa 60 sena), bil-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni ECOG ta' 0 jew 1 (88.3%), u bosta pazjenti kellhom AML *de novo* (95%). Mill-pazjenti li kellhom taġġir irrappurtat dwar ir-razza, 88.1% kienu Kkawkażi. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (77.4%) kellhom mutazzjonijiet FLT3-ITD, ħafna minnhom (47.6%) bi proporzjon allelika baxxa (<0.7%), u 22.6% tal-pazjenti kellhom mutazzjonijiet FLT3-TKD. Tmienja u erbghin fil-mija kienu rġiel fil-grupp mogħti midostaurin u 41% fil-grupp mogħti placebo.

Pazjenti li għaddew għal trapjant taċ-ċellula steminali ematopojetika (SCT) ma baqgħux jirċievu t-trattament qabel it-tnedija tar-reġim kundizzjonanti għal SCT. Ir-rata globali ta' SCT kienet ta' 59.4% (214/360) tal-pazjenti fil-grupp mogħti midostaurin flimkien ma' kimoterapija standard kontra 55.2% (197/357) fil-grupp mogħti l-placebo flimkien ma' kimoterapija standard. Il-pazjenti kollha baqgħu segwiti għas-sopravivenza.

L-*endpoint* primarju tal-istudju kienet is-sopravivenza globali (OS), imkejla mid-data ta' randomizzazzjoni sal-mewt kienet x'kienet il-kawża. L-analiżi primarja saret wara li baqgħu jiġu osservati għal mill-inqas madwar 3.5 snin wara r-randomizzazzjoni tal-aħħar pazjent. L-istudju wera titjib qawwi statistikament sinifikanti fl-OS bi tnaqqis ta' 23% tar-riskju ta' mewt għall-grupp mogħti midostaurin flimkien ma' kimoterapija standard fuq il-grupp mogħti l-placebo flimkien ma' kimoterapija standard (ara Tabella 6 u Figura 1).

Figura 1 Kurva Kaplan-Meier għas-sopravivenza globali, mhux iċċensurata għal SCT



L-*endpoint* sekondarju ewlieni kien ta' sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS; episodju ta' EFS jitfisser bħala inabbiltà li tinkiseb remissjoni shiha (CR) fi żmien 60 jum mit-tnedija tat-terapija tal-protokoll, jew rikaduta, jew mewt kienet x'kienet il-kawża). L-EFS wera titjib sinifikanti statistikament għal midostaurin flimkien ma' kimoterapija standard meta mqabbel ma' placebo flimkien ma' kimoterapija standard (HR: 0.78 [95% CI, 0.66 to 0.93] p = 0.0024), u l-EFS medjan ta' 8.2 xhur u 3.0 xhur, rispettivament; ara Tabella 5.

Tabella 5 L-effikaċja ta' midostaurin fl-AML

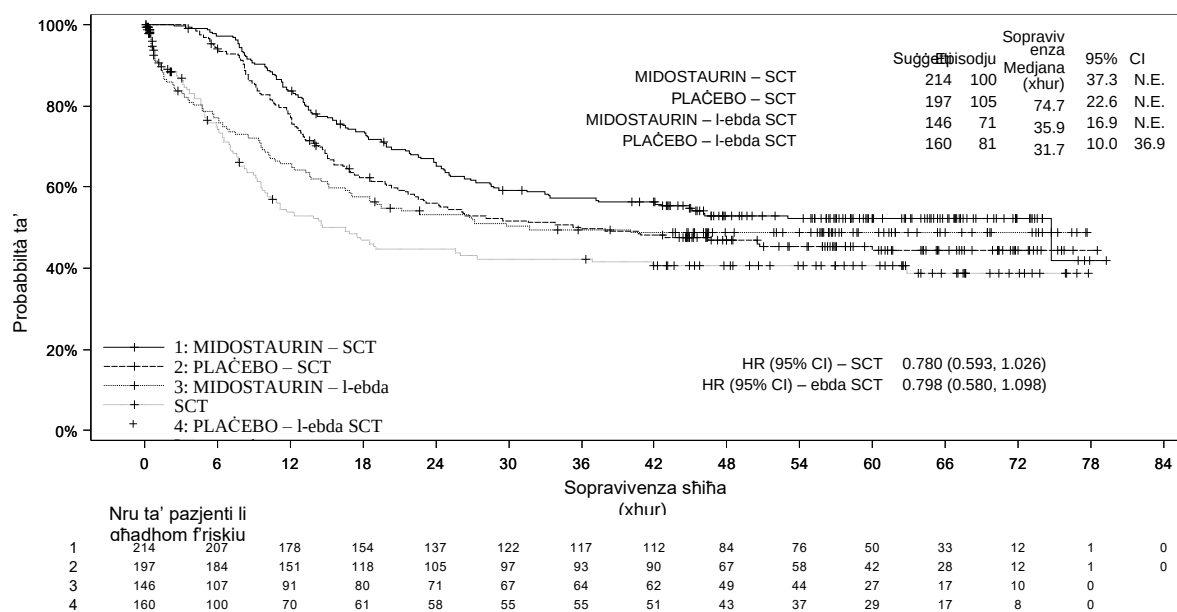
Parametru tal-effikaċja	Midostaurin n=360	Plaċebo n=357	HR* (95% CI)	Valur-p [‡]
Sopravivenza globali (OS)¹				
OS medjani f'xhur (95% CI)	74.7 (31.5, NE)	25.6 (18.6, 42.9)	0.77 (0.63, 0.95)	0.0078
Stimi skont Kaplan-Meier f' 5 snin (95% CI)	0.51 (0.45, 0.56)	0.43 (0.38, 0.49)		
Sopravivenza hielsa minn kull episodju (EFS)²				
EFS medjani f'xhur, waqt li jitqiesu s-CRs fi żmien 60 jum mit-tnedija tat-trattament (95% CI)	8.2 (5.4, 10.7)	3.0 (1.9, 5.9)	0.78 (0.66, 0.93)	0.0024
EFS medjani f'xhur, waqt li jitqiesu s-CRs fi kwalunkwe żmien tul it-tnedija (95% CI)	10.2 (8.1, 13.9)	5.6 (2.9, 6.7)	0.73 (0.61, 0.87)	0.0001
Sopravivenza hielsa minn kull mard (DFS)				
DFS medjan f'xhur (95% CI)	26.7 (19.4, NE)	15.5 (11.3, 23.5)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0051
Remissjoni shiha (CR)				
fi żmien 60 jum mit-tnedija tat-trattament (%)	212 (58.9)	191 (53.5)	NE	0.073 [§]
fi kwalunkwe żmien matul it-tnedija (%)	234 (65.0)	207 (58.0)	NE	0.027 [§]
Inċidenza kumulattiva ta' rikaduta (CIR)				
Medjan (95% CI)	NE (25.7, NE)	17.6 (12.7, 46.3)	0.68 (0.52, 0.89)	0.0023
¹ <i>endpoint</i> primarju; ² <i>endpoint</i> sekondarju ewlieni; NE: M'hemmx Stima *Proporzjon ta' Periklu (HR) stmat permezz tal-mudell ta' rigressjoni Cox stratifikat skont ir-randomizzazzjoni tal-fattur ta' mutazzjoni tal-FLT3. [‡] Il-valur-p minn naħa waħda kkalkulat permezz tat-test log-rank stratifikat skont ir-randomizzazzjoni tal-fattur ta' mutazzjoni tal-FLT3. [§] Mhux sinifikanti				

Kien hemm tendenza favur midostaurin fejn tidhol ir-rata tas-CR mas-60 jum fost il-grupp mogħti midostaurin (58.9% kontra 53.5%; p=0.073) li tkomplet meta tqisu s-CRs kollha matul it-tnedija (65.0% kontra 58.0%; p=0.027). Barra minn hekk, fost il-pazjenti li kisbu remissjoni shiha matul it-tnedija, l-inċidenza kumulattiva tar-rikaduta fit-12-il xahar kienet ta' 26% fil-grupp mogħti midostaurin kontra 41% fil-grupp mogħti l-placebo.

Analizi dwar is-sensittività kemm għall-OS kif ukoll għall-EFS meta ċċensurati fil-mument tal-SCT ukoll iffavorixxew il-benefiċċju kliniku b'midostaurin flimkien ma' kimoterapija meta mqabbel mal-placebo.

Ir-riżultati għal OS bl-istatus SCT qed jidhru f'Figura 2. Għal EFS, meta jitqiesu r-remissjonijiet shah fi żmien 60 jum mit-tnedija tal-istudju dwar it-trattament, l-HR kien 0.602 (95% CI: 0.372, 0.974) għal pazjenti b'SCT u 0.827 (95% CI: 0.689, 0.993) għal pazjenti mingħajr SCT, li jiffavorixxi midostaurin.

Figura 2 Il-kruva Kaplan Meier ghas-sopravivenza shiha skont il-qagħda tal-SCT fl-AML



F'analizi ta' sottogrupp, ma dehritx il-possibbiltà ta' benefiċċju OS f'nisa, madanakollu, deher benefiċċju fit-trattament f'nisa fl-endpoints ta' effikaċja sekondarji kollha (ara Tabella 6).

Tabella 6 Harsa ġenerali tal-OS, EFS, CR, DFS u CIR skont is-sess f'AML

Endpoint	Globali 95% CI	Rġiel 95% CI	Nisa 95% CI
OS (HR)	0.774 (0.629, 0.953)	0.533 (0.392, 0.725)	1.007 (0.757, 1.338)
EFS (induzzjoni CR) (HR)	0.728 (0.613, 0.866)	0.660 (0.506, 0.861)	0.825 (0.656, 1.037)
Induzzjoni CR (OR)	0.743* (0.550, 1.005)	0.675* (0.425, 1.072)	0.824* (0.552, 1.230)
DFS (induzzjoni CR) (HR)	0.663 (0.516, 0.853)	0.594 (0.408, 0.865)	0.778 (0.554, 1.093)
CIR (induzzjoni CR) (HR)	0.676 (0.515, 0.888)	0.662 (0.436, 1.006)	0.742 (0.516, 1.069)
*Il-probabbiltajiet ta' kisbiet inħadmu bħala (Ebda remissjoni shiha bit-trattament/Remissjoni shiha bit-trattament) / (Ebda remissjoni shiha bil-plaċebo/Remissjoni shiha bil-plaċebo) HR= Probabbiltà ta' riskju; OR=Probabbiltà ta' kisba			

L-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti li għandhom bejn >60 u 70 sena kienu evalwati bħala parti minn studju ta' midostaurin ta' fażi II, ta' grupp wieħed, mibdi mill-investigatur flimkien ma' tnedija u konsolidazzjoni intensiva inklużi SCT alloġenejiku u manutenzjoni f'pazjenti b'sustanza waħda b'AML b'mutazzjoni FLT3-ITD. Abbażi tal-analizi finali, ir-rata EFS ta' sentejn (endpoint primarju) kienet ta' 34% (95% CI: 27, 44) u l-OS medjana kienet ta' 22.7 xhur f'pazjenti li għandhom iktar minn 60 sena (128 minn 440 pazjent).

ASM, SM-AHN u MCL

L-effikaċja ta' midostaurin f'pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL, magħrufa kollettivament bħala mastoċitozi sistemika (SM), kienet evalwata f'żewġ studji *open-label*, ma' grupp wieħed, multicentriċi (142 pazjent b'kollox).

L-istudju pivotali kien studju f'fażi II multicentriku, ma' grupp wieħed fost 116-il pazjent b'SM avvanzata (Studju CPKC412D2201). Midostaurin ingħata mill-ħalq b'doża ta' 100 mg darbtejn

kuljum sakemm issuktat il-marda jew kien hemm tossicità intollerabbli. Mill-116-il pazjent imsieħba, 89 kienu meqjusa eliġibbli għal evalwazzjoni tar-rispons u kienu jikkonsistu fil-popolazzjoni li tivverifika l-effikaċja primarja. Minnhom, 73 pazjent kellhom ASM (57 b'AHN) u 16-il pazjent kellhom MCL (6 b'AHN). L-età medjana tal-popolazzjoni li tivverifika l-effikaċja primarja kienet ta' 64 sena b'madwar nofs il-pazjenti ta' età ta' ≥ 65 sena. Madwar terz (36%) ingħataw minn qabel terapija antineoplastika għal ASM, SM-AHN jew MCL. Fil-linja bażi fil-popolazzjoni li tivverifika l-effikaċja primarja, 65% tal-pazjenti kellhom sejba C li tista' titkejjel ta' >1 (tromboċitopenija, ipoalbuminemia, anemija, l-ammont sħiħ ta' bilirubina għoli, anemija dipendenti minn trasfużjoni, telf ta' piż, newtopenja, ALT għoli jew AST għoli). Il-mutazzjoni tal-KIT D816V instabet fi 82% tal-pazjenti.

L-*endpoint* primarju kien ir-rata globali ta' rispons (ORR). Ir-rati ta' rispons kienu evalwati skont il-kriterji mmodifikati ta' Valent u Cheson u r-rispons kien deċiż mill-kumitat direttiv tal-istudju. L-*endpoints* sekondarji inkludew id-dewmien tar-rispons, kemm ittieħed żmien għar-rispons, u s-sopravivenza globali. Ir-rispons għal midostaurin qed jidher f'Tabella 7. L-attività kienet osservata indipendentament mill-ghadd ta' terapija mogħtija qabel, u l-preżenza jew in-nuqqas ta' AHN. Kienu osservati risponsi kkonfermati kemm f'pazjenti pożittivi għall-mutazzjoni KIT D816V (ORR=63%) u f'pazjenti b'KIT D816V tat-tip selvaġġ jew mhux magħrufa (ORR=43.8%). Madanakollu, is-sopravivenza medjana għal KITB D816V pazjenti pożittivi kienet itwal, jiġifieri ta' 33.9 xhur (95% CI: 20.7, 42), milli għal pazjenti b'KIT D816V tat-tip selvaġġ jew mhux magħrufa, jiġifieri ta' 10 xhur (95% I: 6.9, 17.4). Sitta u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom tnaqqis fl-infiltrazzjoni tal-mudullun li qabżet il-50% u 58% kellhom tnaqqis fil-livelli tat-triptasi tas-serum li qabeż il-50%. Il-volum tal-milsa naqas b' $\geq 10\%$ fi 68.9% tal-pazjenti b'mill-inqas evalwazzjoni waħda wara dik imkejla fil-linja bażi (26.7% tal-pazjenti kellhom tnaqqis ta' $\geq 35\%$, li jorbot ma' 50% tnaqqis permezz tal-palpazzjoni).

Iż-żmien medjan ta' rispons kien ta' 0.3 xhur (firxa: minn 0.1 sa 3.7 xhur). Iż-żmien medjan kemm baqgħu jiġu osservati kien ta' 43 xhur.

Tabella 7 L-effikaċja ta' midostaurin f'ASM, SM-AHN u MCL: popolazzjoni li tivverifika l-effikaċja primarja

	Kollha N=89	ASM N=16	SM-AHN N=57	MCL N=16
Endpoint primarju				
Rispons globali, n (%)	53 (59.6)	12 (75.0)	33 (57.9)	8 (50.0)
(95% CI)	(48.6, 69.8)	(47.6, 92.7)	(44.1, 70.9)	(24.7, 75.3)
Rispons maġġuri, n (%)	40 (44.9)	10 (62.5)	23 (40.4)	7 (43.8)
Rispons parzjali, n (%)	13 (14.6)	2 (12.5)	10 (17.5)	1 (6.3)
Mard stabbli, n (%)	11 (12.4)	1 (6.3)	7 (12.3)	3 (18.8)
Mard progressiv, n (%)	10 (11.2)	1 (6.3)	6 (10.5)	3 (18.8)
Endpoints sekondarji				
Iż-żmien medjan tad-dewmien tar-rispons, xhur	18.6 (9.9, 34.7)	36.8 (5.5, NE)	10.7 (7.4, 22.8)	NR (3.6, NE)
(95% ta' CI)				
Is-sopravivenza globali medjana (95% CI)	26.8 (17.6, 34.7)	51.1 (28.7, NE)	20.7 (16.3, 33.9)	9.4 (7.5, NE)
Stimi skont Kaplan-Meier f' 5 snin (95% CI)	26.1 (14.6, 39.2)	34.8 (1.7, 76.2)	19.9 (8.6, 34.5)	33.7 (12.3, 56.8)
NE: M'hemmx Stima, NR: Mhux Milhuqa				
Pazjenti li rċewew terapija antineoplastika mhux fl-istudju kienu meqjusa bħala li għamlu progress fil-mument tat-terapija l-ġdida.				

Għalkemm l-istudju kien maħsub biex jiġi vvalutat bil-kriterji modifikati ta' Valent u Cheson, bħala analiżi esploratorja *post-hoc*, l-effikaċja kienet ivvalutata wkoll skont il-kriterji ta' kunsens tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali tal-2013 – Riċerka u Trattament ta' Neoplażmi Majeloproliferattivi – Network ta' Kompetenza Ewropea dwar il-Mastoċitożi (IWG-MRT-ECNM). Ir-rispons għal Rydapt

kien iddeterminat permezz ta' algoritmu ta' komputazzjoni applikat mingħajr ebda aġġudikazzjoni. Minn 116-il pazjent, 113 kellhom sejba-C kif definita minn kriterji ta' rispons IWG (eskluz axxite bħala sejba-C). Ir-risponsi kollha ġew ikkunsidrati u kienu jeħtieġu konferma ta' 12-il ġimgha (ara t-Tabella 8).

Tabella 8 L-effikaċja ta' midostaurin f'ASM, SM-AHN u MCL skont il-kriterji ta' kunsens IWG-MRT-ECNM permezz ta' approċċ algoritmiku

	Il-pazjenti kollha evalwati	ASM	SM-AHN	MCL	Sottotip mhux magħruf
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Rata ta' rispons globali, n (%)	32 (28.3)	9 (60.0)	15 (20.8)	7 (33.3)	1 (20.0)
(95% CI)	(20.2, 37.6)	(32.3, 83.7)	(12.2, 32.0)	(14.6, 57.0)	(0.5, 71.6)
L-aqwa rispons globali, n (%)					
Fejqaan komplet	1 (0.9)	0	0	1 (4.8)	0
Fejqaan parzjali	17 (15.0)	5 (33.3)	8 (11.1)	3 (14.3)	1 (20.0)
Titjib kliniku	14 (12.4)	4 (26.7)	7 (9.7)	3 (14.3)	0
Durata tar-rispons*					
n/N (%)	11/32 (34.4)	4/9 (44.4)	4/15 (26.7)	3/7 (42.9)	0/1 (0.0)
medjan (95% CI)	NE (27.0, NE)	36.8 (10.3, 36.8)	NE (17.3, NE)	NE (4.1, NE)	NE
Sopravivenza globali					
n/N (%)	65/113 (57.5)	4/15 (26.7)	49/72 (68.1)	12/21 (57.1)	0/5 (0.0)
medjan (95% CI)	29.9 (20.3, 42.0)	51.1 (34.7, NE)	22.1 (16.8, 32.2)	22.6 (8.3, NE)	NE
*Perjodu ta' konferma għar-risponsi: 12-il ġimgha L-analiżi teskludi axxite bħala sejba-C. Il-pazjenti li rċewew terapija anti-neoplastika mhux tal-istudju kienu meqjusa bħala li għamli progress fiż-żmien meta saret it-terapija l-ġdida.					

L-istudju supportiv kien studju f'fażi II, ma' grupp wiehed, multiċentriku u *open-label* fost 26 pazjent b'ASM, SM-AHN u MCL (CPKC412A2213). Midostaurin ingħata mill-ħalq b'doża ta' 100 mg darbtejn kuljum f'ċikli ta' 28 jum. Nuqqas ta' rispons ewlieni (MR) jew rispons parzjali (PR) fi tmien it-tieni ċiklu kien jeħtieġ twaqqif għal kollox mill-istudju b'rabta mat-trattament. Għoxrin (76.9%) pazjent kellhom ASM (17 [85%] b'AHN) u 6 pazjenti (23.1%) kellhom MCL (2 [33.3%] b'AHN). L-eż-żmien medjana kienet ta' 64.5 snin b'nofs il-pazjenti kellhom ≥65 sena. Fil-linja bażi, 88.5% kellhom sejba C mkejlja ta' >1 u 69.2% ngħataw mill-inqas reġim wiehed antineoplastiku minn qabel.

L-*endpoint* primarju kien ORR evalwat skont il-kriterji Valent matul l-ewwel żewġ ċikli ta' trattament. Dsatax-il pazjent (73.1%; 95% CI=[52.2, 88.4]) kisbu rispons wiehed matul l-ewwel żewġ ċikli ta' trattament (13 MR; 6 PR). Iż-żmien medjan ta' kemm baqgħu jiġu osservati kien ta' 73 xahar, u d-dewmien medjan tar-rispons kien għadu ma ntlahaqx. Is-sopravivenza globali medjana kienet ta' 40.0 xahar (il-pazjenti baqgħu jiġu osservati sa sena wara t-twaqqif għal kollox tat-trattament minhabba s-sopravivenza).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju ta' fażi II study, midostaurin kien investigat flimkien ma' kimoterapija f'pazjenti pedjatriċi li kienu għadhom kemm ġew iddijanjostikati b'AML b'mutazzjoni tal-FLT3. Fost it-tliet pazjenti b'AML b'mutazzjoni tal-FLT3 li pparteċipaw fl-istudju, żewġ pazjenti (10 u 14-il sena) esperjenzaw tossiċitajiet limitati bid-doża (DLTs, dose limiting toxicities) wara t-tieni ċiklu ta' induzzjoni

b' midostaurin (b' 30 mg/m² darbtejn kuljum) flimkien ma' kimoterapija (li kien fiha cytarabine 2 g/m²/jum, jum 1-5; fludarabine 30 mg/m²/jum, jum 1-5 u idarubicin 12 mg/m²/jum, jum 2, 4 u 6). Iż-żewġ pazjenti wrew irkupri ematoloġiċi mdewwma' b'mod sinifikanti (jiġifieri trompoċitopenija ta' grad 4 li ddum li damet għal 44 jum fl-ewwel pazjent u 51 jum fit-tieni pazjent u newtropenija ta' grad 4 li damet għal 46 jum fit-tieni pazjent). Fl-ewwel ċiklu ta' induzzjoni ż-żewġ pazjenti rċevew midostaurin flimkien ma' cytarabine, etoposide u idarubicin.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Rydapt f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' mastoċitożi malinna u lewkimja taċ-ċelluli staminali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddefferiet l-obbligi li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'Rydapt f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' lewkimja majelode akuta (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Midostaurin hu kompost b'assorbiment tajjeb u b'solubbiltà dgħajfa. Tnejn mill-metaboliti tiegħu wrew attivitajiet farmakoloġiċi (CGP52421 u CGP62221). Wara dożi multipli, il-farmakokinetiċi ta' midostaurin u CGP62221 kienu jiddependu miż-żmien, b'żieda inizjali osservata fl-ewwel ġimgħa segwita bi tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet sakemm intlaħaq stat fiss fit-28 jum. Il-konċentrazzjonijiet ta' CGP52421 ma jidhirx li naqsu b'mod qawwi għal midostaurin u CGP62221.

Assorbiment

Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' midostaurin wara li jingħata mill-ħalq mhijiex magħrufa.

Fil-bnedmin, l-assorbiment ta' midostaurin kien rapidu wara li ngħata mill-ħalq, bit- T_{max} ta' radjuattività totali osservat bejn 1-3 sigħat wara li ngħatat id-doża. Analizi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni wriet li l-assorbiment fil-pazjenti kien anqas mill-ammont proporzjonali għad-doża f'doži ta' >50 mg darbtejn kuljum.

F'suġġetti b'saħħithom, wara l-ġħoti ta' doża singola ta' 50 mg midostaurin mal-ikel, l-AUC ta' midostaurin żdiedet għal 20 800 ng*h/ml u $s-C_{max}$ kien naqas għal 963 ng/ml (ara sezzjoni 4.5). Bl-istess mod, għal CGP52421 u CGP62221 l-AUC żdiedet għal 19 000 u 29 200 ng*h/ml u $s-C_{max}$ naqas għal 172 u 455 ng/ml, rispettivament. Iż-żmien sa ma ntlahqet il-quċċata tal-konċentrazzjoni kien ukoll ittardja fil-preżenza ta' ikla b'livell għoli ta' xaħam. It- T_{max} ittardja għall-entitajiet kollha, it- T_{max} medjan ta' midostaurin kien 3 h, u t- T_{max} ta' CGP52421 u CGP62221 ittardja b'6 u 7 sigħat rispettivament.

Fi studji kliniċi, l-effikaċja u s-sigurtà ta' Rydapt kienu investigati wara li ngħata ma' ikla hafifa. Wara l-ġħoti mill-ħalq ta' doża waħdiena ta' 100 mg midostaurin skont il-kundizzjonijiet li bihom għandu jingħata l-ikel f'pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL, l-AUC_{inf}, $is-C_{max}$ u t- T_{max} kienu 49 600 ng*h/ml, 2 940 ng/ml u 3 h, rispettivament, għal midostaurin. Għal CGP52421, AUC_{0-12h} u C_{max} kienu 2 770 ng*h/ml u 299 ng/ml, rispettivament. L-AUC_{0-12h} u $s-C_{max}$ ta' CGP62221 kienu 8 700 ng*h/ml u 931 ng/ml, rispettivament. Wara 100 mg doži orali multipli ta' midostaurin darbtejn kuljum $is-C_{min,ss}$ ta' midostaurin fil-plażma f'pazjenti b'AML u ASM, SM-AHN, MCL kienu ta' 919 u 1 060 ng/ml, rispettivament. $Is-C_{min,ss}$ ta' CGP62221 fil-pazjenti b'AML u fil-popolazzjoni b'ASM, SM-AHN, MCL kien ta' 1 610 ng/ml u 2 020 ng/ml, rispettivament. $Is-C_{min,ss}$ ta' CGP52421, fil-pazjenti b'AML u fil-popolazzjoni b'ASM, SM-AHN, MCL kienu ta' 8 630 ng/ml u 2 860 ng/ml, rispettivament.

Distribuzzjoni

Midostaurin għandu distribuzzjoni fit-tessuti b'medja ġeometrika ta' 95.2 l (V_z/F). Midostaurin u l-metaboliti tiegħu jitqassmu primarjament fil-plażma aktar milli fiċ-ċelluli l-homor tad-dem. *Data in vitro* wriet li midostaurin jeħel b'aktar minn 98% mal-proteini tal-plażma, bħall-albumina, glikoproteina aċiduża- α 1 (AGP) u mal-lipoproteina.

Bijotrasformazzjoni

Midostaurin hu metabolizzat b'CYP3A4 primarjament permezz tal-passaġġi ossidattivi. Il-komponenti ewlenin tal-plażma kienu jinkludu midostaurin u żewġ metaboliti attivi ewlenin, CGP62221 (permezz ta' O-demetillazzjoni) u CGP52421 (permezz ta' idrosillazzjoni), li jikkorrispondu għal $27.7 \pm 2.7\%$ u $38.0 \pm 6.6\%$, rispettivament, tal-espożizzjoni totali tal-plażma wara 96 siegħa wara doża singola ta' 50 mg midostaurin.

Eliminazzjoni

Il-*half-lives* terminali medjani ta' midostaurin, CGP62221 u CGP52421 fil-plażma kienu ta' madwar 20.9, 32.3 u 471 siegħa. It-tneħħija apparenti medja tal-plażma (CL/F) kienet ta' 2.4-3.1 l/h f'suġġetti b'saħħithom. F'pazjenti b'AML u ASM, SM-AHN u MCL, l-istimi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni għat-tneħħija ta' midostaurin fi stat fiss kienu ta' 5.9 l/h u 4.4 l/h, rispettivament. Riżultati tal-istudji dwar il-Bilanċ tal-Massa Umana wrew li l-ippurgar hu r-rotta ewlenija ta' eskrezzjoni (78% tad-doża), u fil-biċċa l-kbira bħala metaboliti (73% tad-doża), filwaqt li l-midostaurin mhux mibdul jirrappreżenta 3% tad-doża. 4% biss tad-doża tgħaddi mal-awrina.

Linearità/nuqqas ta' linearità

B'mod ġenerali, midostaurin u l-metaboliti tiegħu ma wrewx devjazzjoni ewlenija mill-proporzjonalità tad-doża wara doża singola fil-medda ta' bejn 25 mg u 100 mg. Madanakollu, kien hemm żieda fl-espożizzjoni anqas minn dik proporzjonali għad-doża wara doži multipli fi hdan il-firxa ta' bejn 50 mg u 225 mg kuljum.

Wara doži orali multipli, midostaurin wera farmakokinetiċi dipendenti fuq iż-żmien b'żieda inizjali fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma matul l-ewwel ġimgħa (quċcata C_{min}) segwita bi tnaqqis mal-mogħdija taż-żmien għal stat fiss wara madwar 28 jum (tnaqqis ta' 2.5 drabi). Filwat li l-mekkanizmu eżatt għat-tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' midostaurin mhuwiex ċar, x'aktarx li hu minhabba l-proprietajiet ta' awtoinduzzjoni ta' midostaurin u ż-żewġ metaboliti attivi tiegħu CGP52421 u CGP62221 fuq CYP3A4. Il-farmakokinetiċi tal-metabolit CGP62221 uriet tendenza simili. Madanakollu, il-konċentrazzjonijiet ta' CGP52421 żdiedu sa 2.5 drabi għal ASM, SM-AHN u MCL u sa 9 darbiet għall-AML, imqabbel ma' midostaurin wara xahar wieħed ta' trattament.

Evalwazzjoni *in vitro* tal-potenzjal ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra

Skont *data in vitro*, midostaurin u l-metaboliti attivi tiegħu, CGP52421 u CGP62221, jitqiesu inibituri ta' CYP1A2 u CYP2E1 u indutturi ta' CYP2B6 (induzzjoni permezz ta' CAR) u ta' CYP1A2 (induzzjoni permezz ta' AhR).

Esperimenti *in vitro* wrew li midostaurin, CGP52421 u CGP62221 jistgħu potenzjalment jinibixxu BCRP u BSEP. Simulazzjonijiet li jużaw mudelli farmakokinetiċi bbażati fuq fiżjoloġika (PBPK) bassru li meta midostaurin jingħata b'doża ta' 50 mg jew 100 mg darbtejn kuljum fi stat fiss x'aktarx li ma jikkawżax għal inibizzjoni rilevanti klinikament rilevanti ta' OATP1B.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani

Skont analiżi tal-farmakokinetiku tal-popolazzjoni ma kienx identifikat impatt sinifikanti tal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' midostaurin u taż-żewġ metaboliti tiegħu għal pazjenti li kellhom bejn 65 u 85 sena. F'pazjenti adulti b'ASM, SM-AHN u MCL jew b'AML, ma kienx hemm hteġa ta' tibdil tad-doża ta' midostaurin minhabba l-età.

Pazjenti pedjatriċi

Rydapt mhuwiex irrakkomandat sabiex jintuża fi tfal u adolexxenti (ara sezzjoni 4.2). Il-farmakokinetiċi ta' midostaurin fil-pazjenti pedjatriċi kienet mistharrġa fi studju monoterapewtiku f'fażi I marbut ma' żieda fid-doża bi 22 pazjent (12 li kellhom bejn 0 snin u sentejn u 10 li kellhom

bejn 10 snin u 17-il sena) b'AML jew b'MLL ristrutturatur mill-ġdid billi LKOLL użaw is-sistema tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni. Il-farmakokinetiċi ta' midostaurin kienu anqas mid-doża proporzjonali b'doži ta' 30 mg/m² u 60 mg/m² wara doża singola u multipla. Minhabba d-data farmakokinetika limitata fost pazjenti pedjatriċi, ma jistax isir tqabbil mal-farmakokinetiċi ta' midostaurin fl-adulti.

Sessi

Skont analiżijiet tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni tal-effett tas-sess fuq it-tneħħija ta' midostaurin u l-metaboliti attivi tiegħu, ma kienx hemm sejbiet statistikament sinifikanti u t-tibdiliet imbassra fl-espożizzjoni (<20%) ma tqisux rilevanti klinikament. Mhux meħtieġ tibdil tad-doża minhabba s-sess tal-persuna.

Razza/etnicità

M'hemmx differenzi fil-profil farmakokinetiku bejn suġġetti Kawkażjaċi u Suwed. Skont studju f'fażi I fost voluniteri Ġappuniżi b'saħħithom, il-profil farmakokinetiċi ta' midostaurin u l-metaboliti tiegħu (CGP62221 u CGP52421) jixxiebh u mqabbel ma' daww osservati fi studji farmakokinetiċi oħrajn imwettqa fost Kawkażjaċi u Suwed. Mhux meħtieġ tibdil tad-doża minhabba l-etnicità.

Indeboliment tal-fwied

Studju ddedikat għall-indeboliment tal-fwied evalwa l-espożizzjoni sistemika ta' midostaurin wara l-ġħoti mill-halq ta' 50 mg darbtejn kuljum għal 6 ijiem u doża waħda ta' 50 mg fis-7 jum f'suġġetti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat fil-linja bażi (Child-Pugh A jew B, rispettivament) u wara doża waħda mogħtija ta' 50 mg f'suġġetti b'indeboliment epatiku gravi (Child-Pugh Klassi C) imqabbel ma' suġġetti ta' kontroll b'funzjoni epatika normali. L-ogħla konċentrazzjoni ta' midostaurin intlaħqet bejn saġhtejn u 3 sigħat wara li ngħataw doża singola jew doži ripetuti għall-gruppi kollha. Fl-1 ġurnata, l-AUC₀₋₁₂ u s-C_{max} kienu 8 130 ng*h/ml u 1 206 ng/ml, rispettivament, għal suġġetti b'saħħithom. L-AUC₀₋₁₂ tnaqqas b'39% u 36% f'suġġetti b'indeboliment epatiku ħafif u moderat, rispettivament. Fis-7 jum, l-AUC_{Ctrough} (espożizzjoni taħt il-kurva ta' C_{trough} mill-1 jum sas-7 jum) kien 5 410 ng*h/ml f'suġġetti b'saħħithom u niżel b'35% u 20% f'suġġetti b'indeboliment epatiku ħafif u moderat, rispettivament. L-AUC_{tau} tnaqqset b'28% u 20% sas-7 jum, rispettivament.

Is-suġġetti b'indeboliment epatiku gravi kellhom medja ġeometrika aktar baxxa tas-C_{max} u l-AUC_{inf} ta' midostaurin imqabbel mal-grupp ta' kontroll (C_{max}: 1 360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng.h/ml). Is-C_{max} u l-AUC_{inf} ta' midostaurin naqsu b'medja ta' 78% u 59% rispettivament f'suġġetti b'indeboliment epatiku gravi.

Fl-aħħar nett, kienet analizzata d-data fuq perjodu twil ta' żmien minn pazjenti billi ntuża metodu farmakokinetiku tal-popolazzjoni. Ma setax jiġi identifikat impatt mill-indeboliment epatiku f'pazjenti b'indeboliment epatiku minn ħafif sa moderat fil-popolazzjoni b'ASM, SM-AHN, MCL u b'AML.

Kollox ma' kollox, ma kienx hemm żieda fl-espożizzjoni (AUC) ta' midostaurin u l-metaboliti tiegħu (CGP62221 u CGP52421) fil-plażma f'suġġetti b'indeboliment epatiku ħafif, moderat jew gravi imqabbel ma' suġġetti b'funzjoni normali tal-fwied. Mhuwiex neċessarju tibdil fid-doża mogħtija lil pazjenti li fil-linja bażi kellhom indeboliment epatiku ħafif jew moderat. L-espożizzjoni għal midostaurin u għall-metaboliti attivi tiegħu CGP62221 hija sostanzjalment aktar baxxa f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi milli dik f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (ara sezzjoni 4.2). Madanakollu, m'hemmx biżżejjed informazzjoni fuq pazjenti b'indeboliment tal-fwied gravi li tissuggerixxi l-htieġa li tkun aġġustata d-doża.

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija mill-kliewi hi rotta minuri fl-eliminazzjoni ta' midostaurin. Ma sarx studju iddedikat lill-indeboliment renali għal midostaurin. Saru analiżijiet tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni billi ntużat data minn studji kliniċi f'pazjenti b'AML (n=180) u b'ASM, SM-AHN u MCL (n=141). Minn 321 pazjent inklużi, 177 pazjent urew li kellhom diġà indeboliment tal-kliewi ħafif (n=113), moderat (n=60) jew gravi (n=4) (15 ml/min ≤ tneħħija tal-kreatinina [CrCL] <90 ml/min). 144 pazjent urew funzjoni normali tal-kliewi (CrCL >90 ml/min) fil-linja bażi. Skont analiżijiet tal-farmakokinetika fil-popolazzjoni, it-tneħħija ta' midostaurin ma kenitx affettwata b'mod qawwi mill-indeboliment renali u

għaldaqstant ma nħassitx il-htieġa ta' aġġustament tad-doża għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Minħabba tossiċità llimitata skont id-doża, il-livelli ta' espożizzjoni terapewtika b'mod kliniku ma setgħux jintlaħqu fl-annimali. Is-sejbiet kollha fl-annimali mfissra hawn taht kienu osservati meta kien hemm espożizzjoni għal midostaurin aktar baxxa b'mod qawwi mil-livelli terapewtiċi.

Sigurtà farmakoloġika u effett tossiku minn doži ripetuti/singoli

Studji farmakoloġiċi dwar is-sigurtà jindikaw li midostaurin ma jidherx li se jinterferixxi ma' funzjonijiet vitali tas-sistemi nervużi respiratorji u ċentrali. *In vitro*, midostaurin ma inibixxi l-attività tal-kanal hERG sal-limitu ta' solubbiltà ta' 12 µM. Iż-żewġ metaboliti umani ewlenin GGP52421 u CGP62221 (ippruvati wkoll sal-limitu tas-solubbiltà) inibixxew l-kurrent hERG b'margini moderati ta' sigurtà. Fi studji dwar doži ripetuti fil-klieb, kien hemm tnaqqis fir-rata tat-taħbit tal-qalb, titwil tal-intervall P-Q, u mblokki atrioventrikulari li jsejnhu b'mod sporadiku dehru f'annimali individwali.

Fi studju dwar doži ripetuti, l-organi fil-mira għal tossiċità kienu l-passaġġ gastrointestinali (emeži fil-klieb u x-xadini, dijarrea u alterazzjoni mukożali), it-testikoli (tnaqqis fl-ispermatogenezi), il-mudullun (ipoċellularità) u l-organi limfatiċi (tnaqqis/atrofija). L-effett fuq il-mudullun u l-organi limfatiċi kien akkumpanjat b'tibdiliet ematoloġiċi taċ-ċelluli l-bojod tad-demmi imnaqqsa, tal-limfoċiti u tal-parametri eritroċiti. Dehret żieda konsistenti fl-enzimi tal-fwied (ALT u AST) fil-firien, u fil-klieb u x-xadini fi studji fuq medda ta' żmien li damu ≥3 xhur, mingħajr korrelazzjonijiet istopatoloġiċi.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Skont studju dwar il-fertilità fil-firien, midostaurin kien assoċjat ma' tnaqqis fil-fertilità, kienu osservati degenerazzjoni u atrofiya tat-testikoli, tnaqqis fil-motilità tal-isperma, oligo- u aspermija, kien hemm żieda fir-riassorbiment, tnaqqis fir-rata ta' tqala, fl-għadd ta' impjanti u ta' embrijuni ħajjin.

Fi studji dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien u l-fniek, dehret żieda fl-għadd ta' riassorbimenti li sejhew aktar tard, tnaqqis fil-piż tal-fetu u tnaqqis fl-ossifikazzjoni skeletrika.

Fi studju dwar l-iżvilupp tal-frieħ qabel u wara t-twelid, kienu nnutati distoċija maternali u tnaqqis fl-ammont ta' frieħ, tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-frieħ, ftuħ tal-għajnejn komplet b'mod aċċelerat u dewmien fl-ontogenezi tar-reazzjoni awrikulari.

Studji fost annimali mhux adulti

Fi studju dwar it-tossiċità fost firien mhux adulti, midostaurin ingħata f'doži mis-7 sas-70 jum wara l-ħlas. Dehru tnaqqis fil-piż tal-ġisem, emorragija u infiltrazzjoni ta' ċelluli mħallta fil-pulmun, u eritroċitozi/eritrofagoċitozi fl-għenqied limfatiċi tal-mindil meta ngħataw. Ma kienx hemm effetti fuq l-iżvilupp fiżiku, il-funzjoni sensjorjali jew il-funzjoni attitudinali. L-indiċi tat-tagħmir, l-indiċi tal-fertilità u r-rati tat-tniissil tnaqqsu b'0, 5 u 15 mg/kg/jum, imma mhux b'2 mg/kg/jum.

Effett tossiku fuq il-ġeni

Studji *in vitro* u *in vivo* dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni li jkopru l-*endpoints* ġenotossiċi rilevanti ma wrew l-ebda evidenza ta' attività mutagenika jew klastogenika. Ma twettqu l-ebda studji karċinoġeniċi.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji ta' ERA wrew li midostaurin għandu l-potenzjal li jkun persistenti, bijoakkumulattiv u tossiku għall-ambjent.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Macrogolglycerol hydroxystearate
Macrogol
Ethanol anhydrous
Maize oil mono di triglycerides
All rac alpha tocopherol

Il-qafas tal-kapsula

Gelatin
Glycerol
Titanium dioxide (E171)
Iron oxide yellow (E172)
Iron oxide red (E172)
Purified water

Il-linka tal-istampar

Carmine (E120)
Hypromellose
Propylene glycol

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji tal-PA/alu/PVC/alu. Folja wahda fiha 4 kapsuli rotob.

Pakketti li fihom 56 (2 pakketti ta' 28) jew 112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula ratba.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali ghar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1218/001-002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 Settembru 2017
Data tal-aħħar tiġdid: 30 Mejju 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barçellona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rydapt 25 mg kapsuli rotob
midostaurin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula ratba fiha 25 mg midostaurin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macroglycerol hydroxystearate u ethanol anhydrous. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula ratba

56 (2 pakketti ta' 28) kapsula
112-il kapsula (4 pakketti ta' 28)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1218/001	112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula
EU/1/17/1218/002	56 (2 pakketti ta' 28) kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA INTERMEDJA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Rydapt 25 mg kapsuli rotob
midostaurin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula ratba fiha 25 mg midostaurin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macroglycerol hydroxystearate u ethanol anhydrous. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula ratba

28 kapsula. Ma jistax jinbiegħ waħdu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1218/001

112-il (4 pakketti ta' 28) kapsula

EU/1/17/1218/002

56 (2 pakketti ta' 28) kapsula

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rydapt 25 mg kapsuli
midostaurin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Rydapt 25 mg kapsuli rotob midostaurin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rydapt u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Rydapt
3. Kif għandek tiehu Rydapt
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rydapt
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rydapt u għalxiex jintuża

X'inhu Rydapt

Rydapt fih is-sustanza attiva midostaurin. Jappartjeni għal klassi ta' medicini msejha inibituri tal-proteina kinasi.

Għalxiex jintuża Rydapt

Rydapt jintuża biex jittratta lewkimja majelojde akuta (AML) f'adulti li għandhom difett f'gene msejjah FLT3. Il-lewkimja majelojde akuta hi forma ta' kankru ta' ċerti ċelluli l-bojod tad-demm (imsejha ċelluli majelojde) li bih il-ġisem jipproduċi ż-żejjed tip mhux normali ta' dawn iċ-ċelluli.

Rydapt jintuża wkoll f'adulti biex jittrattaw marda msejha mastoċitozi sistemika aggressiva (ASM), mastoċitozi sistemika b'neoplażma ematoloġika assoċjata (SM-AHN), jew lewkimja tal-mast cell (MCL). Dawn huma disturbi li fihom il-ġisem jipproduċi wisq ċelluli steminali, tip ta' ċelluli bojod fid-demm. Is-sintomi jinholqu meta hafna ċelluli steminali jidhlu f'organi bħalma huma l-fwied, il-mudullun jew il-milsa, u jerħu sustanzi bħalma huma l-istamina fid-demm.

Kif jahdem Rydapt

Midostaurin jimblokka l-azzjoni ta' xi enzimi (kinasi) fiċ-ċelluli anormali u jwaqqafhom milli jinqasmu u jikbru.

Fil-bidu tat-trattament f'AML Rydapt dejjem jintuża flimkien ma' kimoterapija (medicini għat-trattament tal-kanċer).

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jahdem Rydapt jew għala din il-medicina ngħatat lilek, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Rydapt

Segwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet li tak it-tabib. Dawn jistgħu jkunu differenti mit-tagħrif ġenerali f'dan il-fuljett.

Tihux Rydapt

- jekk int allergiku għal midostaurin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk inti taħseb li tista' tkun allergiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għall-parir.
- jekk digà qed tiehu xi waħda mill-medicini li ġejjin:
 - medicini użati biex jittrattaw it-tuberkulozi, bħal rifampicin;
 - medicini użati biex jittrattaw l-epilessija, bħal carbamazepine jew phenytoin;
 - enzalutamide, medicina użata għat-trattament tal-kanċer tal-prostata;
 - St. John's Wort (magħrufa wkoll bħala *Hypericum perforatum*), medicina erbali użata biex tittratta d-dipressjoni.
- Dawn il-medicini għandhom jiġu evitati waqt it-trattament b'Rydapt. Kellem lit-tabib tiegħek jekk jgħidulek biex tibda tiehu waħda minnhom waqt it-trattament b'Rydapt.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Rydapt:

- jekk tbat minn xi infezzjonijiet.
- jekk għandek xi mard tal-qalb.
- jekk għandek problemi bil-pulmun tiegħek jew problemi bin-nifs.
- jekk għandek problem fil-kliewi tiegħek.

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk iġġarrab xi wieħed minn dawn is-sintomi matul it-trattament b'Rydapt:

- jekk għandek deni, griżmejn misluhin jew ulċeri fil-ħalq, minhabba li dawn jistgħu jindikaw li l-ammont ta' ċelluli bojod fid-demm tiegħek hu baxx.
- jekk għandek sintomi ġodda jew dawn jiggravaw bħalma huma deni, sogħla bil-bili jew mingħajr, uġiġh f'sidrek, problemi biex tiehu n-nifs jew qtugħ ta' nifs, minhabba li dawn jistgħu jindikaw problemi fil-pulmun.
- jekk għandek jew ikollok uġiġh jew skumdità f'sidrek, thoss rasek ħafifa, jagħtik mejt, sturdament, xofftejk, idejk jew saqajk jikhalu, qtugħ ta' nifs, jew nefha fin-naħa ta' isfel ta' riġlejk (edema) jew fil-ġilda, minhabba li dawn jistgħu jindikaw problemi fil-qalb.

It-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jaġġusta, iwaqqaf temporanjament jew iwaqqaf għal kollox it-trattament tiegħek b'Rydapt.

Monitoraġġ waqt it-trattament b'Rydapt

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm b'mod regolari waqt li qed tiehu t-trattament b'Rydapt sabiex jara l-ammont ta' ċelluli fid-demm (ċelluli bojod fid-demm, ċelluli ħomor fid-demm u plejtlits) u ta' elettroliti (eż. kalċju, potassju, manjeżu) f'ġismek. Il-funzjoni ta' qalbek u tal-pulmun ukoll se tkun iċċekkjata ta' spiss.

Tfal u adolexxenti

Rydapt m'għandux jintuża fi tfal u adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena li qed jirċievu wkoll kimoterapija oħra, għaliex jista' jikkawża tnaqqis sever ta' ċerti tipi ta' ċelluli tad-demm.

Medicini oħra u Rydapt

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Dan minhabba li Rydapt jista' jaffettwa l-mod kif xi medicini jaħdmu. Xi medicini oħrajn ukoll jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Rydapt.

Il-medicini li ġejjin għandhom jiġu evitati waqt it-trattament b'Rydapt:

- medicini użati biex jittrattaw it-tuberkulozi, bħal rifampicin;
- medicini użati biex jittrattaw l-epilessija, bħal carbamazepine jew phenytoin;

- enzalutamide, mediċina użata biex tittratta kanċer tal-prostata;
- St. John's Wort (magħrufa wkoll bħala *Hypericum perforatum*), mediċina erbali użata biex tittratta d-dipressjoni.

Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini:

- xi mediċini użati biex jitrattaw infezzjonijiet, bħal ketoconazole jew clarithromycin;
- xi mediċini użati biex jitrattaw l-HIV, bħal ritonavir jew efavirenz;
- xi mediċini użati biex tittratta d-dipressjoni, bħal nefazodone jew bupropion;
- xi mediċini użati biex jikkontrollaw il-livelli ta' xaħam fid-demm tiegħek, bħal atorvastatin jew rosuvastatin;
- tizanidine, mediċina użata biex tirrilassa l-muskoli;
- chlorzoxazone, mediċina użata biex tittratta skumdità kkawżata minn spażmi fil-muskoli.

Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jaf ikollu bżonn jiktiblek mediċina differenti għal matul it-trattament tiegħek b'Rydapt.

Għandek ukoll tgħid lit-tabib tiegħek jekk diġà qed tieħu Rydapt u tingħata mediċina ġdida li qatt għadek ma ħadtha qabel waqt li qed tieħu t-trattament b'Rydapt.

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk m'intix ċert jekk il-mediċina tiegħek hijiex waħda mill-mediċini msemmija hawn fuq.

Tqala u treddigh

Rydapt jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek li għadha ma twelditx u mhuwiex irrakkomandat waqt tqala. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Rydapt jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek. M'għandekx tredda' matul it-trattament b'Rydapt u għal mill-inqas 4 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.

Kontraċezzjoni għan-nisa

Jekk toħroġ tqila waqt li qed tieħu Rydapt, tista' ssir ħsara lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek se jistaqsik sabiex tagħmel test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament b'Rydapt sabiex ikun ċert li m'intix tqila. Għandek tuża metodu effettiv ta' kontraċezzjoni waqt li qed tieħu Rydapt u għal mill-inqas 4 xhur wara li tkun waqf ta' tiegħu. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek l-aktar metodu ta' kontraċezzjoni xieraq għalik x'tuża.

Jekk toħroġ tqila jew taħseb li inti tqila, kellem minnufih lit-tabib tiegħek.

Fertilità

Rydapt jista' jnaqqas il-fertilità fl-irġiel u n-nisa. Għandek tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tibda t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Oqghod attent ħafna meta ssuq u tuża magni peress li jaf ikollok sturdamenti u vertigo waqt li tkun qed tieħu Rydapt.

Rydapt fih ethanol anhydrous (alkoħol)

Dan il-prodott mediċinali fih 666 mg ta' alkoħol (ethanol) f'kull doża ta' 200 mg (doża massima ta' kuljum), li hija ekwivalenti għal 14 vol. % ethanol anhydrous. L-ammont f'doża ta' 200 mg ta' din il-mediċina huwa ekwivalenti għal 17 ml ta' birra jew 7 ml inbid. L-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-mediċina mhux se jkollu effetti notevoli. L-alkoħol jista' jkun ta' ħsara għall-pazjenti li għandhom problemi relatati mal-alkoħol, epilessija jew problemi fil-fwied jew waqt it-tqala jew it-treddigh.

Rydapt fih macroglycerol hydroxystearate (żejt kastru)

Din il-mediċina fiha macroglycerol hydroxystearate (żejt kastru), li jista' jikkawża skumdità fl-istonku u dijarrea.

3. Kif ghandek tiehu Rydapt

Dejjem ghandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tihux aktar mid-doża preskritta mit-tabib tiegħek.

Kemm ghandek tiehu Rydapt

It-tabib tiegħek dejjem se jgħidlek eżattament kemm-il kapsula ghandek tiehu.

- *Pazjenti b'AML*
Id-doża li normalment tingħata hi ta' 50 mg (2 kapsuli) darbtejn kuljum.
- *Pazjenti b'ASM, SM-AHN jew MCL*
Id-doża li normalment tingħata hi ta' 100 mg (4 kapsuli) darbtejn kuljum.

Skont kif tirrispondi għal Rydapt, it-tabib tiegħek jista' jnaqqaslek id-doża jew iwaqqaflek temporanjament it-trattament.

Meta qed tiehu din il-mediċina

- Jekk tiehu Rydapt kuljum fl-istess hin jgħinek tiftakar meta ghandek tiehu l-mediċina tiegħek.
- Hu Rydapt darbtejn kuljum b'intervalli ta' madwar 12-il siegħa (pereżempju, mal-kolazzjon u l-ikla ta' filgħaxija tiegħek).
- Hu Rydapt mal-ikel.
- Ibla' l-kapsuli sħaħ ma' tazza ilma. Tiftahhomx, tfarrakhomx u tomgħodhomx biex tiżgura dożaġġ xieraq u tevita t-togħma spjaċevoli tal-kontenut tal-kapsula.
- F'każ ta' pazjenti b'AML, Rydapt jittiehed ma' mediċini tal-kimoterapija. Importanti hafna li timxi mar-rakkomandazzjonijiet tat-tabib tiegħek.
- Jekk tirremetti wara li tibla' l-kapsuli, tihux aktar kapsuli sakemm ma jkunx imissek tiehu d-doża tiegħek skont l-iskeda.

Kemm ghandek iddum tiehu Rydapt

- Ghandek tibqa' tiehu Rydapt sakemm jgħidlek it-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment il-kundizzjoni tiegħek biex ikun ċert li t-trattament qed iħalli l-effett mixtieq.
- Jekk qed tingħata trattament għall-AML, wara li tieqaf tiehu Rydapt ma' mediċini tal-kimoterapija, se tingħata Rydapt waħdu għal madwar 12-il xahar.
- Jekk qed tingħata trattament għall-ASM, SM-AHN jew MCL, se tingħata Rydapt bħala trattament fit-tul, li jaf itawwal xhur jew snin.

Jekk ghandek kwalunkwe mistoqsija dwar għal kemm żmien ghandek tibqa' tiehu Rydapt, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Jekk tiehu Rydapt aktar milli suppost

Jekk tiehu aktar kapsuli milli jmissek, jew jekk xi haddiehor jiehu l-mediċina tiegħek, kellem tabib jew mur l-isptar minnufih, filwaqt li tiehu miegħek il-pakkett, minhabba li jaf ikun mehtieg trattament mediku.

Jekk tinsa tiehu Rydapt

Jekk tinsa tiehu Rydapt, aqbez id-doża mitlufa u hu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Minflok, stenna sakemm isirlek il-hin għad-doża li jkun imissek.

Jekk tiegħaf tiehu Rydapt

Meta twaqqaf it-trattament tiegħek b'Rydapt jista' jwassl biex il-kundizzjoni tiegħek tmur għall-agħar. Tiqafx tiehu l-medicina tiegħek sakemm ma jgħidlekx tagħmel dan it-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Ieqaf hu Rydapt u kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed milli ġejjin minhabba li jistgħu jindikaw reazzjoni allergika:

- diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibla'
- sturdament
- wiċċ, xofftejn, ilsien jew griżmejn minfuħin
- ħakk gravi fil-ġilda, b'raxx aħmar jew tumbati mqabbza

Uhud mill-effetti sekondarji f'pazjenti b'AML jafu jkunu gravi.

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed milli ġejjin:

- dgħufija, tibda tnixxi d-demem jew titbengħel spontanament, infezzjonijiet spissi b'sintomi bħalma huma deni, dehxieta ta' bard, griżmejn misluħin jew ulċeri fil-ħalq (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli tad-demem)
- deni, sogħla bil-bili jew mingħajr, uġiġħ fis-sider, problemi biex tiehu nifs jew qtugħ ta' nifs (sinjali ta' marda tal-interstizju tal-pulmun mhux infettiva jew pnemonite)
- qtugħ ta' nifs gravi, diffikultà kbira biex tiehu n-nifs u teħid ta' nifsijiet f'daqqa mhux tas-soltu, sturdament, ma thossokx f'sikktek, konfużjoni u għeja esagerata (sinjali tas-sindromu ta' distress respiratorju akut)
- infezzjonijiet, deni, pressjoni baxxa tad-demem, nuqqas ta' awrina, polz mgħaġġel, nifs mgħaġġel (sinjali ta' sepsi jew sepsi newtropenika)

Effetti sekondarji possibbli oħrajn f'pazjenti b'AML

Effetti sekondarji oħrajn jinkludu daww immnizżla hawn taħt. Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jaggrava, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Ħafna mill-effetti sekondarji huma bejn ħfief u moderati u normalment jitolqu wara ftit ġimgħat mit-trattament.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- infezzjoni fil-post fejn twaħħal il-catheter
- tikek homor jew vjola, bir-ras ċatta taħt il-ġilda (petechiae)
- problemi biex tmur għajnek bik (insomnija)
- uġiġħ ta' ras
- qtugħ ta' nifs, diffikultà kbira biex tiehu n-nifs (dispnea)
- riżultati mhux normali fl-elettrokardjogramma li jistgħu jindikaw lit-tabib tiegħek li għandek problema bl-attività elettrika tal-qalb magħrufa bħala titwil tal-QT
- sturdament, thoss rasek ħafifa (pressjoni baxxa tad-demem)
- tinfaġar
- uġiġħ fil-griżmejn (uġiġħ laringali)
- ulċeri fil-ħalq (stomatite)
- dardir, rimettar
- uġiġħ fil-parti ta' fuq tal-addome
- emorrojdi (murliti)
- toghroq iż-żejjed
- raxx fil-ġilda bi qxur (dermatite esfoljattiva)

- uġiġh fid-dahar
- uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- deni
- għatx, ammont għoli ta' awrina, awrina skura, ġilda xotta u ħamra (sinjali ta' livelli għoljin ta' zokkor fid-demmm, magħrufa bħala iperglicemija)
- muskoli dgħajfa, sturdament, konfużjoni, konvulżjonijiet, telfien tas-sensi (sinjali ta' livell għoli ta' sodju fid-demmm, magħrufa bħala ipernatremija)
- muskoli dgħajfa, spażmi fil-muskoli, ritmu tal-qalb anormali (sinjali ta' livelli baxxi ta' potassju fid-demmm, magħrufin bħala ipokalemija)
- tbengil u fsada (difett fil-mod kif jagħqad id-demmm)
- riżultati tat-testijiet tad-demmm mhux normali li jistgħu jindikaw lit-tabib tiegħek kemm ċerti partijiet ta' ġismek qed jaħdmu tajjeb: livelli għoljin ta' alanina aminotransferasi (ALT) u/jew ta' aspartat aminotransferasi (AST) (xhieda tal-funzjoni tal-fwied)

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- dardir, rimettar, konsitpazzjoni, uġiġh fl-istonku, tagħmel l-awrina spiss, għatx, muskoli dgħajfa u bugħawwiġ (sinjali ta' livelli għolja ta' kalċju fid-demmm, magħrufin bħala iperkalcemija)
- mejt
- tregħid involuntarju tal-ġisem
- uġiġh ta' ras, sturdament (pressjoni għolja fid-demmm)
- taħbit tal-qalb mgħaġġel (takikardija tas-sinus)
- fluwidu miġmugh madwar il-qalb, li, jekk ikun sever, jista' jnaqqas il-hila tal-qalb li tippompja d-demmm (effużjoni perikardjali)
- fluwidu miġmugh fil-pulmun/qafas ta' sidrek, li, jekk ikun sever, jista' jhallik bla nifs (effużjoni plewrali)
- griżmejn misluhin u flissjoni
- kpiepel tal-għajnejn minfuħin
- skumdità fl-anus u r-rektum
- uġiġh fl-addome, dardir, rimettar, konstipazzjoni (skumdità addominali)
- ġilda xotta
- uġiġh fl-għajn, viżta mċajpra, intolleranza għad-dawl (keratite)
- uġiġh fl-għonq
- uġiġh fl-għadam
- uġiġh fid-dirgħajn u r-riglejn
- žieda fil-piż
- demm maqgħqud fil-catheter
- riżultati tat-testijiet tad-demmm mhux normali li jistgħu jindikaw lit-tabib tiegħek kemm ċerti partijiet ta' ġismek qed jaħdmu tajjeb: livelli għoljin ta' aċidu uriku

Mhux magħrufa (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

- Dbabar jew ulċeri fil-ġilda li jkunu mqabbża, juġġhu, ta' lewn aħmar għal aħmar skur fil-vjola li jidhru l-aktar fuq id-dirgħajn, ir-riglejn, il-wieċ u l-għonq, b'deni (sinjali ta' dermatosi newtrofilika akuta bid-deni)

Xi effetti sekondarji f'pazjenti b'ASM, SM-AHN and MCL jistgħu jkunu serji.

Kellem lit-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek minnufih jekk tinnota xi wieħed milli ġejjin:

- dgħufija, tibda tnixxi d-demmm jew titbengiel spontanament, infezzjonijiet spissi b'sintomi bħalma huma deni, dehxieta ta' bard, griżmejn misluhin jew ulċeri fil-ħalq (sinjali ta' livell baxx ta' ċelluli tad-demmm)
- deni, sogħla, diffikultà jew uġiġh biex tieħu n-nifs, tisfir, uġiġh f' sidrek meta tieħu n-nifs (sinjali ta' pnemonja)

- deni, sogħla bil-bili jew mingħajr, uġiġh fis-sider, problemi biex tiehu nifs jew qtugħ ta' nifs (sinjali ta' marda tal-interstizju tal-pulmun mhux infettiva jew pnemonite)
- infezzjonijiet, deni, sturdament, thossok mhux f'sikktek, nuqqas ta' awrina, polz mghaġġel, nifs mghaġġel (sinjali ta' sepsi jew sepsi newtropenika)
- rimettar ta' demm, ippurgar iswed jew bid-demm (sinjali ta' fsada gastrointestinali)

Effetti sekondarji possibbli ohrajn f'pazjenti b'ASM, SM-AHN u MCL

Effetti sekondarji ohrajn jinkludu dawk imniżżla hawn taht. Jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jaggrava, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Hafna mill-effetti sekondarji huma bejn hfief u moderati u normalment jitolqu wara ftit ġimgħat mit-trattament.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- infezzjoni tal-apparat urinarju
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
- uġiġh ta' ras
- sturdament
- qtugħ ta' nifs, diffikultà kbira biex tiehu n-nifs (dispnea)
- sogħla
- fluwidu migħmugħ fil-pulmun/qafas ta' sidrek, li, jekk ikun sever, jista' jhallik bla nifs (effużjoni plewrali)
- riżultati mhux normali fl-elettrokardjogramma li jistgħu jindikaw lit-tabib tiegħek li għandek problema bl-attività elettrika tal-qalb magħrufa bħala titwil tal-QT
- tinfaġar
- dardir, rimettar
- dijarrea
- konstipazzjoni
- nefha fl-estremijiet (pxiexen, għekiesi)
- thossok għajjen hafna (għeja)
- deni
- għatx, ammont għoli ta' awrina, awrina skura, ġilda xotta u hamra (sinjali ta' livelli għoljin ta' zokkor fid-demm, magħrufa bħala iperglicemija)
- ġilda u għajnejn sofor (sinjali ta' bilirubina għolja fid-demm)
- riżultati tat-testijiet tad-demm mhux normali li jindikaw il-possibbiltà ta' problemi bil-frixa (livelli għoljin ta' lipase jew amilase) u bil-fwied (livelli għoljin ta' alanine aminotransferase (ALT) jew ta' aspartate aminotransferase (AST))

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- tregħid mal-ġisem b'mod involontarju
- sogħla bil-bili, uġiġh f'sidrek, deni (bronkite)
- infafet fil-ħalq minhabba infezzjoni virali (erpate orali)
- tgħaddi l-awrina spiss u bl-uġiġh (ċistite)
- thoss pressjoni jew uġiġh f'haddejk u fuq ġbinek (sinużite)
- raxx aħmar, b'nefha u b'uġiġh fi kwalunkwe parti tal-ġilda (erisipelas)
- Hruq ta' Sant'Antnin (erpate zoster)
- disturb fl-attenzjoni
- thossok stordut u thoss rasek iddur bik (vertigo)
- tbengil (ematoma)
- dwejjajq fl-istonku, indigestjoni
- thossok għajjen (astenja)
- deħxiet ta' bard
- nefha b'mod ġenerali (edema)
- zieda fil-piż
- kontużjoni (tbengil)
- taqa'

- sturdament, thoss rasek ħafifa (pressjoni baxxa)
- griżmejn misluhin
- żieda ta' malajr fil-piż

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rydapt

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS/EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Din il-medicina m'għandha bżonn l-ebda kundizzjonijiet ta' temperatura speċjali ta' ħażna. Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi ħsara fil-pakkett jew jekk hemm kwalunkwe sinjal ta' tbaġħbis.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rydapt

- Is-sustanza attiva hi midostaurin. Kull kapsula ratba fiha 25 mg midostaurin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: macrogolglycerol hydroxystearate (ara "Rydapt fih macrogolglycerol hydroxystearate (żejt kastru)" f'sezzjoni 2), gelatin, macrogol, glycerol, ethanol anhydrous (ara "Rydapt fih ethanol anhydrous (alkohol)" f'sezzjoni 2), maize oil mono-di-triglycerides, titanium dioxide (E171), all-rac-alpha-tocopherol, iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), carmine (E120), hypromellose, propylene glycol, purified water.

Kif jidher Rydapt u l-kontenut tal-pakkett

Rydapt 25 mg kapsuli rotoġ (kapsuli) li huma ta' lewn oranġjo ċars, kapsuli tawwalija bil-kliem "PKC NVR" stampat bl-aħmar.

Il-kapsuli jiġu f'folji u huma disponibbli f'pakketti li fihom 56 kapsula (2 pakketti ta' 28 kapsula) jew 112-il kapsula (4 pakketti ta' 28 kapsula). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu jinbiegħu f'pajjiżek.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
L-Irlanda

Manifattur

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Il-Ġermanja

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barçellona
Spanja

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberg
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>