

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rydapt 25 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 25 mg midostaurin.

Hjälpämnen med känd effekt

En mjuk kapsel innehåller cirka 83 mg vattenfri etanol och 415 mg makrogolglycerolhydroxistearat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Mjuk kapsel (kapsel).

Ljust orange, avlång kapsel med ”PKC NVR” i rött tryck. Dimensionerna för kapseln är ungefär 25,4 x 9,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rydapt är avsett att användas

- i kombination med standard daunorubicin- och cytarabininduktion och högdos cytarabinkonsolideringskemoterapi, och för patienter med komplett remission och Rydapt som enda läkemedel vid efterföljande underhållsbehandling, av vuxna patienter med nydiagnostiserad akut myeloisk leukemi (AML), som är FLT3-mutationspositiva (se avsnitt 4.2);
- som monoterapi för behandling av vuxna patienter med aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcellsleukemi (MCL).

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Rydapt ska sättas in av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan midostaurin ges till AML-patienter måste FLT3-mutation (intern tandemduplicering [ITD] eller tyrosinkinasdomän [TKD]) ha bekräftats med ett validerat test.

Dosering

Rydapt ska tas oralt två gånger dagligen med cirka 12 timmars intervall. Kapslarna ska tas med föda (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Profylaktiska antiemetika ska administreras i enlighet med lokal medicinsk praxis och med hänsyn till patientens tolerans.

AML

Rekommenderad dos av Rydapt är 50 mg oralt två gånger dagligen.

Rydapt doseras dag 8–21 under induktions- och konsolideringskemoterapi och därefter för patienter med komplett remission varje dag, som enda läkemedel för underhållsbehandling tills återfall i upp till 12 cykler om 28 dagar vardera (se avsnitt 4.1). Hos patienter som får en hematopoetisk stamcellstransplantation (SCT), ska behandling med Rydapt avbrytas 48 timmar innan den förberedande behandlingen för SCT.

Dosjustering vid AML

I tabell 1 ges rekommendationer för justering av Rydapt-dosen till patienter med AML.

Tabell 1 Rekommendationer för uppehåll, minskning och utsättning av Rydapt-dosen till patienter med AML

Fas	Kriterier	Rydapt-dos
Induktions-, konsoliderings- och underhållsbehandling	Lunginfiltrat grad 3/4	Gör uppehåll med Rydapt för återstoden av cykeln. Fortsätt med Rydapt i samma dos när infiltratet avtagit till grad ≤ 1 .
	Andra grad 3/4 icke-hematologiska toxiciteter	Gör uppehåll med Rydapt tills toxicitet, som anses som åtminstone möjligt relaterad till Rydapt har avtagit till grad ≤ 2 och fortsätt sedan med Rydapt.
	QTc-intervall >470 ms och ≤ 500 ms	Minska dosen Rydapt till 50 mg en gång dagligen under resten av cykeln. Återuppta Rydapt vid initialdosen i nästa cykel, förutsatt att QTc-intervallet förbättras till ≤ 470 ms vid början av denna cykel. Fortsätt annars med Rydapt 50 mg en gång dagligen.
	QTc-intervall >500 ms	Håll inne eller avbryt behandlingen med Rydapt under resten av cykeln. Om QTc förbättras till ≤ 470 ms strax före nästa cykel, fortsätt med Rydapt vid initialdosen. Om QTc-intervallet inte förbättras i tid för att starta nästa cykel, administrera inte Rydapt under den cykeln. Rydapt kan hållas inne i så många cykler som behövs tills QTc förbättras.
Endast underhållsbehandling	Neutropeni grad 4 (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Gör uppehåll med Rydapt tills ANC är $\geq 1,0 \times 10^9/l$, återuppta sedan behandlingen med 50 mg två gånger dagligen. Om neutropeni (ANC $<1,0 \times 10^9/l$) kvarstår i >2 veckor och misstänks ha samband med Rydapt, ska Rydapt sättas ut.
	Ihållande toxicitet grad 1/2	Ihållande toxicitet grad 1/2 som patienter anser vara oacceptabla kan leda till avbrott i så många som 28 dagar.

ANC: Absolut neutrofilantal

ASM, SM-AHN och MCL

Rekommenderad startdos av Rydapt är 100 mg oralt två gånger dagligen.

Behandlingen ska pågå så länge klinisk nytta kan observeras eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas.

Dosjustering vid ASM, SM-AHN och MCL

I tabell 2 ges rekommendationer för justering av Rydapt-dosen till patienter med ASM, SM-AHN och MCL.

Tabell 2 Rekommendationer för uppehåll, minskning och utsättning av Rydapt-dosen till patienter med ASM, SM-AHN eller MCL

Kriterier	Rydapt-dos
ANC <1,0 x 10 ⁹ /l som anses bero på Rydapt hos patienter utan MCL eller ANC mindre än 0,5 x 10 ⁹ /l som anses bero på Rydapt hos patienter, som vid behandlingsstart hade ett ANC-värde på 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Gör uppehåll med Rydapt tills ANC är ≥1,0 x 10 ⁹ /l, återuppta sedan behandlingen med 50 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras, öka till 100 mg två gånger dagligen. Sätt ut Rydapt om lågt ANC, som misstänks ha samband med Rydapt, kvarstår i >21 dagar.
Trombocytantal mindre än 50 x 10 ⁹ /l, som anses bero på Rydapt hos patienter utan MCL eller trombocytantal mindre än 25 x 10 ⁹ /l som anses bero på Rydapt hos patienter, som vid behandlingsstart hade ett trombocytantal på 25-75 x 10 ⁹ /l	Gör uppehåll med Rydapt tills trombocytantalet är större än eller lika med 50 x 10 ⁹ /l, återuppta sedan behandlingen med 50 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras, öka till 100 mg två gånger dagligen. Sätt ut Rydapt om lågt trombocytantal, som misstänks ha samband med Rydapt, kvarstår i >21 dagar.
Hemoglobin mindre än 8 g/dl, som anses bero på Rydapt hos patienter utan MCL eller livshotande anemi, som anses bero på Rydapt hos patienter, som vid behandlingsstart hade ett hemoglobinvärde på 8-10 g/dl	Gör uppehåll med Rydapt tills hemoglobin är större än eller lika med 8 g/dl, återuppta sedan behandlingen med 50 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras, öka till 100 mg två gånger dagligen. Sätt ut Rydapt om lågt hemoglobin, som misstänks ha samband med Rydapt, kvarstår i >21 dagar.
Illamående och/eller kräkningar grad 3/4 trots optimal antiemetisk behandling	Gör uppehåll med Rydapt i 3 dagar (6 doser), återuppta sedan med 50 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras, öka gradvis till 100 mg två gånger dagligen.
Andra grad 3/4 icke-hematologiska toxiciteter	Gör uppehåll med Rydapt tills händelsen har avtagit till grad ≤2, återuppta sedan med 50 mg två gånger dagligen. Om denna dos tolereras, öka till 100 mg två gånger dagligen. Sätt ut Rydapt om toxicitet inte avtagit till grad ≤2 inom 21 dagar eller allvarlig toxicitet återkommer vid en reducerad dos av Rydapt.
ANC: Absolut neutrofilantal Svårighetsgrad enligt CTCAE: Grad 1 = lindriga symtom; 2 = måttliga symtom; 3 = svåra symtom; 4 = livshotande symtom.	

Missade doser

Om patienten missar en dos ska nästa dos tas som planerat.

Om patienten kräks ska inte någon extra dos av Rydapt tas, utan nästa dos ska tas som planerat.

Särskilda populationer

Äldre population (≥65 år)

Dosen behöver inte justeras för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2). Hos patienter i åldern ≥60 år ska Rydapt endast användas hos patienter, som är berättigade till intensiv induktionskemoterapi med adekvat prestationsstatus och utan signifikanta, andra samtidiga sjukdomstillstånd.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. De kliniska erfarenheterna hos patienter med svår njurfunktionsnedsättning är begränsade och inga data finns för patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttlig (Child-Pugh A eller B) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.2). Exponeringen för midostaurin och dess aktiva metabolit CGP62221 är avsevärt lägre hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion än hos patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 5.2). Det finns dock otillräckliga effektdata hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion för att rekommendera att en dosjustering krävs.

Akut promyelocytisk leukemi

Rydapt har inte studerats hos patienter med akut promyelocytisk leukemi och därför rekommenderas inte användning i denna patientgrupp.

Pediatrik population

Rydapt ska inte ges i kombination med intensiv pediatrik AML-behandling såsom kombinerad kemoterapi där antracykliner, fludarabin och/eller cytarabin ingår på grund av risken för förlängd hematologisk återhämtning (såsom förlängd allvarlig neutropeni och trombocytopeni) (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Administreringsätt

Rydapt är avsett för oral användning.

Kapslarna ska sväljas hela med ett glas vatten. De ska inte öppnas, krossas eller tuggas för att säkerställa korrekt dosering och undvika den obehagliga smaken av kapselinnehållet.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av Rydapt och starka CYP3A4-inducerare t.ex. rifampicin, johannesört (*Hypericum perforatum*), karbamazepin, enzalutamid, fenytoin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Neutropeni och infektioner

Neutropeni har utvecklats hos patienter som har fått Rydapt som monoterapi och i kombination med kemoterapi (se avsnitt 4.8). Svår neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) var i allmänhet reversibel i studier av ASM, SM-AHN och MCL när behandling med Rydapt avbröts tills återhämtning skett och vid utsättning. Antal vita blodkroppar ska kontrolleras regelbundet, särskilt vid insättning av behandlingen.

Hos patienter som får oförklarlig, svår neutropeni ska behandlingen med Rydapt avbrytas tills $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$, se rekommendationer i tabell 1 och tabell 2. Rydapt ska sättas ut hos patienter som får återkommande eller långvarig svår neutropeni som misstänks ha samband med Rydapt (se avsnitt 4.2).

Pågående, allvarlig infektion ska vara under kontroll innan behandling med Rydapt som monoterapi inleds. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på infektion inklusive eventuella infektioner orsakade av medicintekniska produkter. Om infektion diagnostiseras måste lämplig behandling sättas in omedelbart, samt vid behov, även utsättning av Rydapt.

Hjärt dysfunktion

Patienter med symtomatisk hjärtsvikt utslöts från kliniska studier. I studierna av patienter med ASM, SM-AHN och MCL inträffade fall av hjärt dysfunktion såsom hjärtsvikt (med några dödsfall) och tillfälligt sänkt vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF). I den randomiserade AML-studien observerades ingen skillnad vad gällde hjärtsvikt, mellan Rydapt + kemoterapiarmen och placebo + kemoterapiarmen. För patienter i riskzonen ska Rydapt användas med försiktighet och patienterna ska övervakas noga genom att bedöma LVEF när kliniskt indicerat (vid behandlingsstart och under behandlingen).

En ökad frekvens av QTc-förlängning noterades hos patienter som behandlades med midostaurin (se avsnitt 4.8). En mekanistisk förklaring till denna observation kunde emellertid inte hittas. Försiktighet bör iaktas hos patienter med risk för QTc-förlängning (t.ex. på grund av samtidig medicinering och/eller elektrolytrubbningar). Intervallbedömningar av QT genom EKG bör övervägas om Rydapt tas samtidigt med läkemedel som kan förlänga QT-intervallet.

Lungtoxicitet

Interstitiell lungsjukdom och pneumonit, i en del fall med dödlig utgång, har inträffat hos patienter som behandlats med Rydapt som monoterapi eller i kombination med kemoterapi. Patienterna ska övervakas avseende lungsymtom som kan tyda på interstitiell lungsjukdom eller pneumonit. Rydapt ska sättas ut hos patienter som får lungsymtom, vilket kan tyda på interstitiell lungsjukdom eller pneumonit utan infektiös etiologi av grad ≥ 3 (NCI-CTCAE).

Embryofetal toxicitet och amning

Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att göra ett graviditetstest inom 7 dagar innan behandling med Rydapt och använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling.

På grund av risken för allvarliga biverkningar av Rydapt hos spädbarn som ammas ska kvinnan avstå från amning under behandling med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.6).

Pediatrika patienter

Rydapt ska inte ges i kombination med intensiv pediatrik AML-behandling såsom kombinerad kemoterapi där antracykliner, fludarabin och/eller cytarabin ingår på grund av risken för förlängd hematologisk återhämtning (såsom förlängd allvarlig neutropeni och trombocytopeni) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Kraftigt nedsatt njurfunktion

Försiktighet ska iaktas när man överväger administrering av midostaurin till patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom och patienter bör övervakas noggrant med avseende på toxicitet (se avsnitt 5.2).

Interaktioner

Försiktighet krävs vid samtidig förskrivning av midostaurin med läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4, såsom, men inte begränsat till, antisvampmedel (t.ex. ketokonazol), vissa antivirala medel (t.ex. ritonavir), makrolidantibiotika (t.ex. klaritromycin) och nefazodon, eftersom de kan öka plasmakoncentrationerna av midostaurin, speciellt när man (åter) börjar med behandling med midostaurin (se avsnitt 4.5). Alternativa läkemedel som inte kraftigt hämmar CYP3A4-aktivitet ska övervägas. I situationer där tillfredsställande behandlingsalternativ inte finns, ska patienterna övervakas noggrant för midostaurinrelaterad toxicitet.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller makrogolglycerolhydroxistearat, vilket kan orsaka magbesvär och diarré.

Detta läkemedel innehåller 666 mg alkohol (etanol) per 200 mg-dos (maximal daglig dos), motsvarande 14 volymprocent vattenfri etanol. Mängden i en dos på 200 mg av detta läkemedel motsvarar 17 ml öl eller 7 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter. Alkohol kan vara skadligt för patienter med alkoholrelaterade problem, epilepsi eller leverproblem eller under graviditet eller amning.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Midostaurin genomgår omfattande nedbrytning i levern huvudsakligen via CYP3A4-enzymen som kan antingen induceras eller hämmas av ett antal läkemedel när dessa tas samtidigt.

Andra läkemedels effekter på Rydapt

Läkemedel eller ämnen som man vet påverkar aktiviteten hos CYP3A4 kan påverka koncentrationen av midostaurin i plasma och därmed också säkerheten och/eller effekten av Rydapt.

Starka CYP3A4-inducerare

Samtidig användning av Rydapt och starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, rifampicin, enzalutamid, fenytoin, johannesört [*Hypericum perforatum*]) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Starka CYP3A4-inducerare minskar exponeringen av midostaurin och dess aktiva metaboliter (CGP52421 och CGP62221). I en studie på friska försökspersoner där samtidig behandling med den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen) till steady state och en 50 mg-engångsdos av midostaurin, minskades C_{max} för midostaurin med 73 % respektive AUC_{inf} med 96 % i genomsnitt. CGP62221 uppvisade ett liknande mönster. Medelvärdes AUC_{last} av CGP52421 minskade med 60 %.

Starka CYP3A4-hämmare

Starka CYP3A4-hämmare kan öka koncentrationen av midostaurin i blodet. I en studie på 36 friska försökspersoner ledde samtidig administrering av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol upp till steady state och en singeldos 50 mg midostaurin till en signifikant ökning av midostaurinexponeringen (1,8-faldig ökning av C_{max} och 10-faldig ökning av AUC_{inf}) och 3,5-faldig ökning av AUC_{inf} för CGP62221, medan C_{max} av de aktiva metaboliterna (CGP62221 och CGP52421) minskade till hälften (se avsnitt 5.2). Vid steady state av midostaurin (50 mg två gånger dagligen i 21 dagar) med den starka CYP3A4-hämmaren itrakonazol vid steady state hos en subgrupp av patienterna (N = 7) ökade exponeringen för midostaurin vid steady state (C_{min}) med 2,09 gånger. C_{min} av CGP52421 ökade med 1,3 gånger, medan ingen signifikant effekt på exponeringen av CGP62221 observerades (se avsnitt 4.4).

Rydapts effekt på andra läkemedel

Substrat för CYP-enzym

Hos friska försökspersoner minskade samtidig administrering av en engångsdos bupropion (CYP2B6-substrat) med flera doser midostaurin (50 mg två gånger dagligen) vid steady state bupropion AUC_{inf} och AUC_{last} med 48 % respektive 49 % och C_{max} med 55 % jämfört med administrering av enbart bupropion. Detta indikerar att midostaurin är en svag inducerare av CYP2B6. Läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall som är substrat för CYP2B6 (t.ex. bupropion eller efavirenz) ska användas med försiktighet när de administreras samtidigt med midostaurin och kan behöva dosjustering för att bibehålla optimal exponering.

Baserat på *in vitro*-data är midostaurin och dess aktiva metaboliter, CGP52421 och CGP62221, hämmare av CYP1A2 och CYP2E1 och inducerare av CYP1A2. Därför bör läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall som är substrat för CYP1A2 (t.ex. tizanidin) och CYP2E1 (t.ex. klorzoxazon) användas med försiktighet när de administreras samtidigt med midostaurin och kan behöva dosjustering för att bibehålla optimal exponering.

Substrat för transportörer

Hos friska försökspersoner ökade samtidig administrering av en engångsdos rosuvastatin (BCRP-substrat) och en engångsdos av midostaurin (100 mg) rosuvastatin AUC_{inf} och AUC_{last} med 37 % respektive 48 %; C_{max} fördubblades ungefär (2,01 gånger) jämfört med administrering av enbart rosuvastatin. Detta indikerar att midostaurin har en svagt hämmande effekt på BCRP-substrat. Läkemedel med ett snävt terapeutiskt intervall som är substrat för transportören BCRP (t.ex. rosuvastatin eller atorvastatin) ska användas med försiktighet när de administreras samtidigt med midostaurin och kan behöva dosjustering för att bibehålla optimal exponering.

Hormonella preventivmedel

Det fanns ingen kliniskt signifikant farmakokinetisk läkemedelsinteraktion mellan multipla doser av midostaurin (50 mg två gånger dagligen) vid steady state och orala preventivmedel innehållande etinylestradiol och levonorgestrel hos friska kvinnor. Därför förväntas det inte att den preventiva tillförlitligheten av denna kombination kommer att äventyras vid samtidig administrering av midostaurin.

Interaktioner med födoämnen

Absorptionen av midostaurin (AUC) hos friska försökspersoner, ökade med i genomsnitt 22 % när Rydapt gavs samtidigt med en standardiserad måltid och med i genomsnitt 59 % vid samtidig administrering med en fettrik måltid. Maximalkoncentrationen av midostaurin (C_{max}) minskade med 20 % med en standardmåltid och med 27 % med en fettrik måltid jämfört med på fastande mage (se avsnitt 5.2).

Rydapt rekommenderas att ta tillsammans med mat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska informeras om att djurstudier visar att midostaurin kan vara skadligt för fostret. Sexuellt aktiva kvinnor som är fertila rekommenderas att göra ett graviditetstest inom 7 dagar innan behandlingen med Rydapt inleds och att använda en effektiv preventivmetod (som ger mindre än 1 % graviditetsfrekvens) medan de använder Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling med Rydapt.

Graviditet

Midostaurin kan ge fosterskador om det ges till en gravid kvinna. Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Reproduktionsstudier på råtta och kanin har visat att midostaurin är fetotoxiskt (se avsnitt 5.3). Rydapt rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor ska informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om midostaurin eller dess aktiva metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Tillgängliga djurdata har visat att midostaurin och dess aktiva metaboliter passerar över i mjölken hos lakterande råttor. Amning ska avbrytas under behandling med Rydapt och i minst 4 månader efter avslutad behandling.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekten av Rydapt på fertiliteten hos människa. Djurstudier med midostaurin har visat nedsatt fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rydapt har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Yrsel och svindel har rapporterats hos patienter som tar Rydapt och bör beaktas vid bedömningen av en patients förmåga att köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

AML

Säkerhetsbedömningen av Rydapt (50 mg två gånger dagligen) hos patienter med nydiagnostiserad FLT3-muterad AML, baseras på en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie med 717 patienter. Exponeringens medianduration var 42 dagar (2 till 576 dagar) för patienterna som fick Rydapt plus standardkemoterapi och 34 dagar (1 till 465 dagar) för patienterna som fick placebo plus standardkemoterapi. Exponeringens medianduration i underhållsfasen för de 205 patienter (120 i Rydapt-armen och 85 i placeboarmen) som fortsatte i underhållsfasen var 11 månader för båda armarna (16 till 520 dagar för patienter i Rydapt-armen och 22 till 381 dagar i placeboarmen).

De vanligaste biverkningarna i gruppen som fick Rydapt var febril neutropeni (83,4 %), illamående (83,4 %), exfoliativ dermatit (61,6 %), kräkningar (60,7 %), huvudvärk (45,9 %), petekier (35,8 %) och pyrexia (34,4 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 var febril neutropeni (83,5 %), lymfopeni (20,0 %), infektion orsakad av medicinteknisk produkt (15,7 %), exfoliativ dermatit (13,6 %), hyperglykemi (7,0 %) och illamående (5,8 %). De vanligaste laboratorieavvikelseerna var sänkt hemoglobin (97,3 %), sänkt absolut neutrofilantal (ANC), (86,7 %), förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) (84,2 %), förhöjt aspartataminotransferas (ASAT) (73,9 %) och hypokalemi (61,7 %). De vanligaste laboratorieavvikelseerna av grad 3/4 var sänkt ANC (85,8 %), sänkt hemoglobin (78,5 %), förhöjt ALAT (19,4 %) och hypokalemi (13,9 %).

Allvarliga biverkningar förekom med motsvarande frekvens i Rydapt- och placeboarmen. Den vanligaste allvarliga biverkningen i båda armarna var febril neutropeni (16 %).

Behandlingsutsättning på grund av en biverkning inträffade hos 3,1 % av patienterna i Rydapt-armen och hos 1,3 % av patienterna i placeboarmen. Den vanligaste biverkningen av grad 3/4 som ledde till behandlingsutsättning var exfoliativ dermatit (1,2 %).

Säkerhetsprofil i underhållsfasen

I tabell 3 redovisas biverkningsincidensen under hela den tid studien pågick, men när underhållsfasen (med enbart Rydapt eller placebo) bedömdes separat sågs en annan typ av biverkningar med annan svårighetsgrad. Den totala biverkningsincidensen i underhållsfasen var generellt lägre än under induktions- och konsolideringsfasen. Förekomsten av biverkningar var dock högre i Rydapt-armen än i placeboarmen under underhållsfasen. Bland biverkningar som uppträder oftare i midostaurinarmen jämfört med placebo vid underhållsbehandling ingår: illamående (46,4 % respektive 17,9 %), hyperglykemi (20,2 % respektive 12,5 %), kräkningar (19 % respektive 5,4 %) och QT-förlängning (11,9 % respektive 5,4 %).

De flesta hematologiska biverkningarna som rapporterades inträffade under induktions- och konsolideringsfasen när patienterna fick Rydapt eller placebo i kombination med kemoterapi. De vanligaste hematologiska avvikelserna av grad 3/4 som rapporterades med Rydapt eller placebo i underhållsfasen var lågt ANC (20,8 % respektive 18,8 %) och leukopeni (7,5 % respektive 5,9 %).

De biverkningar som rapporterades i underhållsfasen och som ledde till behandlingsavbrott var 1,2 % hos patienter i Rydapt-armen och inga i placeboarmen.

ASM, SM-AHN och MCL

Säkerheten för Rydapt (100 mg två gånger dagligen) som enda läkemedel till patienter med ASM, SM-AHN och MCL undersöktes hos 142 patienter i två öppna, singelarms-, multicenterstudier. Medianvaraktigheten för exponeringen för Rydapt var 11,4 månader (intervall: 0–81 månader).

De vanligaste biverkningarna var illamående (82 %), kräkningar (68 %), diarré (51 %), perifert ödem (35 %) och trötthet (31 %). De vanligaste biverkningarna av grad 3/4 var trötthet (8,5 %), sepsis (7,7 %), pneumoni (7 %), febril neutropeni (7 %) och diarré (6,3 %). De vanligaste icke-hematologiska avvikande laboratorievärdena var hyperglykemi (93,7 %), förhöjt totalt bilirubin (40,1 %), förhöjt lipas (39,4 %), förhöjt aspartataminotransferas, ASAT (33,8 %) och förhöjt alaninaminotransferas, ALAT (33,1 %), medan det vanligaste hematologiska avvikande laboratorievärdet var sänkt absolut lymfocytal (73,2 %) och sänkt ANC (58,5 %). De vanligaste avvikande laboratorievärdena av grad 3/4 var sänkt absolut lymfocytal (45,8 %), sänkt ANC (26,8 %), hyperglykemi (19 %) och förhöjt lipas (17,6 %).

Dosförändring (uppehåll eller justering) på grund av biverkningar inträffade hos 31 % av patienterna. De vanligaste biverkningarna som ledde till dosförändring (incidens ≥ 5 %) var illamående och kräkningar.

Biverkningar som ledde till behandlingsutsättning inträffade hos 9,2 % av patienterna. De vanligaste (incidens ≥ 1 %) var febril neutropeni, illamående, kräkningar och pleurautgjutning.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna förtecknas enligt MedDRAs klassificering av organsystem. Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens med de vanligaste biverkningarna först, enligt följande princip (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp anges biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

AML

I tabell 3 redovisas de olika frekvenskategorierna för biverkningar som rapporterats i fas III-studien på patienter med nydiagnostiserad FLT3-muterad AML och efter godkännandet för försäljning.

Tabell 3 Biverkningar vid AML

Biverkning	Alla grader	Grad 3/4	Frekvensgrupp
	Rydapt + kemoterapi n = 229 ¹ %	Rydapt + kemoterapi n = 345 ¹ %	
Infektioner och infestationer			
Infektion orsakad av medicinteknisk produkt	24	15,7	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	5,2	0,6	Vanliga
Neutropen sepsis	0,9	3,5	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet			
Febril neutropeni	83,4	83,5	Mycket vanliga
Petekier	35,8	1,2	Mycket vanliga
Lymfopeni	16,6	20	Mycket vanliga
Immunsystemet			
Överkänslighet	15,7	0,6	Mycket vanliga
Metabolism och nutrition			
Hyperurikemi	8,3	0,6	Vanliga
Psykiska störningar			
Insomni	12,2	0	Mycket vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	45,9	2,6	Mycket vanliga
Synkope	5,2	4,6	Vanliga
Tremor	3,9	0	Vanliga
Ögon			
Ödem i ögonlocken	3,1	0	Vanliga
Hjärtat			
Hypotoni	14,4	5,5	Mycket vanliga
Sinustakykardi	9,6	1,2	Vanliga
Hypertoni	7,9	2,3	Vanliga
Perikardiell utgjutning	3,5	0,6	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Epistaxis	27,5	2,6	Mycket vanliga
Laryngeal smärta	11,8	0,6	Mycket vanliga
Interstitiell lungsjukdom/Pneumonit ²	11,4	4,9	Mycket vanliga
Dyspné	10,9	5,5	Mycket vanliga
Pleurautgjutning	5,7	0,9	Vanliga
Nasofaryngit	8,7	0	Vanliga
Akut respiratoriskt distress-syndrom	2,2	2,3	Vanliga
Magtarmkanalen			
Illamående	83,4	5,8	Mycket vanliga
Kräkningar	60,7	2,9	Mycket vanliga
Stomatit	21,8	3,5	Mycket vanliga
Smärtor i övre buken	16,6	0	Mycket vanliga
Hemorroider	15,3	1,4	Mycket vanliga
Anorektala besvär	7	0,9	Vanliga
Besvär från buken	3,5	0	Vanliga

Hud och subkutan vävnad			
Exfoliativ dermatit	61,6	13,6	Mycket vanliga
Hyperhidros	14,4	0	Mycket vanliga
Torr hud	7	0	Vanliga
Keratit	6,6	0,3	Vanliga
Akut febril neutrofil dermatos ³	-	-	Ingen känd frekvens
Muskuloskeletala systemet och bindväv			
Ryggvärk	21,8	1,4	Mycket vanliga
Artralgi	14	0,3	Mycket vanliga
Skelettsmärter	9,6	1,4	Vanliga
Smärter i armar/ben	9,6	1,4	Vanliga
Nacksmärter	7,9	0,6	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Pyrexia	34,5	3,2	Mycket vanliga
Kateterrelaterad trombos	3,5	2	Vanliga
Undersökningar			
Sänkt hemoglobin*	97,3	78,5	Mycket vanliga
Sänkt absolut neutrofilantal (ANC)*	86,7	85,8	Mycket vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT)*	84,2	19,4	Mycket vanliga
Förhöjt aspartataminotransferas (ASAT)*	73,9	6,4	Mycket vanliga
Hypokalemi*	61,7	13,9	Mycket vanliga
Hyperglykemi	20,1	7	Mycket vanliga
Hypernatremi*	20	1,2	Mycket vanliga
QT-förlängning på elektrokardiogram (EKG) ³	19,7	5,8	Mycket vanliga
Förlängd aktiverad partiell tromboplastintid	12,7	2,6	Mycket vanliga
Hyperkalcemi*	6,7	0,6	Vanliga
Viktökning	6,6	0,6	Vanliga
<p>¹ För provningsställen i Nordamerika samlades alla grader av 13 förutbestämda biverkningar. För alla andra biverkningar samlades endast grad 3 och 4. Därför sammanfattas alla klassvärden endast för patienter vid icke-nordamerikanska provningsställen, medan grad 3 och 4 sammanfattas för patienter på samtliga provningsställen.</p> <p>² Denna biverkning identifierades efter marknadsintroduktion. Interstitiell lungsjukdom har härletts från erfarenhet med Rydapt via spontana fallrapporter och litteraturfall efter godkännandet för försäljning. Inga fall av interstitiell lungsjukdom rapporterades i fas III-studien.</p> <p>³ Dessa biverkningar inkluderades efter identifiering efter godkännandet för försäljning.</p> <p>* Frekvens är baserad på laboratorievärden.</p>			

ASM, SM-AHN och MCL

I tabell 4 redovisas de olika frekvenskategorierna för biverkningar som baseras på sammanslagna data från två studier på patienter med ASM, SM-AHN och MCL.

Tabell 4 Biverkningar vid ASM, SM-AHN och MCL

Biverkning	Rydapt (100 mg två gånger dagligen) N = 142		Frekvensgrupp
	Alla grader %	Grad 3/4 %	
Infektioner och infestationer			
Urinvägsinfektion	13	2,8	Mycket vanliga
Övre luftvägsinfektion	11	1,4	Mycket vanliga
Pneumoni	8,5	7,0	Vanliga
Sepsis	7,7	7,7	Vanliga
Bronkit	5,6	0	Vanliga
Oral herpes	4,9	0	Vanliga
Cystit	4,2	0	Vanliga
Sinusit	4,2	0,7	Vanliga
Erysipel	3,5	1,4	Vanliga
Herpes zoster	3,5	0,7	Vanliga
Blodet och lymfsystemet			
Febril neutropeni	7,7	7,0	Vanliga
Immunsystemet			
Överkänslighet	2,1	0	Vanliga
Anafylaktisk chock	0,7	0,7	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Huvudvärk	26	1,4	Mycket vanliga
Yrsel	13	0	Mycket vanliga
Uppmärksamhetsstörningar	7	0	Vanliga
Tremor	6,3	0	Vanliga
Öron och balansorgan			
Vertigo	4,9	0	Vanliga
Blodkärl			
Hypotoni	9,2	2,1	Vanliga
Hematom	6,3	0,7	Vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			
Dyspné	18	5,6	Mycket vanliga
Hosta	16	0,7	Mycket vanliga
Pleurautgjutning	13	4,2	Mycket vanliga
Epistaxis	12	2,8	Mycket vanliga
Smärta i munhåla-svalg	4,2	0	Vanliga
Interstitiell lungsjukdom/Pneumonit ¹	2,1	0	Vanliga
Magtarmkanalen			
Illamående	82	5,6	Mycket vanliga
Kräkningar	68	5,6	Mycket vanliga
Diarré	51	6,3	Mycket vanliga
Förstoppning	29	0,7	Mycket vanliga
Dyspepsi	5,6	0	Vanliga
Gastrointestinal blödning	4,2	3,5	Vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Perifert ödem	35	3,5	Mycket vanliga
Trötthet	31	8,5	Mycket vanliga
Pyrexia	27	4,2	Mycket vanliga
Asteni	4,9	0,7	Vanliga
Frossa	4,9	0	Vanliga
Ödem	4,2	0,7	Vanliga
Undersökningar			
Hyperglykemi (icke-fastande)*	93,7	19,0	Mycket vanliga
Sänkt absolut lymfocytantal*	73,2	45,8	Mycket vanliga
Sänkt ANC*	58,5	26,8	Mycket vanliga
Förhöjt totalt bilirubin*	40,1	4,9	Mycket vanliga
Förhöjt lipas*	39,4	17,6	Mycket vanliga
Förhöjt ASAT*	33,8	2,8	Mycket vanliga
Förhöjt ALAT*	33,1	3,5	Mycket vanliga
Förhöjt amylas*	20,4	7,0	Mycket vanliga
QT-förlängning på elektrokardiogram (EKG) ¹	10,6	0,7	Mycket vanliga
Viktökning	5,6	2,8	Vanliga
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer			
Kontusioner	6,3	0	Vanliga
Fallolyckor	4,2	0,7	Vanliga
¹ Dessa biverkningar inkluderades efter identifiering efter godkännandet för försäljning.			
* Frekvens är baserad på laboratorievärden.			

Beskrivning av valda biverkningar

Magtarmkanalen

Illamående, kräkningar och diarré observerades hos AML-, ASM-, SM-AHN- och MCL-patienter. Hos ASM-, SM-AHN- och MCL-patienter ledde dessa biverkningar till dosjustering eller avbrott hos 26 % och till utsättning hos 4,2 % av patienterna. De flesta biverkningarna inträffade inom de första 6 månaderna av behandlingen och hanterades med stödjande, profylaktiska läkemedel.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Rapporterad erfarenhet av överdosering hos människa är mycket begränsad. Singeldoser på upp till 600 mg har administrerats med acceptabel akut tolerabilitet. Biverkningar som observerats var diarré, buksmärtor och kräkningar.

Det finns ingen känd, specifik antidot till midostaurin. I händelse av en överdos måste patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk och understödjande behandling påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EX10.

Verkningsmekanism

Midostaurin hämmar flera receptortyrosinkinaser såsom FLT3- och KIT-kinas. Midostaurin hämmar FLT3-receptorsignaleringen och inducerar cellcykelstopp och apoptos hos leukemiceller som uttrycker FLT3 ITD- eller TKD-muterade receptorer eller överuttrycker FLT3-receptorer av vildtyp. Data *in vitro* indikerar att midostaurin hämmar D816V-muterade KIT-receptorer vid exponeringsnivåer uppnådda hos patienter (genomsnittlig uppnådd exponering högre än IC_{50}). Data *in vitro* indikerar att KIT-vildtypsreceptorerna hämmas i mycket mindre utsträckning vid dessa koncentrationer (genomsnittlig uppnådd exponering lägre än IC_{50}). Midostaurin interfererar med avvikande KIT D816V-medierad signalering och hämmar mastcellsproliferation, överlevnad och histaminfrisättning.

Dessutom hämmar midostaurin flera receptortyrosinkinaser såsom PDGFR (receptorer för platelet-derived growth factor) eller VEGFR2 (receptorer för vascular endothelial growth factor 2), liksom medlemmar i serin-/treoninkinasfamiljen PKC (proteinkinase C). Midostaurin binder till den katalytiska domänen hos dessa kinaser och hämmar den mitogena signalvägen för respektive tillväxtfaktorer i cellerna, vilket leder till att tillväxten upphör.

Midostaurin i kombination med kemoterapeutiska medel (cytarabin, doxorubicin, idarubicin och daunorubicin) resulterade i en synergistisk tillväxthämning av AML-cellinjer med FLT3-ITD-mutation.

Farmakodynamisk effekt

Två huvudmetaboliter har identifierats i murina modeller och i människa, t.ex. CGP62221 och CGP52421. I proliferationsanalyser av FLT3-ITD-uttryckande celler uppvisade CGP62221 motsvarande potens som moderföreningen, medan CGP52421 var cirka 10 gånger mindre potent.

Hjärtats elektrofysiologi

En särskild QT-studie på 192 friska försökspersoner, som fick dosen 75 mg två gånger dagligen visade inte på någon kliniskt signifikant QT-förlängning orsakad av midostaurin eller CGP62221. Studien var för kort för att man skulle kunna bedöma effekten på QTc av den långverkande metaboliten CGP52421. Därför studerades förändringen från behandlingsstart av QTcF vid olika koncentrationer av midostaurin och dess båda metaboliter ytterligare i en fas II-studie på 116 patienter med ASM, SM-AHN eller MCL. Vid mediankoncentrationen för högsta C_{min} som uppnåddes vid en dos på 100 mg två gånger dagligen uppvisade varken midostaurin, CGP62221 eller CGP52421 någon potential att kunna orsaka en kliniskt signifikant QTcF-förlängning, eftersom de övre gränsvärdena för förväntad förändring vid dessa koncentrationer var mindre än 10 ms (5,8; 2,4 respektive 4,0 ms). I ASM-, SM-AHN- och MCL-befolkningen, hade 25,4 % av patienterna minst en EKG-mätning med QTcF större än 450 ms och 4,7 % större än 480 ms.

Klinisk effekt och säkerhet

AML

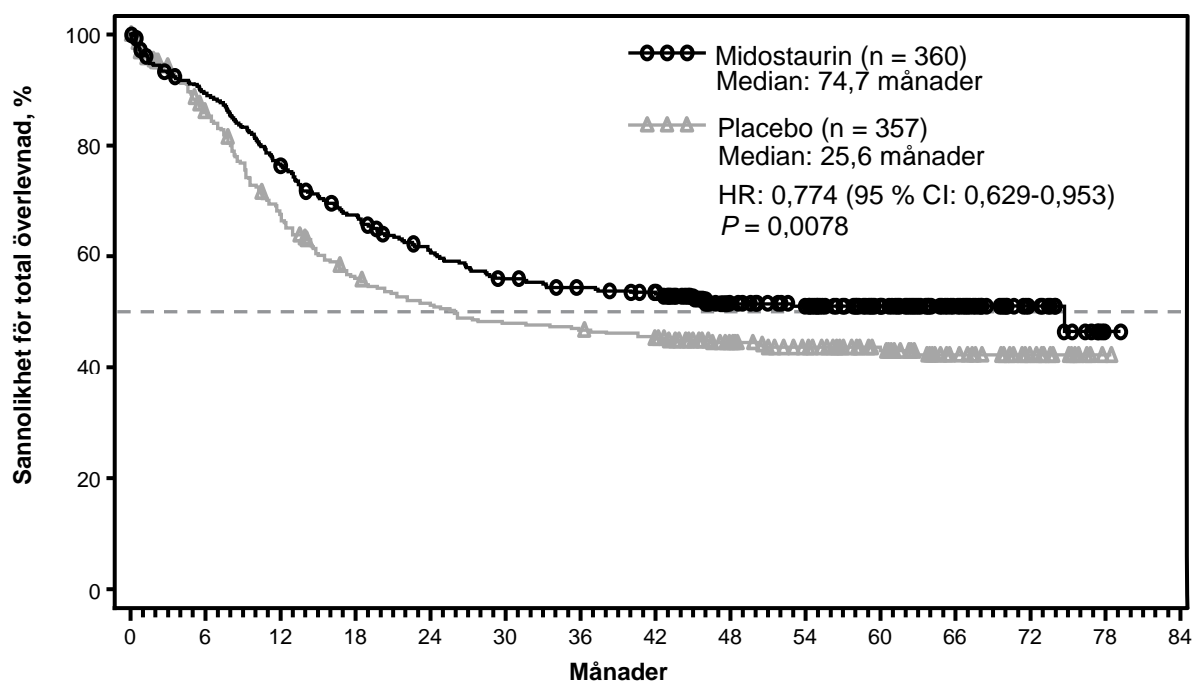
Effekt och säkerhet för midostaurin i kombination med standardkemoterapi jämfördes med placebo plus standardkemoterapi, dessutom undersöktes midostaurin som enda preparat för underhållsbehandling, i en randomiserad, dubbelblind fas III-studie på 717 patienter (18–60 år). Patienter med nyligen diagnostiserad FLT3-muterad AML som konstaterats med en klinisk studieanalys, randomiserades (1:1) till Rydapt 50 mg två gånger dagligen (n = 360) eller placebo (n = 357) sekventiellt i kombination med standarddosering av daunorubicin (60 mg/m² dagligen dag 1–3) och cytarabin (200 mg/m² dagligen dag 1–7) som induktion och högdos cytarabin (3 g/m² var 12:e timme dag 1, 3 och 5) som konsolidering, följt av kontinuerlig behandling med midostaurin eller placebo enligt initial tilldelning i högst 12 ytterligare cykler (28 dagar/cykel). I studien inkluderades patienter med skilda AML-relaterade cytogenetiska avvikelser, men patienter med akut promyelocytisk leukemi (M3) eller behandlingsrelaterad AML exkluderades. Patienterna stratifierades efter FLT3-mutationsstatus: TKD, ITD med allelkvot <0,7 och ITD med allelkvot ≥0,7.

De två behandlingsgrupperna var väl balanserade vad gällde demografi och sjukdomskaraktistika vid behandlingsstart. Medianåldern hos patienterna var 47 år (intervall: 18 till 60 år), en majoritet av patienterna hade ECOG-prestationsstatus på 0 eller 1 (88,3 %) och de flesta patienter hade *de novo*-AML (95 %). Av de rapporterade patienterna med etnisk information var 88,1 % kaukasiska. Majoriteten av patienterna (77,4 %) hade FLT3 ITD-mutationer, de flesta (47,6 %) med ett lågt allelförhållande (<0,7) och 22,6 % av patienterna hade FLT3 TKD-mutationer. I midostaurinarmen var 48 % män och i placeboarmen 41 %.

För patienter som fick fortsatt behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller (stamcellstransplantation, SCT) avbröts studiebehandlingen före starten av den SCT-förberedande behandlingen. Den totala frekvensen stamcellstransplantationer var 59,4 % (214/360) av patienterna i gruppen som fick midostaurin plus standardkemoterapi och 55,2 % (197/357) i gruppen som fick placebo plus standardkemoterapi. Samtliga patienter följdes upp avseende överlevnad.

Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS), som mättes från randomiseringsdagen fram till dödsfall oavsett orsak. Den primära analysen utfördes efter en minsta uppföljningstid på cirka 3,5 år efter att den sista patienten randomiserats. I studien sågs en statistiskt signifikant förbättring av OS med 23 % lägre risk för dödsfall för midostaurin plus standardkemoterapi än för placebo plus standardkemoterapi (se tabell 6 och figur 1).

Figur 1 Kaplan–Meier-diagram över total överlevnad, ej censurerat för stamcellstransplantation



Patienter i riskzonen

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

Det andra huvudeffektåttet var händelsefri överlevnad (EFS). (En händelse som avgör tiden för EFS definierades som avsaknad av komplett remission (CR) inom 60 dagar efter att behandling inletts enligt protokollet, eller recidiv, eller död oavsett orsak). Analysen av EFS uppvisade en statistiskt signifikant förbättring för midostaurin plus standardkemoterapi jämfört med placebo plus standardkemoterapi (HR: 0,78 [95 % CI: 0,66 till 0,93] p = 0,0024), och ett EFS-medianvärde på 8,2 månader respektive 3,0 månader; se tabell 5.

Tabell 5 Midostaurins effekt vid AML

Effektparameter	Midostaurin n = 360	Placebo n = 357	HR* (95 % CI)	P-värde [‡]
Total överlevnad (OS)¹				
OS, medianvärde i månader (95 % CI)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	<0,0078
Kaplan-Meier-estimat vid 5 år (95 % CI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Händelsefri överlevnad (EFS)²				
EFS, medianvärde i månader med tanke på CR inom 60 dagar från behandlingsstarten (95 % CI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
EFS, medianvärde i månader med tanke på CR vid någon tidpunkt under induktion (95 % CI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Sjukdomsfri överlevnad (DFS)				
DFS, medianvärde i månader (95 % CI)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Komplett remission (CR)				
inom 60 dagar från behandlingsstarten (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
vid någon tidpunkt under induktion (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Kumulativ incidens av recidiv (CIR)				
Medianvärde (95 % CI)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023

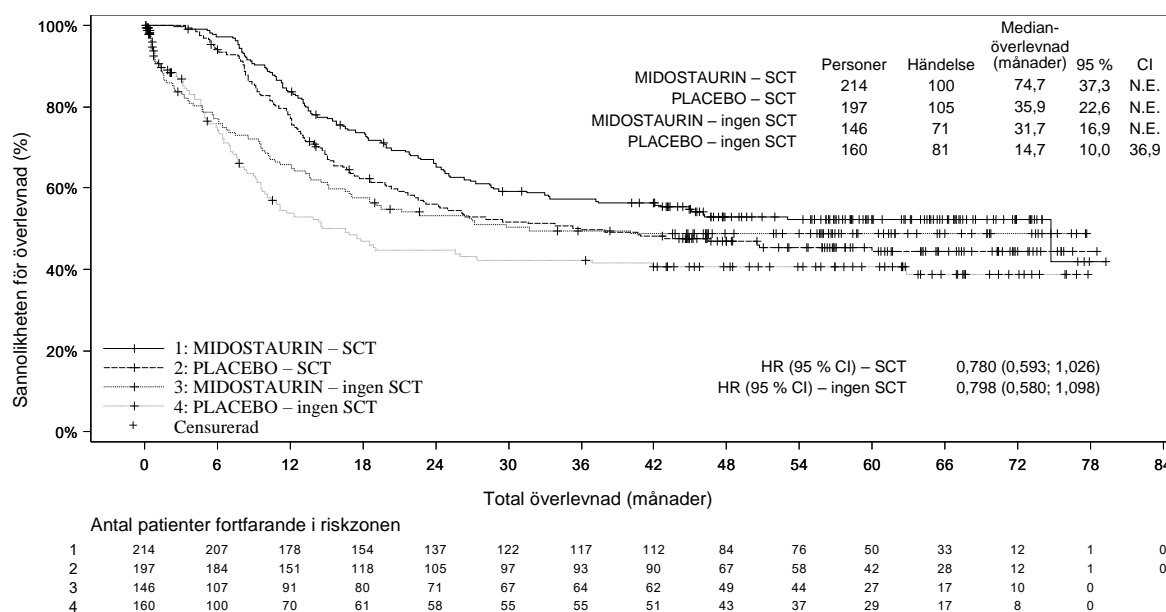
¹ Primärt effektått; ² sekundärt effektått; NE: Ej bedömt
* Riskförhållande (HR, Hazard ratio) beräknad med Cox-regression stratifierad enligt randomiseringsfaktorn FLT3-mutation.
[‡] 1-sidigt p-värde beräknat med stratifierat log-ranktest i enlighet med randomiseringsfaktorn FLT3-mutation.
[§] Ej signifikant

Där fanns en trend till fördel för midostaurin avseende CR-frekvens dag 60 i midostaurinarmen (58,9 % respektive 53,5 %, p = 0,073) som även gällde när man beaktade samtliga CR under induktionsfasen (65,0 % respektive 58,0 %; p = 0,027). Hos patienter som uppnådde komplett remission under induktionen var den sammanlagda recidivincidensen efter 12 månader 26 % i midostaurinarmen och 41 % i placeboarmen.

Sensitivitetsanalyser för OS och EFS när dessa censurerades vid tidpunkten för stamcellstransplantation stöder också den kliniska nyttan med midostaurin plus standardkemoterapi framför placebo.

Resultat för OS enligt SCT-status visas i figur 2. För EFS, med avseende på fullständig remission inom 60 dagar från studiebehandlingsstart, var HR 0,602 (95 % CI: 0,372; 0,974) för patienter med SCT och 0,827 (95 % CI: 0,689; 0,993) för patienter utan SCT, vilket gynnar midostaurin.

Figur 2 Kaplan-Meier-diagram för total överlevnad genom stamcellstransplantationsstatus vid AML



I en undergruppsanalys observerades ingen uppenbar OS-fördel hos kvinnor, men en behandlingsfördel observerades hos kvinnor i alla sekundära effektmått (se tabell 6).

Tabell 6 Översikt över OS, EFS, CR, DFS och CIR efter kön i AML

Effektmått	Totalt 95 % CI	Män 95 % CI	Kvinnor 95 % CI
OS (HR)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
EFS (CR vid induktion) (HR)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
CR vid induktion (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
DFS (CR vid induktion) (HR)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
CIR (CR vid induktion) (HR)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)

* Oddsförhållande beräknat som (ingen fullständig remission med behandling/fullständig remission med behandling)/(ingen fullständig remission med placebo/fullständig remission med placebo)
HR = Riskförhållande (Hazard ratio); OR = Oddsförhållande (Odds ratio)

Effekt och säkerhet hos patienter >60-70 år utvärderades som en del av en fas II-, singelarms-, prövarinitierad studie av midostaurin i kombination med intensiv induktion, konsolidering inklusive allogen HSCT- och underhållsbehandling som monoterapi hos patienter med FLT3 ITD-muterad AML. Baserat på den slutliga analysen, var EFS-frekvensen vid 2 år (primärt effektmått) 34 % (95 % CI: 27; 44) och medianvärdet för OS var 22,7 månader hos patienter äldre än 60 år (128 av 440 patienter).

ASM, SM-AHN och MCL

Midostaurins effektivitet hos patienter med ASM, SM-AHN och MCL, sammantaget benämnt avancerad systemisk mastocytos (SM), undersöktes i två öppna, singelarms-, multicenterstudier (totalt 142 patienter).

Den pivotala studien var en singelarms-, multicenterstudie i fas II på 116 patienter med avancerad SM (studie CPKC412D2201). Midostaurin administrerades peroralt med 100 mg två gånger dagligen fram till sjukdomsprogression eller intolerabel toxicitet. Av de 116 patienterna som rekryterades bedömdes 89 som lämpliga för responsbedömning och utgjorde den primära effektpopulationen. Av dessa patienter hade 73 ASM (57 med AHN) och 16 patienter hade MCL (6 med AHN). Medianåldern i den primära effektpopulationen var 64 år. Ungefär hälften av patienterna var ≥ 65 år. Ungefär en tredjedel (36 %) hade tidigare fått cancerbehandling för ASM, SM-AHN eller MCL. Vid behandlingsstart hade 65 % av patienterna i den primära effektpopulationen >1 mätbart C-värde (trombocytopeni, hypoalbuminemi, anemi, högt totalt bilirubin, transfusionsberoende anemi, viktminskning, neutropeni, högt ALAT eller högt ASAT). KIT D816V-mutation detekterades hos 82 % av patienterna.

Det primära effektmåttet var total responsfrekvens (ORR). Responsfrekvensen bedömdes efter Valent and Cheson-kriterierna och respons avgjordes av en styrgrupp för studien. Sekundära effektmått var responsduration, tid till respons och total överlevnad. Responsen på midostaurin redovisas i tabell 7. Aktivitet kunde observeras oavsett antalet tidigare behandlingar och oavsett om en AHN förelåg eller inte. Bekräftade svar observerades hos både KIT D816V-mutationspositiva patienter (ORR = 63 %) och KIT D816V-vildtyps- eller okända patienter (ORR = 43,8 %). Emellertid, medianöverlevnaden för KIT D816V-positiva patienter var längre, dvs. 33,9 månader (95% CI: 20,7; 42), än för KIT D816V-vildtyps- eller okända patienter, dvs. 10 månader (95 % CI: 6,9; 17,4). Fyrtiosex procent av patienterna hade en minskning i benmärgsinfiltration som översteg 50 % och 58 % hade en minskning i serumtryptasnivåer som översteg 50 %. Mjältens volym minskade med ≥ 10 % hos 68,9 % av patienterna som hade minst en bedömning efter behandlingsstart (26,7 % av patienterna hade en minskning på ≥ 35 %, vilket motsvarar en 50-procentig minskning vid palpation).

Mediantiden till respons var 0,3 månader (intervall: 0,1–3,7 månader). Mediantiden för uppföljning var 43 månader.

Tabell 7 Midostaurins effekt vid ASM, SM-AHN och MCL: primär effektpopulation

	Alla N = 89	ASM N = 16	SM-AHN N = 57	MCL N = 16
Primärt effektmått				
Total respons, n (%) (95 % CI)	53 (59,6) (48,6; 69,8)	12 (75,0) (47,6; 92,7)	33 (57,9) (44,1; 70,9)	8 (50,0) (24,7; 75,3)
Betydande respons, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Partiell respons, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabil sjukdom, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progredierande sjukdom, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundära effektmått				
Responsens varaktighet i median, månader (95 % CI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4; 22,8)	NR (3,6; NE)
Total överlevnad i median, månader (95 % CI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NE)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NE)
Kaplan Meier-estimat vid 5 år (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: Ej beräknat, NR: Ej uppnått Patienter som fick anti-neoplastisk behandling utanför studien ansågs ha progredierat vid tiden för den nya behandlingen.				

Även om studien utformades för att utvärderas med de modifierade Valent- och Cheson-kriterierna, som en *post hoc*-undersökande analys, utvärderades effektiviteten också per effektivitetsbedömning av konsensuskriterier enligt den internationella arbetsgruppen; 2013 International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment – European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM). Responsen av Rydapt bestämdes med användning av en beräkningsalgoritm tillämpad utan någon bedömning. Av 116 patienter hade 113 ett C-resultat enligt definitionen i IWG-responskriterier (med undantag av ascites som en C-upptäckt). All respons övervägdes och krävde en 12 veckors bekräftelse (se tabell 8).

Tabell 8 Effekt av midostaurin i ASM, SM-AHN och MCL enligt IWG-MRT-ECNM:s konsensuskriterier med hjälp av en algoritmisk metod

	Alla utvärderade patienter	ASM	SM-AHN	MCL	Okänd undergrupp
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Total responsfrekvens, 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)
Bästa total respons, n (%)					
Komplett remission	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Partiell remission	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinisk förbättring	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Responsens varaktighet*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
medianvärde (95 % CI)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Total överlevnad					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
medianvärde (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

* Bekräftelseperiod för respons: 12 veckor

Patienter som fick anti-neoplastisk behandling utanför studien ansågs ha progredierat vid tiden för den nya behandlingen.

Den understödjande studien var en öppen, singelarms-, multicenterstudie i fas II där 26 patienter med ASM, SM-AHN och MCL deltog (CPKC412A2213). Midostaurin gavs peroralt i dosen 100 mg två gånger dagligen i cykler om 28 dagar. Utebliven betydande respons (MR) eller partiell respons (PR) vid slutet av den andra cykeln innebar att studiebehandlingen måste avbrytas. Tjugo patienter (76,9 %) hade ASM (17 [85 %] med AHN) och 6 patienter (23,1 %) hade MCL (2 [33,3 %] med AHN). Medianåldern var 64,5 år och hälften av patienterna var ≥ 65 år. Vid behandlingsstart hade 88,5 % >1 C-värde och 69,2 % hade fått minst en tidigare cancerbehandling.

Det primära effektmåttet var OOR, vilket bedömdes efter Valent-kriterier under de första två behandlingscyklerna. Nitton patienter (73,1 %; 95 % CI = [52,2; 88,4]) svarade på behandlingen under de första två cyklerna (13 med betydande respons, 6 med partiell respons). Mediantiden för uppföljning var 73 månader. Mediantid för respons har inte uppnåtts. Total överlevnad var i median 40,0 månader (patienterna följdes endast i ett år efter behandlingens slut avseende överlevnad).

Pediatriisk population

I en fas II-studie undersöktes midostaurin i kombination med kemoterapi hos nydiagnostiserade pediatriiska patienter med FLT3-muterad AML. Bland de tre FLT3-muterade AML-patienterna som ingick i studien upplevde två patienter (10 och 14 år) dosbegränsande toxiciteter (DLT) efter den andra induktionscykeln med midostaurin (vid 30 mg/m² två gånger dagligen) i kombination med kemoterapi (innehållande cytarabin 2 g/m²/dag, dag 1-5; fludarabin 30 mg/m²/dag, dag 1-5 och idarubicin 12 mg/m²/dag, dag 2, 4 och 6). Båda patienterna uppvisade markant fördröjda hematologiska återhämtningar (dvs. långvarig grad 4-trombocytopeni som varade i 44 dagar hos den första patienten och 51 dagar hos den andra patienten och grad 4-neutropeni som varade i 46 dagar hos den andra patienten). Under den första induktionscykeln fick båda patienterna midostaurin i kombination med cytarabin, etoposid och idarubicin.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Rydapt för alla grupper av den pediatriiska populationen för behandling av malign mastocytos och mastcellsleukemi (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Rydapt för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av akut myeloisk leukemi (information om pediatriisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Midostaurin är en substans med god absorption och dålig löslighet. Två av dess metaboliter visade farmakologisk aktivitet (CGP52421 och CGP62221). Efter upprepade doser var farmakokinetiken hos midostaurin och CGP62221 tidsberoende. Efter en initial ökning som noterades den första veckan, följde en minskning av koncentrationen tills man når steady state på dag 28. Koncentrationen CGP52421 verkar inte minska så mycket som för midostaurin och CGP62221.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten av midostaurin efter peroral administrering är inte känd.

Hos människa var absorptionen av midostaurin snabb efter peroral administrering med T_{max} för total radioaktivitet uppnådd 1–3 timmar efter dosen. Den farmakokinetiska populationsanalysen visade att absorptionen hos patienter var mindre än dosproportionellt vid doser >50 mg två gånger dagligen.

Hos friska försöksdeltagare, efter administrering av en engångsdos av 50 mg midostaurin med mat, ökade AUC för midostaurin till 20 800 ng*h/ml och C_{max} minskade till 963 ng/ml (se avsnitt 4.5). På samma sätt ökade AUC för CGP52421 och CGP62221 till 19 000 respektive 29 200 ng*tim/ml och C_{max} minskade till 172 respektive 455 ng/ml. Dessutom fördröjdes tiden till högsta koncentration i närvaro av en fettrik måltid. T_{max} fördröjdes för alla mätvärden. Medianvärdet för T_{max} för midostaurin var 3 tim och för CGP52421 och CGP62221 fördröjdes T_{max} till 6 respektive 7 timmar.

I kliniska studier undersöktes effekt och säkerhet av Rydapt efter administrering tillsammans med en lätt måltid. Efter oral administration av en enda 100 mg-dos av midostaurin med födointag hos ASM-, SM-AHN- och MCL-patienter, var AUC_{inf} , C_{max} och T_{max} 49 600 ng*tim/ml, 2 940 ng/ml respektive 3 tim för midostaurin. För CGP52421, var AUC_{0-12h} och C_{max} 2 770 ng*tim/ml respektive 299 ng/ml. AUC_{0-12h} och C_{max} för CGP62221 var 8 700 ng*tim/ml respektive 931 ng/ml. Efter multipla doser av midostaurin 100 mg två gånger dagligen var $C_{min,ss}$ för plasmamidostaurin hos AML- respektive ASM-, SM-AHN- och MCL-patienter 919 respektive 1 060 ng/ml. $C_{min,ss}$ för CGP62221 i AML- respektive ASM-, SM-AHN-, MCL-populationen var 1 610 ng/ml respektive 2 020 ng/ml. $C_{min,ss}$ för CGP52421 i AML- respektive ASM-, SM-AHN-, MCL-populationen var 8 630 ng/ml respektive 2 860 ng/ml.

Distribution

Midostaurin har en hög vävnadsdistribution med ett geometriskt medelvärde på 95,2 l (V_z/F). Midostaurin och dess metaboliter distribueras främst i plasma snarare än i röda blodkroppar. *In vitro*-data har visat att midostaurin binder till plasmaproteiner till över 98 %, t.ex. albumin, surt α 1-glykoprotein (AGP) och lipoprotein.

Metabolism

Midostaurin metaboliseras av CYP3A4, främst genom oxidation. De viktigaste komponenterna i plasma är midostaurin och två aktiva huvudmetaboliter, CGP62221 (via O-demetylering) och CGP52421 (via hydroxylering), som står för $27,7 \pm 2,7$ % respektive $38,0 \pm 6,6$ % av den totala plasmaexponeringen 96 timmar efter en engångsdos 50 mg midostaurin.

Eliminering

Medianvärdet för terminal halveringstid för midostaurin, CGP62221 och CGP52421 i plasma är cirka 20,9, 32,3 respektive 471 timmar. Genomsnittligt, apparent plasma clearance (CL/F) var 2,4-3,1 l/tim hos friska försökspersoner. Hos AML- och ASM-, SM-AHN- och MCL-patienter var populationsfarmakokinetiska beräkningar för clearance av midostaurin vid steady state 5,9 l/tim respektive 4,4 l/tim. Resultat från en massbalansstudie på människa visade att utsöndring via feces är den viktigaste utsöndringsvägen (78 % av dosen) och främst som metaboliter (73 % av dosen), medan oförändrat midostaurin utgjorde 3 % av dosen. Endast 4 % av dosen återfinns i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Midostaurin och dess metaboliter uppvisade generellt ingen större avvikelse från dosproportionalitet efter en engångsdos på mellan 25 mg och 100 mg. Dock sågs en mindre än dosproportionell ökning av exponeringen efter flera doser på mellan 50 mg och 225 mg dagligen.

Efter flera perorala doser uppvisade midostaurin en tidsberoende farmakokinetik med en initial ökning av plasmakoncentrationen under den första veckan (högsta C_{min}) följt av en minskning över tid fram till steady state efter cirka 28 dagar (2,5-faldig minskning). Den exakta mekanismen bakom den sjunkande midostaurinkoncentrationen är inte känd, men beror troligt på autoinduktionsegenskaperna för midostaurin och dess två aktiva metaboliter CGP52421 och CGP62221 på CYP3A4. Farmakokinetiken hos metaboliten CGP62221 visade liknande egenskaper. Emellertid ökade koncentrationen av CGP52421 upp till 2,5 gånger vid ASM, SM-AHN och MCL och upp till 9 gånger vid AML jämfört med midostaurin efter en månads behandling.

In vitro-bedömning av risken för läkemedelsinteraktioner

Baserat på *in vitro*-data bedöms midostaurin och dess aktiva metaboliter, CGP52421 och CGP62221, vara hämmare av CYP1A2 och CYP2E1 och inducerare av CYP2B6 (induktion medierad av CAR) och CYP1A2 (induktion medierad av AhR).

Experiment *in vitro* visade att midostaurin, CGP52421 och CGP62221 potentiellt kan hämma BCRP och BESP. Simuleringar med fysiologiskt baserade farmakokinetiska (PBPK) modeller förutspådde att midostaurin givet i en dos på 50 mg eller 100 mg två gånger dagligen vid steady state sannolikt inte kommer att orsaka kliniskt relevant hämning av OATP1B.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Vid analyser av populationsfarmakokinetik analyser identifierades ingen väsentlig inverkan av ålder på farmakokinetiken av midostaurin och dess två aktiva metaboliter för patienter i åldern 65 och 85 år. Midostaurindosen till vuxna patienter med ASM, SM-AHN och MCL eller AML behöver inte justeras baserat på patientens ålder.

Pediatrika patienter

Rydapt rekommenderas inte att användas till barn och ungdomar (se avsnitt 4.2). Rydapt's farmakokinetik hos pediatrika patienter undersöktes i en doseskalering monoterapistudie i fas I med populationsfarmakokinetiska metoder där 22 patienter (12 i åldern 0-2 år och 10 i åldern 10-17 år), som hade AML eller MLL-rearrangerad ALL deltog. Farmakokinetiken för midostaurin var mindre än dosproportionell med doser på 30 mg/m² och 60 mg/m² efter enstaka och multipla doser. På grund av begränsade farmakokinetiska data för pediatrika patienter, kan dock inte göras någon jämförelse med farmakokinetiken för midostaurin hos vuxna.

Kön

Baserat på analyser av populationsfarmakokinetiska modeller avseende könets betydelse för clearance av midostaurin och dess aktiva metaboliter fann man inte några statistiskt signifikanta resultat och de förväntade förändringarna av exponeringen (<20 %) bedömdes inte ha någon klinisk betydelse. Midostaurindosen behöver inte justeras baserat på kön.

Ras/etnicitet

Det finns inga skillnader i farmakokinetisk profil mellan kaukasiska och svarta försökspersoner. Baserat på en fas I-studie på japanska, friska frivilliga är de farmakokinetiska profilerna för midostaurin och dess metaboliter (CGP62221 och CGP52421) jämförbara med dem som observerats i andra farmakokinetiska studier med kaukasiska och svarta deltagare. Midostaurindosen behöver inte justeras baserat på etnicitet.

Nedsatt leverfunktion

I en studie som specifikt avsåg nedsatt leverfunktion bedömdes den systemiska exponeringen för midostaurin efter peroral administrering av 50 mg två gånger dagligen under 6 dagar och en engångsdos på 50 mg på dag 7 hos försökspersoner som vid behandlingsstart hade en lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A respektive B) och efter administrering av en engångsdos på 50 mg till personer med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) jämfört med kontrollpersoner med normal leverfunktion. Den maximala koncentrationen av midostaurin nåddes mellan 2 och 3 timmar efter administrering efter enstaka eller upprepade doser för alla grupper. På dag 1 var AUC₀₋₁₂ och C_{max} 8 130 ng*tim/ml respektive 1 206 ng/ml för friska försökspersoner. AUC₀₋₁₂ minskade med 39 % respektive 36 % hos patienter med mild och måttligt nedsatt leverfunktion. På dag 7, var AUC_{Ctrough} (exponering under kurvan för C_{trough} från dag 1 till dag 7) 5 410 ng*h/ml hos friska försökspersoner och minskade med 35 % respektive 20 % hos patienter med mild respektive måttligt nedsatt leverfunktion. AUC_{tau} minskade med 28 % respektive 20 % på dag 7.

Försökspersonerna med kraftigt nedsatt leverfunktion hade ett lägre geometriskt medelvärde för C_{max} och AUC_{inf} för midostaurin jämfört med kontrollgruppen (C_{max}: 1 360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng.h/ml). C_{max} och AUC_{inf} för midostaurin minskade i genomsnitt med 78 % respektive 59 % hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Slutligen analyserades långtidsdata från patienter med hjälp av en populationsfarmakokinetisk metod. Ingen påverkan av nedsatt leverfunktion kan identifieras hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion, i populationer med ASM, SM-AHN, MCL och AML.

Sammantaget fanns det ingen ökning av exponeringen (AUC) för midostaurin och dess metaboliter (CGP62221 och CGP52421) i plasma hos deltagare med lätt, måttlig eller kraftig leverfunktionsnedsättning, jämfört med hos deltagare med normal leverfunktion. Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion vid behandlingsstart. Exponeringen för midostaurin och dess aktiva metabolit CGP62221 är väsentligt lägre hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion än hos patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns dock otillräckliga effektdata hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion för att rekommendera att en dosjustering krävs.

Nedsatt njurfunktion

Njurarna är en mindre väg för eliminering för midostaurin. Ingen studie av midostaurin har utförts som specifikt avser nedsatt njurfunktion. Populationsfarmakokinetiska analyser har utförts på data från kliniska studier på patienter med AML (n = 180) och ASM, SM-AHN och MCL (n = 141). Av de 321 patienterna som deltog hade 177 en redan befintlig lätt (n = 113), måttlig (n = 60) eller svår (n = 4) njurfunktionsnedsättning ($15 \text{ ml/min} \leq \text{kreatininclearance [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). Vid behandlingsstart hade 144 patienter normal njurfunktion ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$). Baserat på de populationsfarmakokinetiska analyserna påverkas inte midostaurinclearance signifikant av njurfunktionsnedsättning. Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

På grund av dosbegränsande toxicitet, kan kliniskt terapeutiska exponeringsnivåer inte nås hos djur. Alla fynd hos djur som beskrivs nedan, observerades vid betydligt lägre midostaurinexponering än terapeutiska nivåer.

Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid enstaka/upprepede doser

Säkerhetsfarmakologiska studier visar att midostaurin sannolikt inte interfererar med vitala funktioner i centrala nervsystemet. Midostaurin hämmade *in vitro* inte aktiviteten i hERG-kanalerna upp till gränsen för löslighet på 12 mikrom. De två viktigaste metaboliterna hos människa CGP52421 och CGP62221 (också testade vid löslighetsgränsen) hämmade hERG-strömmen med måttliga säkerhetsmarginaler. I studier av upprepad dosering till hundar sågs lägre hjärtfrekvens, förlängt PQ-intervall och sporadiskt förekommande atrioventrikulärt block hos enstaka djur.

I studierna med upprepad dosering var målorganen för toxicitet magtarmkanalen (kräkningar hos hund och apa, diarré och slemhinneförändringar), testiklar (lägre spermatogenes), benmärgen (hypocellularitet) och lymfatiska organ (förlust/atrofi). Effekten på benmärgen och lymfatiska organ åtföljdes av hematologiska förändringar med nedsatt antal vita blodkroppar, lymfocyter och erytrocytparametrar. Ökning av leverenzymerna (ALAT och ASAT) sågs konsekvent hos råttor, hund och apa vid långtidsstudier som pågick ≥ 3 månader utan histopatologiska korreler.

Reproduktionstoxicitet

I en fertilitetsstudie på råttor, var midostaurin associerat med nedsatt fertilitet, testikeldegeneration och -atrofi, nedsatt spermierörighet, oligo- och aspermi, ökat antal resorptioner, lägre antal dräktigheter, antal implantat samt levande embryon.

I studier av embryofetal utveckling hos råttor och kanin sågs ett ökat antal sena resorptioner, lägre fostervikt samt nedsatt benbildning.

I en studie på pre- och postnatal utveckling, noterades tecken på dystoci och minskad kullstorlek, lägre kroppsvikt på ungarna, accelererat fullständigt öppnande av ögonen och fördröjt akustisk "startle" (stark reaktion vid plötsligt ljud).

Studier på juvenila djur

I en toxicitetsstudie på juvenila råttor administrerades midostaurin från dag 7 till dag 70 postpartum. Lägre kroppsvikt, blödning och lunginfiltrat av blandade celler i lungorna, samt erythrocytos/erytrofagocytos i mesenteriska lymfknotor sågs. Man fann inga effekter på fysisk utveckling, sensoriska funktioner eller beteende. Parningsindex, fertilitetsindex och befruktningstakt reducerades vid 0, 5 och 15 mg/kg/dag, men inte vid 2 mg/kg/dag.

Gentoxicitet

Gentoxicitetsstudier *in vitro* och *in vivo* omfattande relevanta gentoxiska effektmått visade inte på någon mutagen eller klastogen aktivitet. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att midostaurin har potential att vara beständigt, bioackumulerande och giftigt för miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Makrogolglycerolhydroxistearat
Makrogol
Vattenfri etanol
Mono-di-triglycerider från majsolja
All-rac-alfa-tokoferol

Kapselhölje

Gelatin
Glycerol
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Renat vatten

Tryckfärg

Karmin (E120)
Hypromellos
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PA/alu/PVC/alu-blisters. Ett blister innehåller 4 mjuka kapslar.

Förpackningar innehållande 56 (2 förpackningar med 28) eller 112 (4 förpackningar med 28) mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1218/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 september 2017

Datum för den senaste förnyelsen: 30 maj 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rydapt 25 mg mjuka kapslar
midostaurin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje mjuk kapsel innehåller 25 mg midostaurin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolhydroxistearat och vattenfri etanol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Mjuk kapsel

56 kapslar (2 förpackningar med 28 i varje)
112 kapslar (4 förpackningar med 28 i varje)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1218/001	112 (4 förpackningar med 28 i varje kapslar
EU/1/17/1218/002	56 (2 förpackningar med 28 i varje kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rydapt 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rydapt 25 mg mjuka kapslar
midostaurin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje mjuk kapsel innehåller 25 mg midostaurin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolhydroxistearat och vattenfri etanol. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Mjuk kapsel

28 kapslar. Får inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1218/001

112 (4 förpackningar med 28 i varje kapslar

EU/1/17/1218/002

56 (2 förpackningar med 28 i varje kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rydapt 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rydapt 25 mg kapslar
midostaurin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Rydapt 25 mg mjuka kapslar midostaurin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rydapt är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rydapt
3. Hur du tar Rydapt
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rydapt ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rydapt är och vad det används för

Vad Rydapt är

Rydapt innehåller det aktiva ämnet midostaurin. Det tillhör en läkemedelsklass som kallas proteinkinashämmare.

Vad Rydapt används för

Rydapt används för att behandla akut myeloisk leukemi hos vuxna som har en defekt i FLT3-genen. Akut myeloisk leukemi (AML) är en form av cancer i vissa av de vita blodkropparna (kallade myeloiska blodkroppar), där kroppen överproducerar en onormal typ av dessa blodkroppar.

Rydapt används också för att behandla aggressiv systemisk mastocytos (ASM), systemisk mastocytos med associerad hematologisk neoplasma (SM-AHN) eller mastcellsleukemi (MCL) hos vuxna. Vid dessa sjukdomar produceras för många mastceller i kroppen, en typ av vita blodkroppar. Symtom visar sig när alltför många mastceller kommer in i organ som lever, benmärg eller mjälten, och frisätter ämnen som t.ex. histamin i blodet.

Hur Rydapt verkar

Midostaurin blockerar verkan av vissa enzymer (kinaser) i de onormala cellerna och stoppar cellernas delning och tillväxt.

I början av behandlingen av AML används Rydapt alltid i kombination med kemoterapi (läkemedel för behandling av cancer).

Fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du undrar hur Rydapt verkar eller varför det har skrivits ut till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rydapt

Följ läkarens anvisningar noggrant. De kan skilja sig från den allmänna informationen i den här bipacksedeln.

Ta inte Rydapt

- om du är allergisk mot midostaurin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Rådfråga läkaren om du tror att du kan vara allergisk.
- om du redan tar något av följande läkemedel:
 - läkemedel som används för att behandla tuberkulos, såsom rifampicin;
 - läkemedel som används för att behandla epilepsi, såsom karbamazepin eller fenytoin;
 - enzalutamid, ett läkemedel som används för att behandla prostatacancer;
 - johannesört (även kallad *Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används för att behandla depression.

Dessa läkemedel måste undvikas under behandling med Rydapt. Tala med din läkare om du får veta att du måste börja ta en av dem under behandling med Rydapt.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Rydapt:

- om du har en infektion.
- om du har en hjärtsjukdom.
- om du har problem med lungorna eller har andningssvårigheter.
- om du har problem med njurarna.

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av följande symtom medan du behandlas med Rydapt:

- om du har feber, halsont eller munsår. Det kan betyda att du har för lågt antal vita blodkroppar.
- om du har nya eller förvärrade symtom som feber, hosta med eller utan slemmbildning, bröstsmärtor, svårt att andas eller andfåddhet. Detta kan vara tecken på problem med lungorna.
- om du har eller får smärtor eller obehag från bröstet, svimningskänsla, svimmar, blir yr, får blåaktiga läppar, händer eller fötter, blir andfådd, får svullna ben (ödem) eller svullen hud. Detta kan vara tecken på hjärtproblem.

Läkaren kan behöva ändra dosen, göra ett uppehåll eller helt avbryta behandlingen med Rydapt.

Kontroller under behandlingen med Rydapt

Läkaren kommer att ta blodprover med jämna mellanrum under behandlingen med Rydapt för att kontrollera mängden blodkroppar (vita blodkroppar, röda blodkroppar och blodplättar) och elektrolyter (t.ex. kalcium, kalium och magnesium). Man kontrollerar också din hjärt- och lungfunktion.

Barn och ungdomar

Rydapt ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år som också får annan kemoterapi, eftersom det kan orsaka en allvarlig minskning av vissa typer av blodkroppar.

Andra läkemedel och Rydapt

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Rydapt kan nämligen påverka hur vissa läkemedel verkar. Vissa andra läkemedel kan också påverka hur Rydapt verkar.

Följande läkemedel måste undvikas under behandling med Rydapt:

- läkemedel mot tuberkulos, t.ex. rifampicin;
- läkemedel mot epilepsi, t.ex. karbamazepin eller fenytoin;
- enzalutamid, ett läkemedel som används för att behandla prostatacancer;
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används för behandling av depression.

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande läkemedel:

- vissa läkemedel mot infektioner, t.ex. ketokonazol eller klaritromycin;
- vissa läkemedel mot HIV, t.ex. ritonavir eller efavirenz;
- vissa läkemedel som används för behandling av depression, t.ex. nefazodon eller bupropion;
- vissa läkemedel som används för att kontrollera kolesterolhalten i blodet, t.ex. atorvastatin eller rosuvastatin;
- tizanidin, ett läkemedel som används för att slappna av musklerna;
- klorzoxazon, ett läkemedel som används för att behandla muskelspasmer.

Om du tar något av dessa läkemedel kan läkaren skriva ut ett annat läkemedel till dig som du ska ta medan du behandlas med Rydapt.

Du ska också tala om för läkaren om du redan tar Rydapt och du ordineras ett nytt läkemedel som du inte har tagit samtidigt med Rydapt tidigare.

Fråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker på om något av dina läkemedel ingår i ovanstående grupper.

Graviditet och amning

Rydapt kan skada ditt ofödda barn och rekommenderas inte under graviditeten. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkaren innan du tar detta läkemedel.

Rydapt kan skada ditt barn. Du ska inte amma under behandlingen med Rydapt och i minst 4 månader efter behandlingens slut.

Preventivmedel för kvinnor

Om du blir gravid under tiden som du tar Rydapt, kan det skada ditt ofödda barn. Läkaren kommer att be dig om ett graviditetstest innan behandlingen med Rydapt startar för att försäkra sig om att du inte är gravid. Du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar Rydapt och i minst 4 månader efter att du slutat med läkemedlet. Du och din läkare kommer att diskutera vilken preventivmetod som är lämpligast för dig.

Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid eller tror att du kan vara gravid.

Fertilitet

Rydapt kan minska fruktsamheten hos män och kvinnor. Diskutera detta med din läkare innan behandlingen inleds.

Körförmåga och användning av maskiner

Var särskilt försiktig när du kör och använder maskiner eftersom du kan få yrsel och svindel medan du tar Rydapt.

Rydapt innehåller vattenfri etanol (alkohol)

Detta läkemedel innehåller 666 mg alkohol (etanol) per 200 mg-dos (maximal daglig dos), motsvarande 14 volymprocent vattenfri etanol. Mängden i en dos på 200 mg av detta läkemedel motsvarar 17 ml öl eller 7 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter. Alkohol kan vara skadligt om du har alkoholproblem, epilepsi eller leverproblem eller om du är gravid eller ammar.

Rydapt innehåller makroglycerolhydroxistearat (ricinolja)

Detta läkemedel innehåller makroglycerolhydroxistearat, som kan ge magbesvär och diarré.

3. Hur du tar Rydapt

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Överskrid inte den dos som ordinerats av läkaren.

Hur mycket Rydapt ska du ta?

Läkaren berättar exakt hur många kapslar du ska ta.

- *Patienter med AML*
Den vanliga dagliga dosen är 50 mg (2 kapslar) två gånger dagligen.
- *Patienter med ASM, SM-AHN eller MCL*
Den vanliga dagliga dosen är 100 mg (4 kapslar) två gånger dagligen.

Beroende på hur du reagerar på Rydapt kan läkaren sänka din dos eller avbryta behandlingen tillfälligt.

Hur du tar detta läkemedel

- Ta Rydapt vid samma tid varje dag så bli det lättare att komma ihåg det.
- Ta Rydapt två gånger om dagen med ungefär 12 timmars mellanrum (t.ex. med frukost och med din kvällsmat).
- Ta Rydapt tillsammans med mat.
- Svälj kapslarna hela med ett glas vatten. Du får inte öppna, krossa eller tugga kapslarna för att säkerställa korrekt dosering och undvika den obehagliga smaken av kapselinnehållet.
- Patienter med AML tar Rydapt tillsammans med kemoterapiläkemedel. Det är mycket viktigt att du följer läkarens rekommendationer.
- Om du kräks efter att du svält kapslarna, ta inte några fler kapslar tills nästa dostillfälle.

Hur länge ska du ta Rydapt?

- Fortsätt att ta Rydapt så länge läkaren säger åt dig att göra det. Läkaren kommer att kontrollera ditt tillstånd med jämna mellanrum för att se att behandlingen har önskad effekt.
- Om du behandlas för AML, kommer du efter att du slutat ta Rydapt tillsammans med kemoterapiläkemedel, fortsätta att få enbart Rydapt i högst 12 månader.
- Om du behandlas för ASM, SM-AHN eller MCL får du Rydapt som långtidsbehandling, kanske i månader eller år.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du undrar hur länge du ska ta Rydapt.

Om du har tagit för stor mängd av Rydapt

Om du tar för många kapslar eller om någon annan tar ditt läkemedel, kontakta läkare eller åk omedelbart till sjukhus. Ta med läkemedelsförpackningen eftersom medicinsk behandling kan behövas.

Om du har glömt att ta Rydapt

Om du har glömt att ta Rydapt ska du inte ta den dos du har missat. Ta bara nästa dos vid planerad tidpunkt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta i stället tills det är dags för nästa dos.

Om du slutar att ta Rydapt

Om du slutar ta Rydapt kan din sjukdom förvärras. Sluta inte ta läkemedlet om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sluta ta Rydapt och tala omedelbart om för läkaren om du märker något av följande eftersom det kan vara tecken på en allergisk reaktion:

- svårigheter att andas eller svälja
- yrsel
- svullnad i ansikte, läppar, tunga eller svalg
- kraftigt kliande hud med röda utslag eller knotttror

Vissa biverkningar hos patienter med AML kan vara allvarliga.

Tala omedelbart om för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan om du får något av följande:

- svaghet, blödning eller blåmärken utan orsak, täta infektioner med feber, frossa, halsont eller munsår (tecken på lågt antal blodkroppar)
- feber, hosta med eller utan slem, bröstsmärtor, andningssvårigheter eller andfåddhet (tecken på icke-infektiös interstitiell lungsjukdom eller pneumonit)
- svår andfåddhet, ansträngd och oftast snabb andning, yrsel, svimningskänsla, förvirring och extrem trötthet (tecken på akut andnödssyndrom)
- infektioner, feber, lågt blodtryck, minskad urinmängd, snabb puls, snabb andning (tecken på blodförgiftning eller neutropen blodförgiftning)

Övriga eventuella biverkningar hos patienter med AML

Övriga biverkningar som kan inträffa räknas upp nedan. Om någon av dessa biverkningar blir allvarlig, kontakta läkare eller apotekspersonal.

De flesta av biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet efter några veckors behandling.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- infektion vid platsen för katetern
- röda eller lila, platta knappnålsstora prickar i huden (petekier)
- svårt att somna (insomni)
- huvudvärk
- andfåddhet, ansträngd andning (dyspné)
- onormala EKG-resultat (elektrokardiogram) som kan indikera för din läkare att du har en abnormitet i ditt hjärtas elektriska aktivitet som kallas QT-förlängning
- yrsel, svimningskänsla (lågt blodtryck)
- näsblod
- halsont
- munsår (stomatit)
- illamående, kräkningar
- övre buksmärta
- hemorrojder
- onormalt kraftig svettning
- hudutslag med flagande eller fjällande hud (exfoliativ dermatit)
- ryggvärk
- ledvärk (artralg)
- feber
- törst, höga urinmängder, mörk urin, torr rödflammig hud (tecken på högt blodsocker, så kallad hyperglykemi)
- muskelsvaghet, dåsighet, förvirring, krampanfall, sänkt medvetandegrad (tecken på hög natriumhalt i blodet, så kallad hypernatremi)
- muskelsvaghet, muskelkramper, onormal hjärtrytm (tecken på låg kaliumhalt i blodet, så kallad hypokalemi)

- blåmärken och blödningar (onormal blodkoagulation)
- onormala blodtestresultat som kan indikera för din läkare hur väl vissa delar av kroppen fungerar: höga ALAT- och/eller ASAT-värden (alaninaminotransferas respektive aspartataminotransferas) (visar leverns funktion)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- övre luftvägsinfektion
- illamående, kräkningar, förstoppning, magsmärtor, täta urineringar, törst, muskelsvaghet och ryckningar (tecken på hög kalciumhalt i blodet, så kallad hyperkalcemi)
- svimning
- okontrollerade skakningar i kroppen
- huvudvärk, yrsel (högt blodtryck)
- snabb hjärtrytm (sinustakykardi)
- vätskeansamling runt hjärtat, som i svåra fall kan försämra hjärtat förmåga att pumpa blod (vätskeutgjutning i hjärtsäcken)
- vätskeansamling i lungorna/brösthålan, som om allvarlig, kan göra dig andfådd (pleurautgjutning)
- halsont och snuva (rinnande näsa)
- svullna ögonlock
- besvär i anus och ändtarmen
- buksmärtor, illamående, kräkningar, förstoppning (besvär från buken)
- torr hud
- ögonsmärta, dimsyn, ljuskänslighet (keratit)
- nacksmärtor
- skelettsmärter
- smärtor i ben och armar
- viktökning
- blodpropp i katetern
- onormala blodtestresultat som kan indikera för din läkare hur väl vissa delar av kroppen fungerar: hög halt urinsyra

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Upphöjda, smärtsamma, röda till mörkt rödlila hudfläckar eller sår som främst uppträder på armar, ben, ansikte och hals, tillsammans med feber (tecken på akut febril neutrofil dermatos)

Vissa biverkningar hos patienter med ASM, SM-AHN och MCL kan vara allvarliga.

Tala omedelbart om för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan om du får något av följande:

- svaghet, blödning eller blåmärken utan orsak, täta infektioner med feber, frossa, halsont eller munsår (tecken på lågt antal blodkroppar)
- feber, hosta, svårt att andas eller smärtor vid andning, väsande/pipande andning, ont i bröstet vid andning (tecken på lunginflammation)
- feber, hosta med eller utan slem, bröstsmärtor, andningssvårigheter eller andfåddhet (tecken på icke-infektiös interstitiell lungsjukdom eller pneumonit)
- infektioner, feber, yrsel, svimningskänsla, minskad urinmängd, snabb puls, snabb andning (tecken på blodförgiftning eller neutropen blodförgiftning)
- blodkräkning, svart eller blodblandad avföring (tecken på blödning i magtarmkanalen)

Övriga eventuella biverkningar hos patienter med ASM, SM-AHN och MCL

Övriga biverkningar som kan inträffa räknas upp nedan. Om någon av dessa biverkningar blir allvarlig, kontakta läkare eller apotekspersonal.

De flesta av biverkningarna är lindriga till måttliga och försvinner i allmänhet efter några veckors behandling.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- urinvägsinfektion
- övre luftvägsinfektion
- huvudvärk
- yrsel
- andfåddhet, ansträngd andning (dyspné)
- hosta
- vätskeansamling i lungorna/brösthålan, vilken om allvarlig, kan göra dig andfådd (pleurautgjutning)
- onormala EKG-resultat (elektrokardiogram) som kan indikera för din läkare att du har en abnormitet i ditt hjärtas elektriska aktivitet som kallas QT-förlängning
- näsblod
- illamående, kräkningar
- diarré
- förstoppning
- svullna ben (vader, fotleder)
- kraftig trötthet
- feber
- törst, höga urinmängder, mörk urin, torr rödflammig hud (tecken på högt blodsocker, så kallad hyperglykemi)
- gul hud och ögon (tecken på högt bilirubin i blodet)
- onormala blodtestresultat som indikerar eventuella problem med bukspottkörteln (höga lipas- eller amylasvärden) och levern (höga värden av alaninaminotransferas (ALAT) eller aspartataminotransferas (ASAT))

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- okontrollerade skakningar i kroppen
- slemhosta, ont i bröstet, feber (bronkit)
- munsår på grund av virusinfektion (oral herpes)
- smärtsamma och täta urineringar (blåskatarr)
- tryckkänsla eller värk i kinder och panna (bihåleinflammation)
- röda, upphöjda, smärtande utslag någonstans på huden (rosfeber)
- bältros (herpes zoster)
- uppmärksamhetsstörning
- yrsel med snurrande känsla (vertigo)
- blåmärken (hematom)
- orolig mage, matsmältningsbesvär
- svaghetskänsla (asteni)
- frossa
- allmän svullnad (ödem)
- viktökning
- kontusioner (blåmärken)
- fallolyckor
- yrsel, svimningskänsla (lågt blodtryck)
- halsont
- snabb viktökning

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rydapt ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.
- Använd inte detta läkemedel om du märker att förpackningen är skadad eller ser ut att ha manipulerats på något sätt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är midostaurin. Varje mjuk kapsel innehåller 25 mg midostaurin.
- Övriga innehållsämnen är: makrogolglycerolhydroxistearat (se "Rydapt innehåller makrogolglycerolhydroxistearat (ricinolja)" i avsnitt 2), gelatin, makrogol, glycerol, vattenfri etanol (se "Rydapt innehåller vattenfri etanol (alkohol)" i avsnitt 2), mono-di-triglycerider från majsolja, titandioxid (E171), all-rac-alfa-tokoferol, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172), karmin (E120), hypromellos, propylenglykol och renat vatten.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rydapt 25 mg mjuka kapslar (kapslar) är ljus orange, avlånga kapslar med "PKC NVR" i rött tryck.

Kapslarna finns i blisterförpackningar packade i förpackningar om 56 kapslar (2 förpackningar med 28 kapslar i varje) eller 112 kapslar (4 förpackningar med 28 kapslar i varje). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.