

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rydapt 25 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține midostaurin 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale conține aproximativ 83 mg etanol anhidru și 415 mg hidroxistearat de macroglicerol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă)

Capsulă alungită, de culoare portocaliu deschis, inscripționată cu cerneală roșie cu „PKC NVR”. Dimensiunile capsulei sunt de aproximativ 25,4 x 9,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Rydapt este indicat

- la pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM), cu mutație FLT3 în asociere cu chimioterapia standard de inducție cu daunorubicină și citarabină și de consolidare cu doză mare de citarabină, iar la pacienții cu răspuns complet, ca tratament de întreținere cu Rydapt în monoterapie (vezi pct. 4.2);
- în tratamentul pacienților adulți cu mastocitoză sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu mastocite (LCM) în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Rydapt trebuie inițiat de către un medic cu experiență în utilizarea terapiilor antineoplazice.

Înainte de administrarea midostaurin, pentru pacienții cu LAM trebuie să se obțină o confirmare a mutației FLT3 (duplicare tandem internă [ITD] sau în domeniul tirozin kinazei [TKD]), pe baza unui test validat.

Doze

Rydapt trebuie administrat, pe cale orală, de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. Capsulele trebuie administrate împreună cu alimente (vezi pct. 4.5 și 5.2).

Trebuie administrate antiemetice în scop profilactic, în conformitate cu practica medicală locală și în funcție de tolerabilitatea pacientului.

LAM

Doza recomandată de Rydapt este 50 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Rydapt se administrează în zilele 8-21 ale ciclurilor de chimioterapie de inducție și consolidare, iar ulterior, la pacienții cu răspuns complet, în fiecare zi, ca monoterapie în tratamentul de întreținere, timp de până la 12 cicluri a câte 28 zile (vezi pct. 4.1). La pacienții cu transplant hematopoietic cu celule stem (TCS), administrarea de Rydapt trebuie întreruptă cu 48 ore înainte de schema de condiționare pentru TCS.

Modificările dozei în LAM

Recomandările privind modificarea dozelor de Rydapt la pacienții cu LAM sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1 Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Rydapt la pacienți cu LAM

Fază	Criterii	Administrarea dozelor de Rydapt
Inducție, consolidare și întreținere	Infiltrate pulmonare de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Rydapt pentru restul ciclului de tratament. Se reia administrarea Rydapt la aceeași doză când infiltratul ajunge la grad ≤ 1 .
	Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Rydapt până când toxicitățile considerate a fi cel puțin posibil asociate cu Rydapt au ajuns la grad ≤ 2 , apoi se reia administrarea Rydapt.
	Interval QTc >470 msec și ≤ 500 msec	Se reduce doza de Rydapt la 50 mg o dată pe zi pentru restul ciclului. Se reia administrarea Rydapt la doza inițială în ciclul următor, cu condiția ca intervalul QTc să ajungă la ≤ 470 msec la începutul ciclului respectiv. Altfel, se continuă administrarea Rydapt 50 mg o dată pe zi.
	Interval QTc >500 msec	Se întrerupe definitiv sau temporar administrarea Rydapt pentru restul ciclului. Dacă intervalul QTc ajunge la ≤ 470 msec înaintea ciclului următor, se reia administrarea Rydapt la doza inițială. Dacă modificările intervalului QTc nu se ameliorează la timp pentru a începe ciclul următor, nu se administrează Rydapt în timpul ciclului respectiv. Administrarea Rydapt poate fi întreruptă oricâte cicluri este necesar, până când modificările intervalului QTc se ameliorează.
Numai întreținere	Neutropenie de grad 4 (NAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Se întrerupe administrarea Rydapt până când NAN are valori $\geq 1,0 \times 10^9/l$, apoi se reîncepe administrarea la o doză de 50 mg de două ori pe zi. Dacă neutropenia (NAN $<1,0 \times 10^9/l$) persistă >2 săptămâni și se suspectează că ar fi asociată cu Rydapt, se oprește definitiv administrarea Rydapt.
	Toxicitate persistentă de grad 1/2	Toxicitatea persistentă de grad 1 sau 2 pe care pacienții o consideră inacceptabilă poate determina o întrerupere de 28 zile.
NAN: Număr absolut de neutrofile		

MSA, MS-NHA și LCM

Doza inițială recomandată de Rydapt este de 100 mg de două ori pe zi, cu administrare pe cale orală.

Tratamentul trebuie continuat atâta timp cât se observă beneficii clinice sau până când apare un nivel inacceptabil de toxicitate.

Modificarea dozei în MSA, MS-NHA și LCM

Recomandările privind modificarea dozei de Rydapt la pacienții cu MSA, MS-NHA și LCM sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2 Recomandări privind întreruperea administrării dozei, reducerea dozei și oprirea definitivă a administrării dozelor de Rydapt la pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM

Criterii	Administarea dozelor de Rydapt
NAN <1,0 x 10 ⁹ /l atribuit Rydapt la pacienții fără LCM sau NAN sub 0,5 x 10 ⁹ /l atribuit Rydapt la pacienții cu valoare NAN inițială de 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Se întrerupe administrarea Rydapt până când NAN ajunge la ≥1 x 10 ⁹ /l, apoi se reia administrarea Rydapt la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Rydapt dacă NAN redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Rydapt.
Număr de trombocite sub 50 x 10 ⁹ /l atribuit Rydapt la pacienții fără LCM sau număr de trombocite sub 25 x 10 ⁹ /l atribuit Rydapt la pacienții cu număr inițial de trombocite de 25-75 x 10 ⁹ /l	Se întrerupe administrarea Rydapt până când numărul de trombocite este mai mare sau egal cu 50 x 10 ⁹ /l, apoi se reia administrarea Rydapt la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Rydapt dacă numărul de trombocite redus persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Rydapt.
Valoarea hemoglobinei sub 8 g/dl atribuită Rydapt la pacienții fără LCM sau anemie cu potențial letal, atribuită Rydapt la pacienții cu valoare inițială a hemoglobinei de 8-10 g/dl	Se întrerupe administrarea Rydapt până când valoarea hemoglobinei este mai mare sau egală cu 8 g/dl, apoi se reia administrarea Rydapt la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe definitiv administrarea Rydapt dacă valoarea redusă a hemoglobinei persistă timp de >21 zile și se suspicionează că acest fapt este asociat cu administrarea Rydapt.
Greață și/sau vărsături de grad 3/4 în ciuda terapiei anti-emetice optime	Se întrerupe administrarea Rydapt timp de 3 zile (6 doze), apoi se reia administrarea Rydapt la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește treptat doza la 100 mg de două ori pe zi.
Alte toxicități non-hematologice de grad 3/4	Se întrerupe administrarea Rydapt până când evenimentul ajunge la grad ≤2, apoi se reia administrarea Rydapt la o doză de 50 mg de două ori pe zi și, dacă această doză este tolerată, se crește doza la 100 mg de două ori pe zi. Se întrerupe administrarea Rydapt dacă toxicitatea nu revine la gradul ≤2 în maximum 21 zile sau când toxicitatea severă reapare la o doză redusă de Rydapt.
NAN: Număr absolut de neutrofile Severitate CTCAE: Gradul 1 = simptome ușoare; 2 = simptome moderate; 3 = simptome severe; 4 = simptome cu potențial fatal.	

Doze omise

Dacă se omite o doză, pacientul trebuie să ia doza următoare la ora programată.

Dacă apar vărsăturile, pacientul nu trebuie să ia o doză suplimentară de Rydapt, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea schemei terapeutice la pacienții cu vârsta peste 65 ani (vezi pct. 5.2). Există experiență limitată privind administrarea de midostaurin la pacienții cu LAM cu vârsta de 60-70 ani și nu există experiență la pacienții cu LAM cu vârsta peste 70 ani. La pacienții cu vârsta ≥ 60 ani, Rydapt trebuie utilizat numai la cei eligibili pentru a li se administra chimioterapie intensivă de inducție, cu status adecvat de performanță și fără comorbidități semnificative.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Experiența clinică la pacienții cu insuficiență renală severă este limitată și nu sunt disponibile date la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (clasă Child-Pugh A sau B) (vezi pct. 5.2). Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasă Child-Pugh C) (vezi pct. 4.4).

Leucemie promielocitară acută

Rydapt nu a fost studiat la pacienții cu leucemie promielocitară acută și, prin urmare, nu este recomandat la această populație de pacienți.

Copii și adolescenți

Rydapt nu trebuie utilizat în asocieri cu scheme terapeutice de chimioterapie combinate intensive la copii și adolescenți cu LAM, care includ antracicline, fludarabină și citarabină, din cauza riscului unei recuperări hematologice prelungite (cum sunt neutropenie severă prelungită și trombocitopenie) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Mod de administrare

Rydapt este numai pentru administrare orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă. Acestea nu trebuie deschise, sfărâmate sau mestecate pentru a se asigura administrarea dozei adecvate și a se evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă a inductorilor potenți ai CYP3A4, de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), carbamazepină, enzalutamid, fenitoină (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neutropenie și infecții

Neutropenia a apărut la pacienții cărora li s-a administrat Rydapt în monoterapie și în asocieri cu chimioterapia (vezi pct. 4.8). Neutropenia severă ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) a fost, în general, reversibilă, după întreruperea administrării Rydapt până la recuperare și în caz de întrerupere definitivă în studiile cu MSA, MS-NHA și LCM. Numărul de limfocite trebuie monitorizat în mod regulat, mai ales la

inițierea tratamentului.

La pacienții care dezvoltă neutropenie severă inexplicabilă, tratamentul cu Rydapt trebuie întrerupt până când NAN este $\geq 1,0 \times 10^9/l$, conform recomandărilor din Tabelele 1 și 2. Tratamentul cu Rydapt trebuie oprit definitiv la pacienții care dezvoltă neutropenie severă recidivantă sau prelungită, care este suspectată a fi asociată cu administrarea Rydapt (vezi pct. 4.2).

Orice infecție gravă activă trebuie să fie controlată înainte de inițierea tratamentului cu Rydapt în monoterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica semnele și simptomele infecțiilor, inclusiv orice infecții asociate dispozitivelor și, dacă se stabilește un diagnostic de infecție, trebuie instituit prompt tratament adecvat, inclusiv, dacă este necesar, oprirea definitivă a administrării Rydapt.

Disfuncție cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică au fost excluși din studiile clinice. În studiile privind MSA, MS-NHA și LCM, au apărut disfuncții cardiace, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă (ICC) (inclusiv decese) și scăderi tranzitorii ale fracției de ejeție ventriculară stângă (FEVS). În studiul randomizat privind LAM, nu s-a observat nicio diferență privind ICC între brațele de tratament în care s-au administrat Rydapt + chimioterapie și placebo + chimioterapie. În cazul pacienților cu risc Rydapt trebuie utilizat cu precauție, iar aceștia trebuie monitorizați îndeaproape prin evaluarea FEVS, când este clinic indicat (la momentul inițial și în timpul tratamentului).

S-a observat o frecvență crescută a prelungirii intervalului QTc la pacienții tratați cu midostaurin (vezi pct. 4.8), totuși, pentru această observație, nu s-a identificat o explicație cu privire la mecanismul de producere. La pacienții care prezintă risc de prelungire a intervalului QTc (de exemplu, din cauza administrării concomitente a altor medicamente și/sau tulburări electrolitice) trebuie luate măsuri de precauție. Trebuie avute în vedere evaluări ale intervalului QT prin intermediul EKG dacă Rydapt este administrat concomitent cu medicamente care pot prelungi intervalul QT.

Toxicitate pulmonară

Boala pulmonară interstițială (BPI) și pneumonita, în unele cazuri letale, au apărut la pacienții tratați cu Rydapt în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie. Pacienții trebuie monitorizați pentru a se identifica simptomele pulmonare care indică BPI sau pneumonită și tratamentul cu Rydapt trebuie oprit definitiv la pacienții care prezintă simptome pulmonare care indică BPI sau pneumonită de grad ≥ 3 (NCI CTCAE), fără etiologie infecțioasă.

Toxicitate embriofetală și alăptare

Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt; femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să facă un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu Rydapt și să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Rydapt și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să folosească în plus o metodă de contracepție de tip barieră.

Din cauza posibilelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, cauzate de Rydapt, femeile trebuie să întrerupă definitiv alăptarea în timpul tratamentului cu Rydapt și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Copii și adolescenți

Rydapt nu trebuie utilizat în asociere cu scheme terapeutice de chimioterapie combinate intensive la copii și adolescenți cu LAM, care includ antracicline, fludarabină și citarabină, din cauza riscului unei recuperări hematologice prelungite (cum sunt neutropenie severă prelungită și trombocitopenie) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Insuficiență hepatică severă

Trebuie luate măsuri de precauție când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, pentru a se identifica apariția toxicității (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală severă

Trebuie luate măsuri de precauție când se are în vedere administrarea midostaurin la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se identifica apariția toxicității (vezi pct. 5.2).

Interacțiuni

Trebuie luate măsuri de precauție când se prescrie administrarea de midostaurin concomitent cu medicamente care sunt inhibitori potenți ai CYP3A4, cum sunt următoarele și nu numai: antifungice (de exemplu, ketoconazol), anumite antivirale (de exemplu, ritonavir), antibiotice macrolide (de exemplu, claritromicină) și nefazodon, dat fiind că acestea cresc concentrațiile plasmatice ale midostaurin, mai ales când se re(ia) tratamentul cu midostaurin (vezi pct. 4.5). Trebuie avută în vedere administrarea concomitentă de medicamente care nu inhibă puternic activitatea CYP3A4. În cazul în care nu există alternative terapeutice satisfăcătoare, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista apariția toxicităților legate de midostaurin.

Excipienți

Acest medicament conține hidroxistearat de macrogolglicerol, care poate determina apariția disconfortului stomacal și diareei.

Acest medicament conține 666 mg alcool etilic (etanol) per doză de 200 mg (doză zilnică maximă), echivalent cu 14 vol. % etanol anhidru. Cantitatea dintr-o doză de 200 mg din acest medicament este echivalentă cu 16,9 ml bere sau 7,0 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte sesizabile. Alcoolul poate fi nociv la pacienții cu probleme legate de consumul de alcool, epilepsie sau probleme hepatice sau în timpul sarcinii sau alăptării.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Midostaurin este metabolizat extensiv la nivel hepatic, în principal prin intermediul enzimelor CYP3A4, care sunt fie induse, fie inhibitate de un număr de medicamente administrate concomitent.

Efectul altor medicamente asupra Rydapt

Medicamentele sau substanțele despre care se cunoaște că modifică acțiunea CYP3A4 pot influența concentrațiile plasmatice ale midostaurin și, prin urmare, siguranța și/sau eficacitatea Rydapt.

Inductori potenți ai CYP3A4

Este contraindicată administrarea concomitentă a Rydapt cu inductori potenți ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, rifampicină, enzalutamid, fenitoină, sunătoare [*Hypericum perforatum*]) (vezi pct. 4.3). Inductorii potenți ai CYP3A4 scad expunerea la midostaurin și metabolii săi activi (CGP52421 și CGP62221). Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a inductorului potent al CYP3A4, rifampicină (600 mg zilnic) cu o doză unică de midostaurin de 50 mg, după atingerea stării de echilibru, a scăzut în medie C_{max} a midostaurin cu 73% și ASC_{inf} cu 96%. CGP62221 a prezentat un model similar. ASC_{last} medie a CGP52421 a scăzut cu 60%.

Inhibitori puternici ai CYP3A4

Inhibitorii puternici ai CYP3A4 pot determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale midostaurin. Într-un studiu efectuat la 36 subiecți sănătoși, administrarea concomitentă a inhibitorului puternic al

CYP3A4, ketoconazol cu o doză unică de midostaurin de 50 mg, după atingerea stării de echilibru, a dus la o creștere semnificativă a expunerii la midostaurin (o creștere a C_{max} de 1,8 ori și o creștere a ASC_{inf} de 10 ori) și la o creștere de 3,5 ori a ASC_{inf} a CGP62221, în timp ce C_{max} ale metabolizilor activi (CGP62221 și CGP52421) au scăzut la jumătate (vezi pct. 5.2). După atingerea stării de echilibru, administrarea de midostaurin (50 mg de două ori pe zi, timp de 21 zile) concomitent cu inhibitorul puternic CYP3A4, itraconazol, la un subset de pacienți (N=7) s-a constatat creșterea de 2,09 ori a expunerii la midostaurin (C_{min}). C_{min} a CGP52421 a crescut de 1,3 ori, în timp ce nu s-a observat niciun efect semnificativ în ceea ce privește expunerea la CGP62221 (vezi pct. 4.4).

Efectul Rydapt asupra altor medicamente

Midostaurin nu este un inhibitor al CYP3A4 *in vivo*. Farmacocinetica midazolamului (probă sensibilă la CYP3A4) nu a fost modificată după administrarea de midostaurin timp de trei zile la subiecți sănătoși.

Pe baza datelor *in vitro*, midostaurin și/sau metabolizii săi pot inhiba enzimele CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 și CYP3A4/5.

Pe baza datelor *in vitro*, midostaurin și/sau metabolizii săi pot induce enzimele CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4/5. Midostaurin a inhibat OATP1B1, BCRP și P-glicoproteina (P-gp) *in vitro* (vezi pct. 5.2). Combinația de date privind auto-inducția midostaurin *in vivo*, în cazul administrării de doze repetate și creșterea concentrațiilor plasmatice de colesterol 4β-OH sugerează faptul că midostaurin poate fi, cel puțin *in vivo*, un inductor moderat al CYP3A4.

Nu au fost efectuate studii *in vivo* pentru a se investiga inducerea și inhibarea enzimelor și transportorilor de către midostaurin și metabolizii activi. Medicamentele cu indice terapeutic îngust, care sunt substraturi ale CYP1A2 (de exemplu, tizanidină), CYP2D6 (de exemplu, codeină), CYP2C8 (de exemplu, paclitaxel), CYP2C9 (de exemplu, warfarină), CYP2C19 (de exemplu, omeprazol), CYP2E1 (de exemplu, clorzoxazonă), CYP3A4/5 (de exemplu, tacrolimus), CYP2B6 (de exemplu, efavirenz), P-gp (de exemplu, paclitaxel), BCRP (de exemplu, atorvastatină) sau OATP1B1 (de exemplu, digoxină) trebuie utilizate cu precauție în caz de administrare concomitentă cu midostaurin și poate fi necesară ajustarea dozei pentru a se menține expunerea optimă (vezi pct. 5.2).

În prezent, nu se cunoaște dacă midostaurin poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar și o metodă contraceptivă de tip barieră (vezi pct. 4.6).

Interacțiuni cu alimente

La subiecții sănătoși, absorbția midostaurin (ASC) a crescut, în medie, cu 22% când Rydapt a fost administrat concomitent cu o masă standard și, în medie cu 59% când a fost administrat cu o masă cu conținut crescut de grăsimi. Concentrația plasmatică maximă de midostaurin (C_{max}) a scăzut cu 20% la administrarea cu o masă standard și cu 27% la administrarea cu o masă cu conținut crescut de grăsimi, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.2).

Se recomandă administrarea Rydapt împreună cu alimente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie informate că studiile la animale indică faptul că midostaurin este nociv pentru fătul în curs de dezvoltare. Femeilor aflate la vârsta fertilă, active din punct de vedere sexual, li se recomandă să efectueze un test de sarcină cu 7 zile înainte de începerea tratamentului cu Rydapt și utilizarea de metode contraceptive eficiente (metode care au rate de apariție a sarcinii sub 1%) când utilizează Rydapt și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului cu Rydapt. În prezent, nu se cunoaște dacă midostaurin poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale și, prin

urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze și o metodă de contracepție de tip barieră.

Sarcina

Midostaurin poate fi nociv pentru făt când este administrat la femei gravide. Nu există studii adecvate și bine controlate la femeile gravide. Studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolan și iepure au demonstrat faptul că midostaurin a indus fetotoxicitate (vezi pct. 5.3). Rydapt nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie informate cu privire la riscul posibil pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă midostaurin sau metaboliții săi activi sunt excretați în laptele uman. Datele disponibile la animale au evidențiat faptul că midostaurin și metaboliții săi activi trec în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Alăptarea trebuie oprită definitiv în timpul tratamentului cu Rydapt și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul Rydapt asupra fertilității la om. Studiile la animale privind midostaurin au evidențiat afectarea fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rydapt are influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate amețeli și vertij la pacienții tratați cu Rydapt și aceste reacții adverse trebuie avute în vedere când se evaluează capacitatea unui pacient de a conduce vehicule sau a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

LAM

Evaluarea siguranței Rydapt (50 mg de două ori pe zi) la pacienții nou diagnosticați cu LAM, cu mutație FLT3, se bazează pe datele unui studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, efectuat la 717 pacienți. Durata mediană totală a expunerii a fost de 42 zile (interval de 2 până la 576 zile) la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt plus chimioterapie standard, comparativ cu 34 zile (interval de 1 până la 465 zile) la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus chimioterapie standard. La cei 205 pacienți (120 în brațul Rydapt și 85 în brațul placebo) care au intrat în etapa de întreținere, durata mediană de expunere în întreținere a fost de 11 luni pentru ambele brațe de tratament (16 până la 520 zile pentru pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt și 22 până la 381 zile în brațul de tratament în care s-a administrat placebo).

Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RA) în brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt au fost neutropenie febrilă (83,4%), greață (83,4%), dermatită exfoliativă (61,6%), vărsături (60,7%), cefalee (45,9%), peteșii (35,8%) și febră cu valori mari (34,5%). Cele mai frecvente RA de gradul 3/4 au fost neutropenie febrilă (83,5%), limfopenie (20,0%), infecție la locul de introducere a dispozitivului de administrare (15,7%), dermatită exfoliativă (13,6%), hiperglicemie (7,0%) și greață (5,8%). Cele mai frecvente modificări ale investigațiilor de laborator au fost valori crescute ale hemoglobinei (97,3%), NAN scăzut (86,7%), valori serice crescute ale ALT (84,2%), valori serice crescute ale AST (73,9%) și hipokaliemie (61,7%). Cele mai frecvente modificări ale investigațiilor de laborator de grad 3/4 au fost NAN scăzut (85,8%), valori scăzute ale hemoglobinei (78,5%), valori serice scăzute ale ALT (19,4%) și hipokaliemie (13,9%).

RA grave au apărut, cu incidențe similare, la pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat

Rydapt, comparativ cu brațul de tratament în care s-a administrat placebo. Cea mai frecventă RA gravă în ambele brațe de tratament a fost neutropenia febrilă (16%).

Oprirea definitivă a tratamentului din cauza oricărei reacții adverse a avut loc la 3,1% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt, comparativ cu 1,3% din brațul de tratament în care s-a administrat placebo. Cea mai frecventă RA de gradul 3/4 care a dus la oprirea definitivă a tratamentului în brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt a fost dermatita exfoliativă (1,2%).

Profilul de siguranță în faza de întreținere

În timp ce Tabelul 3 prezintă incidența RA pentru întreaga durată a studiului, când faza de întreținere (Rydapt sau placebo în monoterapie) a fost evaluată separat, s-a observat o diferență în ceea ce privește tipul și gravitatea RA. De asemenea, incidența totală a RA în timpul fazei de întreținere a fost, în general, mai scăzută decât în timpul fazei de inducție și consolidare. Totuși, incidențele RA au fost mai mari în brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt, decât în brațul în care s-a administrat placebo, pe durata fazei de întreținere. RA care au apărut mai des în brațul de tratament în care s-a administrat midostaurin, comparativ cu placebo, în timpul fazei de întreținere au inclus: greață (46,4% comparativ cu 17,9%), hiperglicemie (20,2% comparativ cu 12,5%), vărsături (19% comparativ cu 5,4%) și prelungire a intervalului QT (11,9% comparativ cu 5,4%).

Cele mai multe anomalii hematologice raportate au apărut în timpul fazei de inducție și consolidare, când pacienților li s-a administrat Rydapt sau placebo în asociere cu chimioterapie. Cele mai frecvente anomalii hematologice de gradul 3/4 raportate la pacienți în timpul fazei de întreținere cu Rydapt au fost scăderea NAN (20,8% comparativ cu 18,8%) și leucopenie (7,5% comparativ cu 5,9%).

RA raportate în timpul fazei de întreținere au dus la întreruperea definitivă a tratamentului la 1,2% dintre pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat Rydapt și la niciun pacient din brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

MSA, MS-NHA și LCM

Siguranța Rydapt (100 mg de două ori pe zi), administrat în monoterapie, la pacienții cu MSA, MS-NHA și LCM, a fost evaluată la 142 pacienți, în cadrul a două studii deschise, multicentrice, cu braț unic de tratament. Durata mediană de expunere la Rydapt a fost de 11,4 luni (interval: 0 până la 81 luni).

Cele mai frecvente RA au fost greață (82%), vărsături (68%), diaree (51%), edem periferic (35%) și fatigabilitate (31%). Cele mai frecvente RA de gradul 3/4 au fost fatigabilitate (8,5%), septicemie (7,7%), pneumonie (7%), neutropenie febrilă (7%) și diaree (6,3%). Cele mai frecvente modificări ale investigațiilor de laborator non-hematologice au fost hiperglicemie (93,7%), hiperbilirubinemie totală (40,1%), hiperlipazemie (39,4%), valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei (AST) (33,8%) și valori serice crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) (33,1%), iar cele mai frecvente anomalii hematologice de laborator au fost un număr absolut de limfocite scăzut (73,2%) și NAN scăzut (58,5%). Cele mai frecvente modificări ale investigațiilor de laborator de gradul 3/4 au fost număr absolut de limfocite scăzut (45,8%), NAN scăzut (26,8%), hiperglicemie (19%) și hiperlipazemie (17,6%).

Modificarea dozei (întrerupere a administrării sau ajustare a dozei) cauzată de RA a avut loc la 31% dintre pacienți. Cele mai frecvente RA care au dus la modificarea dozei (incidență $\geq 5\%$) au fost greață și vărsături.

RA care au dus la oprirea definitivă a tratamentului au apărut la 9,2% dintre pacienți. Cele mai frecvente (incidență $\geq 1\%$) au fost neutropenie febrilă, greață, vărsături și efuziune pleurală.

Liste ale reacțiilor adverse la medicament sub formă de tabel

RA sunt enumerate în funcție de baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase de sisteme și organe, RA sunt enumerate în funcție de frecvență, cele mai frecvente reacții fiind menționate mai întâi, utilizând următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente

($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

LAM

Tabelul 3 prezintă categoria de frecvență a RA raportate în studiul de fază III la pacienții nou diagnosticați cu LAM, cu mutație FLT3 și în timpul experienței de după punerea pe piață.

Tabelul 3 Reacții adverse observate privind LAM

Reacție adversă	Toate gradele	Grade 3/4	Categoria de frecvență
	Rydapt + chemo n=229 ¹ %	Rydapt + chemo n=345 ¹ %	
Infecții și infestări			
Infecție asociată dispozitivului utilizat	24	15,7	Foarte frecvente
Infecție a căilor respiratorii superioare	5,2	0,6	Frecvente
Septicemie neutropenică	0,9	3,5	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Neutropenie febrilă	83,4	83,5	Foarte frecvente
Peteșii	35,8	1,2	Foarte frecvente
Limfopenie	16,6	20	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	15,7	0,6	Foarte frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție			
Hiperuricemie	8,3	0,6	Frecvente
Tulburări psihice			
Insomnie	12,2	0	Foarte frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	45,9	2,6	Foarte frecvente
Sincopă	5,2	4,6	Frecvente
Tremor	3,9	0	Frecvente
Tulburări oculare			
Edem palpebral	3,1	0	Frecvente
Tulburări cardiace			
Hipotensiune arterială	14,4	5,5	Foarte frecvente
Tahicardie sinusală	9,6	1,2	Frecvente
Hipertensiune arterială	7,9	2,3	Frecvente
Efuziune pericardică	3,5	0,6	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Epistaxis	27,5	2,6	Foarte frecvente
Durere laringiană	11,8	0,6	Foarte frecvente
Boală pulmonară interstițială/Pneumonită ²	11,4	4,9	Foarte frecvente
Dispnee	10,9	5,5	Foarte frecvente
Efuziune pleurală	5,7	0,9	Frecvente
Rinofaringită	8,7	0	Frecvente
Sindromul de detresă respiratorie acută	2,2	2,3	Frecvente

Tulburări gastro-intestinale			
Greață	83,4	5,8	Foarte frecvente
Vărsături	60,7	2,9	Foarte frecvente
Stomatită	21,8	3,5	Foarte frecvente
Durere în partea superioară a abdomenului	16,6	0	Foarte frecvente
Hemoroizi	15,3	1,4	Foarte frecvente
Disconfort anorectal	7	0,9	Frecvente
Disconfort abdominal	3,5	0	Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Dermatită exfoliativă	61,6	13,6	Foarte frecvente
Hiperhidroză	14,4	0	Foarte frecvente
Xerodermie	7	0	Frecvente
Keratită	6,6	0,3	Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Dorsalgie	21,8	1,4	Foarte frecvente
Artralgie	14	0,3	Foarte frecvente
Durere la nivelul oaselor	9,6	1,4	Frecvente
Durere la nivelul extremităților	9,6	1,4	Frecvente
Durere la nivelul gâtului	7,9	0,6	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Febră cu valori mari	34,5	3,2	Foarte frecvente
Tromboză asociată cateterului	3,5	2	Frecvente
Investigații diagnostice			
Valori scăzute ale hemoglobinei*	97,3	78,5	Foarte frecvente
NAN scăzut*	86,7	85,8	Foarte frecvente
ALT crescut*	84,2	19,4	Foarte frecvente
AST crescut*	73,9	6,4	Foarte frecvente
Hipokaliemie*	61,7	13,9	Foarte frecvente
Hiperglicemie	20,1	7	Foarte frecvente
Hipernatremie*	20	1,2	Foarte frecvente
Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă ³	19,7	5,8	Foarte frecvente
Prelungire a timpului de tromboplastină parțial activată	12,7	2,6	Foarte frecvente
Hipercalcemie*	6,7	0,6	Frecvente
Creștere în greutate	6,6	0,6	Frecvente
¹ Pentru centrele de studiu din America de Nord, au fost colectate toate gradele pentru cele 13 reacții adverse pre-specificate. Pentru toate celelalte reacții adverse, au fost colectate numai gradele 3 și 4. Prin urmare, au fost sintetizate RA de toate gradele numai pentru pacienții de la centrele de studiu din America de Nord, în timp ce gradele 3 și 4 sunt sintetizate la toate centrele de studiu. ² Această RA a fost inclusă după identificare după punerea pe piață. Boala pulmonară interstițială a fost derivată din experiența de după punerea pe piață cu Rydapt prin rapoarte spontane de caz și cazuri din literatura de specialitate. Nu au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială în studiul de fază III. ³ Această RA a fost inclusă după identificare după punerea pe piață. * Frecvența se bazează pe valorile analizelor de laborator.			

MSA, MS-NHA și LCM

Tabelul 4 prezintă categoriile de frecvență ale RA pe baza datelor centralizate din două studii la pacienți cu MSA, MS-NHA și LCM.

Tabelul 4 Reacții adverse observate privind MSA, MS-NHA și LCM

Reacție adversă	Rydapt (100 mg de două ori pe zi) N=142		Categorია de frecvență
	Toate gradele %	Grad 3/4 %	
Infecții și infestări			
Infecție a căilor urinare	13	2,8	Foarte frecvente
Infecție a căilor respiratorii superioare	11	1,4	Foarte frecvente
Pneumonie	8,5	7,0	Frecvente
Septicemie	7,7	7,7	Frecvente
Bronșită	5,6	0	Frecvente
Herpes oral	4,9	0	Frecvente
Cistită	4,2	0	Frecvente
Sinuzită	4,2	0,7	Frecvente
Erizipel	3,5	1,4	Frecvente
Herpes zoster	3,5	0,7	Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice			
Neutropenie febrilă	7,7	7,0	Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar			
Hipersensibilitate	2,1	0	Frecvente
Șoc anafilactic	0,7	0,7	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos			
Cefalee	26	1,4	Foarte frecvente
Amețeli	13	0	Foarte frecvente
Tulburare a atenției	7	0	Frecvente
Tremor	6,3	0	Frecvente
Tulburări acustice și vestibulare			
Vertij	4,9	0	Frecvente
Tulburări vasculare			
Hipotensiune arterială	9,2	2,1	Frecvente
Hematom	6,3	0,7	Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			
Dispnee	18	5,6	Foarte frecvente
Tuse	16	0,7	Foarte frecvente
Efuziune pleurală	13	4,2	Foarte frecvente
Epistaxis	12	2,8	Foarte frecvente
Durere orofaringiană	4,2	0	Frecvente
Boală pulmonară interstițială/Pneumonită ¹	2,1	0	Frecvente
Tulburări gastro-intestinale			
Greață	82	5,6	Foarte frecvente
Vărsături	68	5,6	Foarte frecvente
Diaree	51	6,3	Foarte frecvente
Constipație	29	0,7	Foarte frecvente
Dispepsie	5,6	0	Frecvente
Hemoragie gastro-intestinală	4,2	3,5	Frecvente

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	35	3,5	Foarte frecvente
Fatigabilitate	31	8,5	Foarte frecvente
Febră cu valori mari	27	4,2	Foarte frecvente
Astenie	4,9	0,7	Frecvente
Frisoane	4,9	0	Frecvente
Edem	4,2	0,7	Frecvente
Investigații diagnostice			
Hiperglicemie (nu în condiții de reaps alimentar)*	93,7	19,0	Foarte frecvente
Număr absolut de limfocite scăzut*	73,2	45,8	Foarte frecvente
NAN scăzut*	58,5	26,8	Foarte frecvente
Bilirubinemie totală scăzută*	40,1	4,9	Foarte frecvente
Lipazemie crescută*	39,4	17,6	Foarte frecvente
Valori AST crescute*	33,8	2,8	Foarte frecvente
Valori ALT crescute*	33,1	3,5	Foarte frecvente
Amilază serică crescută*	20,4	7,0	Foarte frecvente
Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă ¹	10,6	0,7	Foarte frecvente
Creștere în greutate	5,6	2,8	Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate			
Contuzie	6,3	0	Frecvente
Cădere	4,2	0,7	Frecvente
* Frecvența se bazează pe valorile de laborator.			
¹ Aceste RA au fost incluse după identificare după punerea pe piață.			

Descriere a anumitor reacții adverse la medicament

Tulburări gastro-intestinale

Au fost observate greață, vărsături și diaree la pacienții cu LAM, MSA, MS-NHA și LCM. La pacienții cu MSA, MS-NHA și LCM, aceste evenimente au determinat ajustarea dozei sau întreruperea administrării la 26% dintre pacienți și oprirea definitivă a administrării dozei la 4,2% dintre pacienți. Cele mai multe dintre evenimente au apărut în primele 6 luni de tratament și au fost tratate prin administrarea profilactică de medicamente de susținere.

La populația de pacienți cu MS în stadiu avansat, a fost necesară modificarea dozei sau întreruperea tratamentului la 17 (12%) pacienți din cauza greței, la 13 (9,2%) din cauza vărsăturilor și la 7 (4,9%) din cauza diareei. Rata de oprire definitivă a tratamentului a fost scăzută, 2 (1,4) pacienți întrerupând definitiv administrarea din cauza greței, 3 (2,1%) pacienți din cauza vărsăturilor și 1 (0,7%) pacient din cauza diareei. Cele mai multe dintre evenimente au avut loc în primele 6 luni de tratament și au fost tratate corespunzător cu medicație profilactică de susținere.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Experiența raportată privind supradozajul la om este foarte limitată. Au fost administrate doze unice de până la 600 mg, cu un nivel acceptabil de tolerabilitate acută. Reacțiile adverse observate au fost diaree, durere abdominală și vărsături.

Nu există un antidot specific cunoscut pentru midostaurin. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a se identifica semnele sau simptomele reacțiilor adverse. Trebuie

inițiat tratament simptomatic adecvat și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori de protein kinază, codul ATC: L01XE39

Mecanism de acțiune

Midostaurin inhibă receptorii multipli ai tirozin kinazelor, inclusiv kinaza FLT3 și KIT. Midostaurin inhibă semnalizarea receptorului FLT3 și induce oprirea ciclului celular și apoptoza în celulele leucemice care exprimă receptori mutați FLT3 ITD sau TKD sau exprimă în exces receptori FLT3 non-mutați. *In vitro*, datele indică faptul că midostaurin inhibă receptorii KIT D816V mutați la valorile de expunere obținute la pacienți (expunere medie obținută mai mare decât CI_{50}). *In vitro*, datele indică faptul că receptorii KIT non-mutați sunt inhibați într-o măsură mult mai mică la aceste concentrații (expunere medie obținută mai mică decât CI_{50}). Midostaurin interferează cu semnalizarea mediata de KIT D816V aberant și inhibă proliferarea și supraviețuirea mastocitelor și eliberarea histaminelor.

În plus, midostaurin inhibă diverși alți receptori ai tirozin kinazelor, precum sunt PDGFR (receptor al factorului de creștere derivat din trombocite) sau VEGFR2 (receptor 2 al factorului de creștere endotelial vascular), precum și alte componente ale familiei serin/treonin kinaze PKC (protein kinază C). Midostaurin se leagă la domeniul catalitic al acestor kinaze și inhibă semnalizarea mitogenă a factorilor respectivi de creștere la nivel celular, ducând la oprirea creșterii.

Midostaurin în asociere cu substanțele active administrate în chimioterapie (citarabină, doxorubicină, idarubicină și daunorubicină) a acționat sinergic prin inhibarea creșterii liniilor celulare LAM care exprimă FLT3-ITD.

Efecte farmacodinamice

Au fost identificați doi metaboliți majori în modelele murine și la om, și anume CGP62221 și CGP52421. În testele privind proliferarea cu celule care exprimă FLT3-ITD, CGP62221 a demonstrat o potență similară comparativ cu compusul-mamă, totuși, CGP52421 a fost de aproximativ 10 ori mai puțin potent.

Electrofiziologie cardiacă

Un studiu dedicat privind intervalul QT efectuat la 192 subiecți sănătoși, cărora li s-a administrat o doză de 75 mg de două ori pe zi, nu a evidențiat o prelungire semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QT cauzată de midostaurin și CGP62221, dar durata studiului nu a fost suficient de mare pentru a estima efectele asupra prelungirii intervalului QTc a metabolitului cu acțiune de lungă durată, CGP52421. Prin urmare, modificarea față de valoarea de bază a intervalului QTcF, împreună cu modificarea concentrațiilor plasmatice ale midostaurin și ambilor metaboliți, au fost evaluate în continuare într-un studiu de fază II, efectuat la 116 pacienți cu MSA, MS-NHA sau LCM. La valorile maxime mediane ale C_{min} , atinse în cazul administrării unei doze de 100 mg de două ori pe zi, midostaurin, CGP62221 sau CGP52421 nu au prezentat potențial de a determina prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QTcF, dat fiind că limitele superioare ale modificării anticipate la aceste concentrații au fost sub 10 msec (5,8, 2,4, respectiv 4,0 msec). La populația cu MSA, MS-NHA sau LCM la care s-a efectuat minimum o măsurătoare EKG, 25,4% dintre pacienți au prezentat valori ale intervalului QTcF mai mari de 450 ms și 4,7% au prezentat valori ale intervalului QTcF mai mari de 480 ms.

Eficacitate clinică

LAM

Eficacitatea și siguranța midostaurin în asociere cu chimioterapia standard, comparativ cu placebo plus chimioterapie standard și în monoterapie de întreținere au fost investigate în cadrul unui studiu de fază III, randomizat, dublu-orb, efectuat la 717 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 18 și 60 ani).

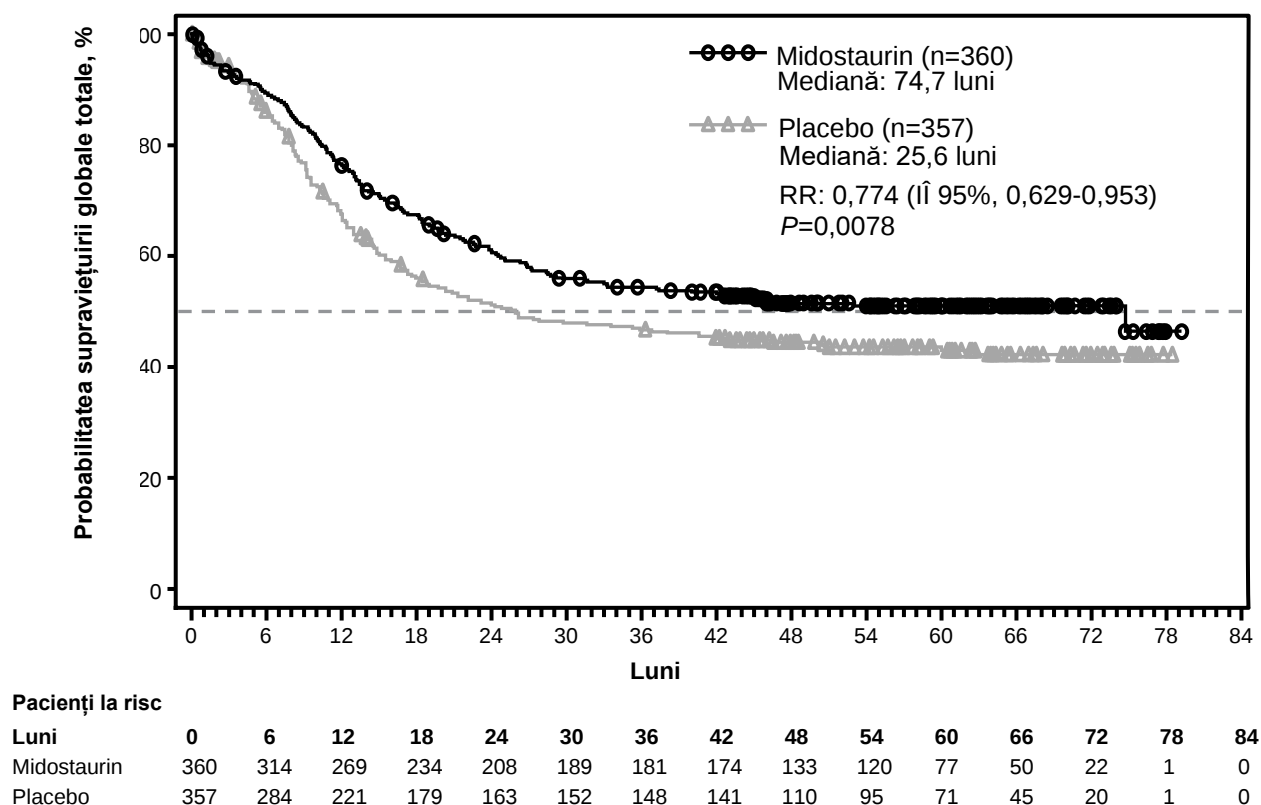
Pacienții nou diagnosticați cu LAM, cu mutație FLT3, așa cum a fost determinat în cadrul unui studiu clinic, au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra midostaurin 50 mg de două ori pe zi (n=360) sau placebo (n=357), secvențial, în asociere cu schema standard daunorubicină (60 mg/m² zilnic, în zilele 1-3) / citarabină (200 mg/m² zilnic, în zilele 1-7) pentru inducție și citarabină în doză mare (3 g/m² la interval de 12 ore, în zilele 1, 3, 5) pentru terapie de consolidare, urmată de tratament continuu cu midostaurin sau placebo, în funcție de alocarea inițială, timp de 12 cicluri suplimentare (28 zile/ciclu). În timp ce studiul a inclus pacienți cu diverse anomalii citogenetice asociate cu LAM, pacienții cu leucemie acută promielocitară (M3) sau LAM asociată terapiei au fost excluși. Pacienții au fost stratificați în funcție de status-ul mutației FLT3: TKD, ITD cu raport alelic <0,7 și ITD cu raport alelic ≥0,7.

Cele două brațe de tratament au fost, în general, echilibrate din punct de vedere al datelor demografice privind caracteristicile bolii. Vârsta mediană a pacienților a fost de 47 ani (interval: 18 la 60 ani), cei mai mulți pacienți au avut un status al performanței ECOG de 0 sau 1 (88,3%) și au fost diagnosticați cu LAM *de novo* (95%). Dintre pacienții cu informații raportate privind rasa, 88,1% au fost caucazieni. Cei mai mulți dintre pacienți (77,4%) au prezentat mutații FLT3-ITD, cei mai mulți dintre aceștia (47,6%) au avut un raport alelic mic (<0,7) și 22,6% dintre pacienți au prezentat mutații FLT3-TKD. Patruzeci și opt de procente au fost de sex masculin în brațul de tratament în care s-a administrat midostaurin și 41% au fost de sex masculin în brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

Pacienții la care s-a efectuat transplant hematopoietic cu celule stem (TCS) au întrerupt administrarea tratamentului înainte de începerea schemei de condiționare TCS. Rata globală a TCS a fost de 59,4% (214/360) pentru pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat midostaurin plus chimioterapie standard, comparativ cu 55,2% (197/357) pentru pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus chimioterapie standard. Toți pacienții au fost monitorizați din punct de vedere al supraviețuirii.

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost supraviețuirea globală (SG), măsurată de la data randomizării până la decesul din orice cauze. Analiza primară a fost efectuată după o urmărire minimă de aproximativ 3,5 ani de la randomizarea ultimului pacient. Studiul a demonstrat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a SG, cu o reducere de 23% a riscului de deces pentru pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat midostaurin plus chimioterapie standard, comparativ cu pacienții din brațul de tratament în care s-a administrat placebo plus chimioterapie standard (vezi Tabelul 6 și Figura 1).

Figura 1 Curba Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală, necenzurată pentru TCS



Criteriul secundar de evaluare a fost supraviețuirea fără evenimente (SFE; un eveniment SFE este definit ca neobținerea unei remisiuni complete (RC) în 60 zile de la inițierea protocolului de tratament, recidivă sau deces din orice cauză). SFE a evidențiat o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic pentru midostaurin plus chimioterapie standard, comparativ cu placebo plus chimioterapie standard (RR: 0,78 [Î 95%, 0,66 până la 0,93] p = 0,0024) și SFE mediană de 8,2 luni, respectiv 3,0 luni; vezi Tabelul 5.

Tabelul 5 Eficacitatea midostaurin în LAM

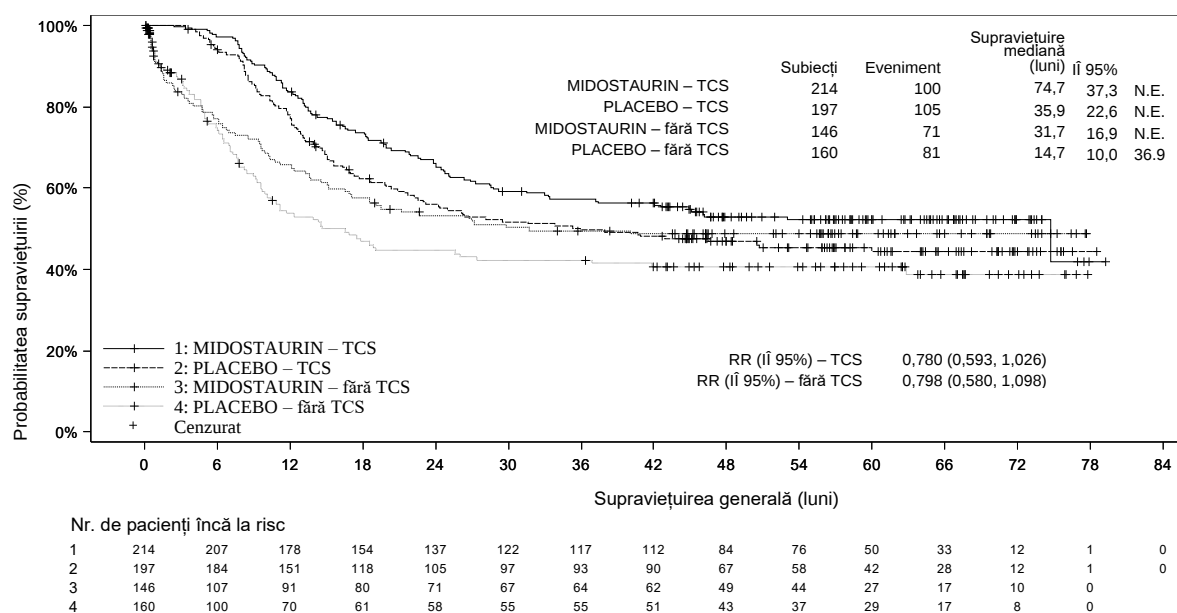
Parametrul de eficacitate	Midostaurin n=360	Placebo n=357	RR* (ÎÎ 95%)	Valoare p [‡]
Supraviețuirea globală (SG)¹ luni				
SG mediană în luni (ÎÎ 95%)	74,7 (31,5, NE)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	0,0078
Estimări Kaplan-Meier la 5 ani (ÎÎ 95%)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
Supraviețuire fără evenimente (SFE)²				
SFE mediană în luni, având în vedere RC în 60 zile de la începerea tratamentului (ÎÎ 95%)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
SFE mediană în luni, având în vedere RC în orice moment în timpul inducției (ÎÎ 95%)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB)				
SFPB mediană în luni (ÎÎ 95%)	26,7 (19,4, NE)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
Remisiune completă (RC)				
în 60 zile de la începerea tratamentului (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
în orice moment în timpul inducției (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Incidența cumulativă a recidivei (ICR)				
Mediană (ÎÎ 95%)	NE (25,7, NE)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023
¹ criteriu principal de evaluare; ² criteriu secundar de evaluare; NE: Neestimat * Risc relativ (RR) estimat utilizând modelul de regresie Cox, stratificat în funcție de factorul mutație FLT3 la randomizare. [‡] Valoare p unilaterală, calculată utilizând testul log-rank stratificat în funcție de factorul mutație FLT3 la randomizare. [§] Nesemnificativ				

A existat o tendință care a favorizat midostaurin pentru rata RC până în ziua 60 pentru brațul de tratament în care s-a administrat midostaurin (58,9% comparativ cu 53,5%; p=0,073) care a continuat când s-au avut în vedere toate RC în timpul inducției (65,0% comparativ cu 58,0%; p=0,027). În plus, la pacienții care au obținut remisiune completă în timpul inducției, incidența cumulată a recidivei la 12 luni a fost de 26% în brațul de tratament în care s-a administrat midostaurin, comparativ cu 41% în brațul de tratament în care s-a administrat placebo.

Când au fost evaluate la momentul TCS, analizele sensibilității atât pentru SG, cât și pentru SFE au susținut și beneficiul clinic asociat administrării midostaurin plus chimioterapie standard, comparativ cu placebo.

Rezultatele privind SG după status-ul TCS sunt prezentate în Figura 2. Pentru SFE, având în vedere remisiunile complete în termen de 60 zile de la începerea tratamentului studiat, RR a fost 0,602 (ÎÎ 95%: 0,372, 0,974] pentru pacienții cu TCS și 0,827 (ÎÎ 95%: 0,689, 0,993) pentru pacienții cu TCS, în favoarea midostaurin.

Figura 2 Curba Kaplan Meier pentru supraviețuirea generală în funcție de statusul TCS în LAM



Într-o analiză a subgrupurilor, nu a fost observat niciun beneficiu aparent privind SG la femei, totuși, a fost observat un beneficiu asociat tratamentului la femei în ceea ce privește toate criteriile secundare de evaluare a eficacității (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6 Prezentare generală a SG, SFE, RC, SFPB și ICR în funcție de sex la pacienții cu LAM

Criteriu final	Total ÎI 95%	Bărbați ÎI 95%	Femei ÎI 95%
SG (RR)	0,774 (0,629, 0,953)	0,533 (0,392, 0,725)	1,007 (0,757, 1,338)
SFE (inducție RC) (RR)	0,728 (0,613, 0,866)	0,660 (0,506, 0,861)	0,825 (0,656, 1,037)
Inducție RC (OR)	0,743* (0,550, 1,005)	0,675* (0,425, 1,072)	0,824* (0,552, 1,230)
SFPB (inducție RC) (RR)	0,663 (0,516, 0,853)	0,594 (0,408, 0,865)	0,778 (0,554, 1,093)
ICR (inducție RC) (RR)	0,676 (0,515, 0,888)	0,662 (0,436, 1,006)	0,742 (0,516, 1,069)
*Odds ratio/Raportul cotelor calculate ca (Fără remisie completă în brațul în care s-a administrat tratament/Remisie completă în tratament) / (Fără remisie completă în brațul în care s-a administrat placebo/remisie completă brațul în care s-a administrat placebo) RR=Risc relativ; OR=odds ratio/raportul cotelor			

Eficacitatea și siguranța la pacienții cu vârsta de 60-70 au fost evaluate într-un studiu de fază 2, cu braț unic de tratament, inițiat de investigator, privind midostaurin în asociere cu inducție intensivă, consolidare, inclusiv TCS alogen, și tratament de întreținere cu monoterapie la pacienții cu LAM cu mutație FLT3-ITD. Pe baza unei analize intermediare, rata SFE la 2 ani (criteriu final principal) a fost de 27,1% (ÎI 95%: 16,6, 44,1) și SG mediană a fost de 15,5 luni la pacienții cu vârsta de peste 60 ani (46 din 145 pacienți).

MSA, MS-NHA și LCM

Eficacitatea midostaurin la pacienții cu MSA, MS-NHA și LCM, denumite colectiv mastocitoză sistemică (MS) în stadiu avansat, a fost evaluată în două studii deschise, multicentrice, cu braț unic de

tratament (142 pacienți în total).

Studiul pivot a fost un studiu de fază II, multicentric, cu braț unic de tratament, efectuat la 116 pacienți cu MS în stadiu avansat (Studiu CPKC412D2201). Midostaurin a fost administrat pe cale orală, în doză de 100 mg de două ori pe zi, până la progresia bolii sau nivel intolerabil de toxicitate. Dintre cei 116 pacienți înrolați, 89 au fost considerați eligibili pentru evaluarea răspunsului și au constituit populația pentru evaluarea eficacității primare. Dintre aceștia, 73 pacienți au avut MSA (57 cu NHA) și 16 pacienți au avut LCM (6 cu NHA). Vârsta mediană la populația pentru evaluarea eficacității primare a fost de 64 ani, cu aproximativ jumătate din pacienți având vârsta de ≥ 65 ani. La aproximativ o treime (36%) s-a administrat terapie antineoplazică prealabilă pentru MSA, MS-NHA sau LCM. La momentul inițial, la populația pentru evaluarea eficacității primare, 65% dintre pacienți au avut >1 rezultat măsurabil C (trombocitopenie, hipoalbuminemie, anemie, hiperbilirubinemie, anemie dependentă de transfuzii, pierdere în greutate, neutropenie, valori crescute ale ALT sau valori crescute ale AST). Mutația KIT D816V a fost detectată la 82% dintre pacienți.

Criteriul principal de evaluare a fost rata globală de răspuns (RGR). Ratele de răspuns au fost evaluate pe baza criteriilor modificate Valent și Cheson, iar răspunsurile au fost centralizate de un comitet de coordonare a studiului. Criteriile secundare de evaluare au inclus durata răspunsului, timpul până la răspuns și supraviețuirea globală. Răspunsurile la midostaurin sunt prezentate în Tabelul 7. Acțiunea a fost observată indiferent de numărul de terapii anterioare și prezența sau absența unei NHA. Au fost observate răspunsuri confirmate, atât la pacienții cu mutație KIT D816V (RGR=63%), cât și la pacienții cu KIT D816V non-mutant sau cu status necunoscut (RGR=43,8%). Totuși, supraviețuirea mediană la pacienții cu mutație KIT D816V a fost mai lungă, și anume de 33,9 luni (ÎÎ 95%: 20,7, 42), decât la pacienții cu KIT D816V non-mutant sau cu status necunoscut, și anume 10 luni (ÎÎ 95%: 6,9, 17,4). Patruzeci și șase de procente dintre pacienți au prezentat scăderi ale infiltrațiilor la nivelul măduvei osoase care au depășit 50% și 58% au prezentat o scădere a concentrațiilor serice ale triptazei care a depășit 50%. Volumul splenic a scăzut cu $\geq 10\%$ la 68,9% dintre pacienții cu minimum 1 evaluare după momentul inițial (26,7% dintre pacienți au prezentat o scădere de $\geq 35\%$, ceea ce este corelat cu o scădere 50% identificată prin palpare).

Timpul median până la răspuns a fost de 0,3 luni (interval: 0,1 la 3,7 luni). Durata mediană a urmăririi a fost de 43 luni.

Tabelul 7 Eficacitatea midostaurin în MSA, MS-NHA și LCM: populație pentru evaluarea eficacității primare

	Toți pacienții N=89	MSA N=16	MS-NHA N=57	LCM N=16
Criteriu principal de evaluare				
Răspuns global, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(Î 95%)	(48,6, 69,8)	(47,6, 92,7)	(44,1, 70,9)	(24,7, 75,3)
Răspuns major, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Răspuns parțial, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Boală stabilă, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Boală progresivă, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Criterii secundare de evaluare				
Durata mediană a răspunsului, luni (Î 95%)	18,6 (9,9, 34,7)	26,8 (5,5, NE)	10,7 (7,4, 22,8)	NR (3,6, NE)
Supraviețuirea globală mediană, luni (Î 95%)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NE)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NE)
Estimări Kaplan-Meier la 5 ani (Î 95%)	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: Neestimată, NR: Neatinsă				
La pacienții la care s-a administrat terapie antineoplazică, alta decât terapia studiată, s-a considerat că a avut loc progresia bolii la data administrării noii terapii.				

Deși studiul a fost conceput pentru a fi evaluat cu criterii modificate Valent și Cheson, ca analiză exploratorie *post-hoc*, eficacitatea a fost, de asemenea, evaluată conform criteriilor privind consensul stabilite de Grupul Internațional de Lucru 2013 – Cercetare și tratament în neoplaziile mieloproliferative – Rețeaua de competență europeană privind mastocitoza (2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM). Răspunsul la Rydapt a fost determinat, utilizând un algoritm de calcul aplicat fără adjudecare. Dintre cei 116 pacienți, 113 avea un indice C definit conform criteriilor de răspuns IWG (exclusiv ascita ca indice C). Au fost avute în vedere toate răspunsurile și a fost necesară o confirmare la 12 săptămâni (vezi Tabelul 8).

Tabelul 8 Eficacitatea midostaurin în MSA, MS-NHA și LCM conform criteriilor de consens IWG-MRT-ECNM, cu utilizarea unei abordări algoritmice

	Toți pacienții evaluați	MSA	MS-NHA	LCM	Subtip necunoscut
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Răspuns global, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(Î 95%)	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
Cel mai bun răspuns global, n (%)					
Remisie completă	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Remisie parțială	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Ameliorare clinică	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Durata răspunsului *					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediană (Î 95%)	NE (27,0, NE)	36,8 (10,3, 36,8)	NE (17,3, NE)	NE (4,1, NE)	NE
Supraviețuire generală					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediană (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

*Perioada de confirmare pentru răspunsuri: 12 săptămâni

Analiza a exclus ascita ca indice C.

La pacienții care au administrat tratament anti-neoplazic, în afara studiului, s-a considerat că a avut loc progresia bolii la administrarea noii terapii.

Studiul de susținere a fost un studiu de fază II, deschis, multicentric, cu braț unic de tratament, efectuat la 26 pacienți cu MSA, MS-NHA și LCM (CPKC412A2213). Midostaurin a fost administrat pe cale orală, în doză de 100 mg de două ori pe zi, în cicluri de 28 zile. Lipsa unui răspuns major (RM) sau răspuns parțial (RP) până la sfârșitul celui de-al doilea ciclu a necesitat oprirea definitivă a tratamentului studiat. Douăzeci (76,9%) de pacienți au avut MSA (17 [85%] cu NHA) și 6 pacienți (23,1%) au avut LCM (2 [33,3%] cu NHA). Vârsta mediană a fost 64,5 ani, jumătate dintre pacienți având vârsta de ≥ 65 ani). La momentul inițial, 88,5% au avut >1 rezultat C și la 69,2% s-a administrat minimum o schemă de tratament antineoplazic prealabilă.

Criteriul principal a fost RGR, evaluată conform criteriilor Valent în timpul primelor două cicluri de tratament. Nouăsprezece pacienți (73,1%; Î 95%=[52,2, 88,4]) au obținut un răspuns în timpul primelor două cicluri de tratament (13 RM; 6 RP). Durata mediană a urmăririi a fost de 73 luni, iar durata mediană de răspuns nu a fost atinsă. Supraviețuirea globală mediană a fost de 40,0 luni (pacienții au fost urmăriți pentru supraviețuire numai timp de un an după întreruperea tratamentului).

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază II, midostaurin a fost investigat în asociere cu chimioterapie la pacienți copii și adolescenți, recent diagnosticați cu LAM cu mutație FLT3. Dintre cei trei pacienți cu LAM cu mutație FLT3, înrolați în acest studiu, doi pacienți (cu vârsta de 10, respectiv 14 ani) au prezentat toxicități care au determinat limitarea dozei după al doilea ciclu de inducție cu midostaurin (la o doză de 30 mg/m² de două ori pe zi) în asociere cu chimioterapie (conținând citarabină 2 g/m²/zi, zilele 1-5; fludarabină 30 mg/m²/zi, zilele 1-5, și idarubicină 12 mg/m²/zi, zilele 2, 4 și 6). Ambii pacienți au prezentat recuperare hematologică mult întârziată (și anume, trombocitopenie prelungită de grad 4, timp de 44 zile în cazul primului pacient, și 51 zile, în cazul celui de-al doilea pacient, și neutropenie de grad 4, timp de 46 zile în cazul celui de-al doilea pacient). În primul ciclu de inducție, ambilor pacienți li s-a administrat midostaurin în asociere cu citarabină, etoposid și idarubicină.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rydapt la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul mastocitozei maligne și leucemiei cu mastocite (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Rydapt la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul leucemiei acute mieloid (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Midostaurin este o substanță cu un nivel bun de absorbție și un nivel scăzut de solubilitate. Doi dintre metabolizii au demonstrat activități farmacologice (CGP52421 și CGP62221). În urma administrării de doze repetate, farmacocinetica midostaurin și a CGP62221 a fost dependentă de timp, cu o creștere inițială observată în prima săptămână, după un declin al concentrațiilor plasmatice, până la atingerea stării de echilibru în ziua 28. Concentrațiile plasmatice ale CGP52421 nu par să scadă la fel de semnificativ ca pentru midostaurin și CGP62221.

Absorbție

Nu se cunoaște biodisponibilitatea absolută a midostaurin după administrarea orală.

La om, absorbția midostaurin a fost rapidă, după administrarea orală, cu T_{max} a radioactivității totale observată la 1-3 ore după administrarea dozei. Analiza farmacocinetică populațională a indicat faptul că absorbția la pacienți a fost mai mică decât proporțională cu doza, la doze >50 mg de două ori pe zi.

La subiecții sănătoși, după administrarea unei singure doze de midostaurin 50 mg împreună cu alimente, ASC a midostaurin a crescut la 20800 ng·ora/ml și C_{max} a scăzut la 963 ng/ml (vezi pct. 4.5). În mod similar, pentru CGP52421 și CGP62221, ASC a crescut până la 19000 și 29200 ng·ora/ml și C_{max} a scăzut până la 172, respectiv 455 ng/ml. Timpul până la atingerea concentrației maxime a fost, de asemenea, întârziat în prezența unei mese cu conținut ridicat de grăsimi. T_{max} a fost întârziat pentru toate entitățile, T_{max} median pentru midostaurin a fost de 3 ore și, pentru CGP52421 și CGP62221, T_{max} a fost întârziat la 6, respectiv 7 ore.

În studiile clinice, eficacitatea și siguranța Rydapt au fost investigate după administrare cu o masă ușoară. După administrarea orală a unei doze unice de 100 mg de midostaurin, fără repaus alimentar, la pacienții cu MSA, SM-AHN și LCM, ASC_{inf} , C_{max} și T_{max} au fost de 49600 ng·ora/ml, 2940 ng/ml, respectiv 3 ore, pentru midostaurin. Pentru CGP52421, ASC_{0-12h} și C_{max} au fost de 2770 ng·ora/ml, respectiv 299 ng/ml. $ASC_{0-12ore}$ și C_{max} pentru CGP62221 a fost 8700 ng·ora/ml, respectiv 931 ng/ml. După administrarea de doze repetate de 100 mg de midostaurin de două ori pe zi, $C_{min,se}$ plasmatice ale midostaurin la pacienții cu LAM și MSA, MS-NHA și LCM au fost de 919, respectiv 1060 ng/ml. $C_{min,se}$ a CGP62221 la pacienții cu LAM și MSA, MS-NHA, LCM au fost de 1610 ng/ml, respectiv 2020 ng/ml. Valorile $C_{min,se}$ CGP52421 la pacienții cu LAM și MSA, MS-NHA, LCM au fost de 8630 ng/ml, respectiv 2860 ng/ml.

Distribuție

Midostaurin are un nivel de distribuție tisulară cu o medie geometrică de 95,2 l (Vz/F). Midostaurin și metabolizii săi sunt distribuiți, în principal, în plasmă și nu la nivelul hematiilor. Datele *in vitro* au arătat că midostaurin s-a legat în proporție de peste 98% de proteinele plasmatice, de exemplu de albumină, α 1-acid glicoproteină (AGP) și lipoproteine.

Metabolizare

Midostaurin este metabolizat, în principal, prin CYP3A4 prin intermediul căilor oxidative. Componentele plasmatice majore au inclus midostaurin și doi metabolizii activi majori, CGP62221 (prin O-demetilare) și CGP52421 (prin hidroxilare), reprezentând 27,7±2,7%, respectiv 38,0±6,6% din

expunerea plasmatică totală la 96 ore de la administrarea unei doze unice de midostaurin 50 mg.

Eliminare

Timpul terminal median de înjumătățire plasmatică al midostaurin, CGP62221 și CGP52421 în plasmă este de aproximativ 20,9, 32,3, respectiv 471 ore. Clearance-ul plasmatic aparent mediu (Cl/F) a fost de 2,4-3,1 l/oră la subiecți sănătoși. La pacienții cu LAM și MSA, MS-NHA și LCM, estimările profilului farmacocinetic al populației pentru clearance-ul midostaurin la starea de echilibru au fost 5,9 l/oră, respectiv 4,4 l/oră. Rezultatele studiului Human Mass Balance au indicat faptul că eliminarea prin materiile fecale este calea majoră de eliminare (78% din doză) și, în cea mai mare parte, sub formă de metaboliți (73% din doză), în timp ce midostaurin sub formă nemodificată reprezintă 3% din doză. Numai 4% din doză este recuperată în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

În general, midostaurin și metaboliții săi nu au evidențiat nicio deviere majoră de la proporționalitatea față de doză după administrarea unei doze unice în intervalul de doze de 25 mg până la 100 mg. Totuși, a existat o creștere proporțională cu doza a expunerii după administrarea de doze repetate, în intervalul de doze de 50 mg până la 225 mg zilnic.

După administrarea orală de doze repetate, midostaurin a prezentat un profil farmacocinetic dependent de timp, cu o creștere inițială a concentrațiilor plasmatice în timpul primei săptămâni (C_{min} maxim), urmată de un declin în timp până la starea de echilibru după aproximativ 28 zile (creștere de 2,5 ori). În timp ce mecanismul exact de scădere a concentrației plasmatice de midostaurin este neclar, există probabilitatea să fie cauzat de proprietățile sale și ale celor doi metaboliți ai săi activi CGP52421 și CGP62221 de auto-inducție asupra CYP3A4. Farmacocinetica metabolitului CGP62221 a evidențiat o tendință similară. Totuși, după o lună de tratament, concentrațiile plasmatice ale CGP52421 au crescut cu de până la 2,5 ori la pacienții cu MSA, MS-NHA și LCM și cu de până la 9 ori la pacienții cu LAM, comparativ cu midostaurin.

Evaluarea *in vitro* a potențialului de interacțiune între medicamente

Interacțiuni enzimactice între medicamente

Inhibarea citocromului P450

Pe baza datelor *in vitro*, midostaurin și metaboliții activi, CGP52421 și CGP62221, sunt considerați inhibitori și pot cauza creșteri ale expunerii la medicamentele administrate concomitent, metabolizate în principal prin intermediul CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 și CYP3A4. Suplimentar, a fost observată *in vitro* și o inhibare dependentă de timp a CYP3A4/5 de către midostaurin ($KI = 1,02 \mu M$, $kinact = 0,0466 \text{ min}^{-1}$), CGP52421 ($KI = 2,01 \mu M$, $kinact = 0,0763 \text{ min}^{-1}$) și CGP62221 ($KI = 1,97 \mu M$, $kinact = 0,0502 \text{ min}^{-1}$).

Inducerea citocromului P450

Pe baza datelor *in vitro*, midostaurin și metaboliții săi activi, CGP52421 și CGP62221, sunt considerați și inductori și pot determina scăderi ale expunerii la medicamentele administrate concomitent metabolizate în principal prin intermediul CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4/5 (vezi pct. 4.5).

Interacțiuni medicamentoase cu proteinele transportoare

Experimentele *in vitro* au demonstrat faptul că midostaurin, CGP52421 și CGP62221 pot inhiba inhibitorul P-gp, BCRP, OATP1B1 și BSEP.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, nu a fost identificat un impact semnificativ al vârstei asupra farmacocineticii midostaurin și a celor doi metaboliți activi, la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 85 ani. La pacienții adulți cu MSA, MS-NHA și LCM sau LAM nu este necesară ajustarea dozei

de midostaurin în funcție de vârstă.

Pacienți copii și adolescenți

Utilizarea Rydapt nu este recomandată la copii și adolescenți (vezi pct. 4.2). Farmacocinetica midostaurin la pacienții copii și adolescenți a fost explorată într-un studiu de fază I, cu administrare în monoterapie, cu creștere a dozei, la 22 pacienți (12 cu vârsta cuprinsă între 0-2 ani și 10 cu vârsta cuprinsă între 10-17 ani) cu LAM sau LLA cu rearanjarea genei MLL, utilizând o abordare farmacocinetică populațională. Farmacocinetica midostaurin a fost mai puțin decât proporțională cu doza, la administrarea dozelor de 30 mg/m² și 60 mg/m², după doze unice și repetate. Din cauza datelor farmacocinetice limitate la pacienți copii și adolescenți, nu poate fi făcută nicio comparație cu farmacocinetica midostaurin la adulți.

Sex

Pe baza analizelor modelelor farmacocinetice populaționale ale efectului sexului asupra clearance-ului midostaurin și metabolizilor săi activi, nu a existat un rezultat semnificativ din punct de vedere statistic, iar modificările anticipate în ceea ce privește expunerea (<20%) nu au fost considerate relevante din punct de vedere clinic. Nu este necesară ajustarea dozei de midostaurin în funcție de sex.

Rasă/etnie

Nu există diferențe în ceea ce privește profilul farmacocinetic între subiecții caucazieni și cei de rasă neagră. Pe baza unui studiu de fază I, la voluntari japonezi sănătoși, profilurile farmacocinetice ale midostaurin și metabolizilor săi (CGP62221 și CGP52421) sunt similare comparativ cu cele observate în alte studii farmacocinetice, efectuate la persoanele cauziene și cele de rasă neagră. Nu este necesară ajustarea dozei de midostaurin în funcție de etnie.

Insuficiență hepatică

Un studiu dedicat privind insuficiența hepatică a evaluat expunerea sistemică la midostaurin după administrarea orală a 50 mg de două ori pe zi, timp de 6 zile, la subiecți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A, respectiv B Child-Pugh) și la subiecții martor cu funcție hepatică normală. Concentrația plasmatică maximă a fost atinsă într-un interval de 2-3 ore după administrarea de doze unice sau repetate pentru toate grupurile. În ziua 1, ASC₀₋₁₂ și C_{max} au fost 8130 ng·oră/ml, respectiv 1206 ng/ml, la subiecții sănătoși. ASC₀₋₁₂ a scăzut cu 39%, respectiv 36% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. În ziua 7, ASC_{trough} (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp C_{trough} din ziua 1 în ziua 7) a fost de 5410 ng·oră /ml la subiecții sănătoși și scăzut cu 35%, respectiv 20% la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată. ASC_{tau} a scăzut cu 28%, respectiv 20% în ziua 7. În cele din urmă, au fost analizate datele pe termen lung de la pacienți, utilizând o abordare farmacocinetică populațională. Nu a putut fi identificat niciun impact al insuficienței hepatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată cu MSA, MS-NHA, LCM și LAM.

Global, nu a existat nicio creștere relevantă din punct de vedere clinic a expunerii plasmatice (ASC) la midostaurin la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată la momentul inițial. Farmacocinetica midostaurin nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă la momentul inițial (clasa C Child-Pugh) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

Eliminarea renală este o cale minoră de eliminare pentru midostaurin. Nu a fost efectuat niciun studiu dedicat privind insuficiența renală referitor la midostaurin. Au fost efectuate analize farmacocinetice populaționale, utilizând date din studiile clinice la pacienți cu LAM (n=180) și MSA, MS-NHA și LCM (n=141). Dintre cei 321 pacienți incluși, 177 pacienți au avut insuficiență renală preexistentă ușoară (n=113), moderată (n=60) sau severă (n=4) (15 ml/min ≤ clearance-ul creatininei [Cl_{Cr}] <90 ml/min). 144 pacienți au avut funcție renală normală (Cl_{Cr} >90 ml/min) la momentul inițial. Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, clearance-ul midostaurin nu a fost influențat semnificativ de insuficiența renală și, prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Din cauza toxicității care limitează doza, la animale nu au putut fi atinse valorile expunerii clinice terapeutice. Toate datele la animale descrise mai jos au fost observate la expunerea la midostaurin semnificativ mai mică comparativ cu valorile expunerii la dozele terapeutice.

Farmacologie pentru evaluarea siguranței și toxicitatea după administrarea de doze unice/repetate

Studiile farmacologice pentru evaluarea siguranței indică faptul că este improbabil ca midostaurin să interfereze cu funcțiile vitale ale sistemului nervos central. *In vitro*, midostaurin nu a inhibat activitatea canalului hERG până la limita de solubilitate de 12 μ M. Cei doi metaboliți principali depistați la om GGP52421 și CGP62221 (testați, de asemenea, la limita solubilității) au inhibat activitatea hERG, cu marje moderate de siguranță. În studiile cu administrarea repetată a dozei la câine, au fost observate scăderea frecvenței cardiace, prelungirea intervalului P-Q și bloc atrioventricular sporadic, la anumite animale.

În studiile cu administrare de doze repetate, organele-țintă pentru toxicitate au fost tractul gastro-intestinal (emeză la câini și maimuțe, diaree și modificare a mucoaselor), testiculele (spermatogeneză scăzută), măduva spinării (hipocelularitate) și organe limfoide (depleție/atrofie). Efectul asupra măduvei spinării și organelor limfoide a fost însoțit de modificări hematologice, și anume număr scăzut de leucocite, limfocite și reducere a parametrilor eritrocitari. A fost observată o creștere persistentă a valorilor enzimelor hepatice (ALT și AST) la șobolan și în studiile la câine și maimuță, pe termen lung, cu durată de ≥ 3 luni, fără corelații histopatologice.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolan, midostaurin a fost asociat cu fertilitate scăzută, degenerare și atrofie testiculară, scăderi ale mobilității spermei, oligospermie și aspermie, număr crescut de resorbții, scădere a incidenței sarcinii și a numărului de implanturi și embrioni vii.

În studiile privind dezvoltarea embrionară efectuate la șobolan și iepure, au fost observate un număr crescut de resorbții tardive, scădere a greutateii fetale și osificare scheletale scăzută.

Într-un studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală, au fost observate distocie maternă și dimensiuni reduse ale cuibului, masă corporală mai scăzută a puilor, deschiderea completă accelerată a ochilor și dezvoltare întârziată a reflexului la zgomet.

Studii la animale tinere

Într-un studiu de toxicitate efectuat la șobolani tineri, midostaurin a fost administrat din zilele 7 până la 70 postpartum. Au fost observate o scădere a masei corporale, hemoragie și infiltrare celulară mixtă la nivel pulmonar și eritrocitoză/eritrofagocitoză la nivelul ganglionilor limfatici mezenterici. Nu au existat efecte asupra dezvoltării fizice, funcției senzoriale sau comportamentului. Indicele de reproducere, indicele de fertilitate și ratele de concepție au fost reduse la dozele de 0, 5 și 15 mg/kg și zi, dar nu și la dozele de 2 mg/kg și zi.

Genotoxicitate

Studiile de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* care au acoperit criteriile finale relevante privind genotoxicitatea nu au evidențiat activitate mutagenă sau clastogenă. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile privind riscul de mediu au evidențiat faptul că midostaurin are potențialul de a fi persistent, bioacumulant și toxic pentru mediul înconjurător.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Hidroxistearat de macrogolglicerol
Macrogol
Etanol anhidru
Mono-di-trigliceride din ulei de porumb
Alfa-tocoferol amestec racemic total

Capsula

Gelatină
Glicerol
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)
Apă purificată

Cerneală de inscripționare

Carmin (E120)
Hipromeloză
Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din PA-Al-PVC/Al. Un blister conține 4 capsule moi.

Ambalaje conținând 56 (2 ambalaje a câte 28) sau 112 (4 ambalaje a câte 28) capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1218/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

18 septembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

18 august 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Studiu post-autorizare privind eficacitatea (SPAЕ): Pentru a investiga eficacitatea la pacienții vârstnici, DAPP trebuie să depună rezultatele finale ale unui studiu, ADE02T, de fază II, privind midostaurin în asociere cu terapia de inducție intensivă, terapia de consolidare, incluzând TCS alogen și tratament de întreținere cu monoterapie, la pacienții cu vârsta de 18-70 ani, cu LAM cu mutație FLT3 ITD.	CSR final: Septembrie 2021
SPAЕ: Pentru a investiga eficacitatea la pacienții vârstnici, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele A2408, un studiu pentru evaluarea eficacității și siguranței midostaurin în asociere cu chimioterapie standard, în timpul inducției și consolidării, urmat de 12 luni de tratament cu midostaurin în monoterapie, la pacienți adulți (cu vârsta ≥ 18 ani), cu LAM nou diagnosticată, cu mutație FLT3.	CSR final: Decembrie 2022
SPAЕ: Pentru a investiga eficacitatea la pacienții vârstnici, DAPP trebuie să efectueze și să depună rezultatele unui studiu randomizat, dublu-orb, E2301, privind midostaurin comparativ cu placebo în asociere cu chemoterapie, în timpul inducției și consolidării, urmat de 12 luni de tratament cu midostaurin în monoterapie, la pacienți adulți (cu vârsta ≥ 18 ani), cu LAM nou diagnosticată, fără mutație FLT3. Protocolul include o colecție cuprinzătoare de date inițiale (inclusiv biomarkeri), tratamente administrate după studiu și evaluarea unei boli minime reziduale (BMR).	CSR final: Decembrie 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rydapt 25 mg capsule moi
midostaurin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține midostaurin 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține hidroxistearat de macrogolglicerol și etanol anhidru. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă moale

56 (2 ambalaje a câte 28) capsule
112 (4 ambalaje a câte 28) capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1218/001	112 (4 ambalaje a câte 28) capsule
EU/1/17/1218/002	56 (2 ambalaje a câte 28) capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

2D cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rydapt 25 mg capsule moi
midostaurin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține midostaurin 25 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține hidroxistearat de macrogolglicerol și etanol anhidru. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă moale

28 capsule. A nu se comercializa.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1218/001	112 (4 ambalaje a câte 28) capsule
EU/1/17/1218/002	56 (2 ambalaje a câte 28) capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rydapt 25 mg capsule
midostaurin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Rydapt 25 mg capsule moi midostaurin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Rydapt și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rydapt
3. Cum să utilizați Rydapt
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rydapt
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Rydapt și pentru ce se utilizează

Ce este Rydapt

Rydapt conține substanța activă midostaurin. Aceasta aparține unei clase de medicamente numite inhibitori de protein kinaze.

Pentru ce se utilizează Rydapt

Rydapt este utilizat în tratarea leucemiei acute mieloide (LAM) la adulți care prezintă un defect al unei gene numite FLT3. Leucemia acută mieloidă este o formă de cancer al unui tip de celule albe (numite celule „mieloide”), în care organismul produce într-un număr foarte mare un tip anormal de astfel de celule.

De asemenea, Rydapt este utilizat la adulți pentru a trata mastocitoza sistemică agresivă (MSA), mastocitoză sistemică cu neoplazie hematologică asociată (MS-NHA) sau leucemie cu mastocite (LCM). Acestea sunt tulburări în care organismul produce un număr prea mare de mastocite, un tip de celule albe. Simptomele apar când prea multe mastocite pătrund la nivelul organelor, cum sunt ficat, măduvă osoasă sau splină și eliberează în sânge substanțe, cum este histamina.

Cum acționează Rydapt

Midostaurin blochează acțiunea unor enzime (kinaze) de la nivelul celulelor anormale și oprește divizarea și creșterea acestora.

La începutul tratamentului pentru LAM, Rydapt este întotdeauna utilizat împreună cu chimioterapie (medicamente pentru tratarea cancerului).

Dacă aveți întrebări despre cum acționează Rydapt sau de ce v-a fost prescris acest medicament,

adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rydapt

Urmați cu atenție instrucțiunile medicului. Acestea pot diferi de informațiile generale din acest prospect.

Nu utilizați Rydapt

- dacă sunteți alergic la midostaurin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că puteți fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- dacă luați deja oricare dintre medicamente următoare:
 - medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza, cum este rifampicina;
 - medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, cum sunt carbamazepina sau fenitoina;
 - enzalutamid, un medicament utilizat pentru a trata cancerul de prostată;
 - sunătoarea (cunoscută și ca *Hypericum perforatum*), un medicament pe bază de plante, utilizat pentru a trata depresia.

Aceste medicamente trebuie evitate în timpul tratamentului cu Rydapt. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă vi se spune că trebuie să începeți să luați unul dintre aceste medicamente în timpul administrării tratamentului cu Rydapt.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rydapt, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți orice infecții.
- dacă aveți probleme cardiace.
- dacă aveți probleme cu plămânii sau probleme cu respirația.

Spuneți imediat medicul dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă prezentați oricare din aceste simptome în timpul tratamentului cu Rydapt:

- dacă aveți febră, durere în gât sau ulceratii la nivelul gurii pentru că acestea pot indica faptul că numărul de celule albe este scăzut.
- dacă aveți simptome noi sau agravate, cum sunt febră, tuse, cu sau fără secreții, durere în piept, probleme la respirație sau scurtare a respirației, pentru că acestea pot fi semne ale unor probleme cu plămânii.
- dacă aveți sau prezentați durere sau disconfort în piept, stare de amețeală, leșin, amețeli, colorare în albastru a buzelor, mâinilor sau picioarelor, scurtare a respirației sau umflarea membrelor inferioare (edem) sau a pielii, pentru că acestea pot fi semne ale unor probleme cu inima.

Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să modifice doza sau să întrerupă temporar sau definitiv tratamentul dumneavoastră cu Rydapt.

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Rydapt

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize regulate de sânge în timpul tratamentului cu Rydapt pentru a vă monitoriza numărul de celule din sânge (celule albe, celule roșii și trombocite) și valorile electroliților (de exemplu, calciu, potasiu, magneziu) din organism. De asemenea, vi se vor verifica în mod regulat funcția inimii și a plămânilor.

Copii și adolescenți

Rydapt nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cărora li se administrează și altă chimioterapie deoarece ar putea determina o scădere severă a numărului anumitor tipuri de celule din sânge.

Rydapt împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece Rydapt poate modifica modul în care acționează unele medicamente. De asemenea, alte medicamente pot modifica modul în care

acționează Rydapt.

Următoarele medicamente trebuie evitate în timpul tratamentului cu Rydapt:

- medicamente utilizate pentru a trata tuberculoza, cum este rifampicina;
- medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, cum sunt carbamazepina sau fenitoina;
- enzalutamid, un medicament utilizat pentru a trata cancerul de prostată;
- sunătoare (cunoscută și sub denumirea *Hypericum perforatum*), un tratament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei.

Adresați-vă medicului sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele următoare:

- unele medicamente utilizate pentru a trata infecțiile, cum sunt ketoconazolul sau claritromicina;
- unele medicamente utilizate pentru a trata HIV, cum sunt ritonavir sau efavirenz;
- nefazodonă, un medicament pentru tratarea depresiei;
- unele medicamente utilizate pentru împiedica organismul să respingă transplantul de organ, cum este tacrolimus;
- medicamente utilizate pentru a trata cancerul, cum sunt paclitaxel sau ciclofosfamidă;
- unele medicamente utilizate pentru a controla nivelurile de grăsimi din sânge, cum este atorvastatină;
- digoxină, un medicament utilizat pentru a trata insuficiența cardiacă;
- warfarină, un medicament utilizat pentru a trata și preveni tromboza;
- tizanidină, un medicament utilizat pentru relaxare musculară;
- codeină, un medicament utilizat pentru a trata durerea;
- omeprazol, un medicament utilizat pentru a trata cantitatea excesivă de acid gastric, ulcerele și arsurile în capul pieptului;
- clorzoxazonă, un medicament utilizat pentru a trata disconfortul cauzat de spasme musculare.

Dacă luați oricare dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră vă poate prescrie un alt medicament în timpul tratamentului cu Rydapt.

De asemenea, în timpul tratamentului cu Rydapt, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați deja Rydapt și dacă vi s-a prescris un medicament nou, pe care nu l-ați luat anterior.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur dacă medicamentul dumneavoastră este unul dintre medicamentele menționate mai sus.

Sarcina și alăptarea

Rydapt poate avea efecte nocive asupra fătului și nu este recomandat în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Rydapt poate avea efecte nocive asupra copilului. Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Rydapt și timp de minimum 4 luni de la încetarea acestuia.

Contracepția la femei

Dacă rămâneți gravidă în timpul administrării Rydapt, medicamentul poate avea efecte nocive asupra fătului. Medicul dumneavoastră vă va cere să efectuați un test de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Rydapt, pentru a se asigura că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați metode contraceptive eficiente în timpul administrării Rydapt și timp de minimum 4 luni de la întreruperea tratamentului cu Rydapt. Dacă utilizați un contraceptiv hormonal, trebuie să utilizați și o metodă de tip barieră, spre exemplu, prezervativul sau diafragma. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre metoda optimă de contracepție pe care să o utilizați.

Dacă rămâneți gravidă sau credeți că sunteți gravidă, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Fertilitatea

Rydapt poate reduce fertilitatea la bărbați și femei. Trebuie să discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Aveți deosebită grijă când conduceți vehicule și folosiți utilaje, deoarece puteți prezenta amețeli și vertij (senzație de învârtire) în timpul tratamentului cu Rydapt.

Rydapt conține etanol anhidru (alcool)

Acest medicament conține 666 mg alcool etilic (etanol) per doză de 200 mg (doza zilnică maximă), echivalent cu 14 vol. % etanol anhidru. Cantitatea dintr-o doză de 200 mg din acest medicament este echivalentă cu 16,9 ml bere sau 7,0 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va avea efecte sesizabile. Alcoolul poate fi nociv pentru dumneavoastră dacă aveți probleme cu consumul de alcool, dacă aveți epilepsie sau probleme cu ficatul, sau dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Rydapt conține hidroxistearat de macroglicerol (ulei de ricin)

Acest medicament conține hidroxistearat de macroglicerol, care poate determina disconfort la nivelul stomacului și diaree.

3. Cum să utilizați Rydapt

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu depășiți doza prescrisă de medicul dumneavoastră.

Cât de mult Rydapt trebuie să luați

Medicul dumneavoastră vă va spune exact cât de multe capsule să luați.

- *Pacienții cu LAM*
Doza zilnică uzuală este de 50 mg (2 capsule), de două ori pe zi.
- *Pacienții cu MSA, MS-NHA sau LCM*
Doza zilnică uzuală este de 100 mg (4 capsule), de două ori pe zi.

În funcție de modul în care răspundeți la Rydapt, medicul dumneavoastră vă poate reduce doza sau poate întrerupe temporar administrarea tratamentului.

Cum să luați acest medicament

- Administrarea Rydapt la aceeași oră din zi vă va ajuta să vă amintiți să luați medicamentul.
- Luați Rydapt de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore (de exemplu, la micul dejun și la cină). Luați Rydapt împreună cu alimente.
- Înghițiți capsulele întregi, cu un pahar cu apă. Nu le deschițați, nu le sfărâmați sau nu le mestecați, pentru a asigura administrarea dozei adecvate și a evita gustul neplăcut al conținutului capsulei.
- La pacienții cu LAM, Rydapt este luat împreună cu medicamente dintr-o schemă de chimioterapie. Este foarte important să respectați recomandările medicului dumneavoastră.
- Dacă vomitați după ce înghițiți capsulele, nu luați altă capsulă până la următoarea doză programată.

Cât timp trebuie să luați Rydapt

- Continuați administrarea Rydapt atâta timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza în mod regulat starea de sănătate pentru a verifica dacă tratamentul are efectul dorit.
- Dacă sunteți tratat pentru LAM, după ce terminați de luat Rydapt împreună cu medicamente dintr-o schemă de chimioterapie, vi se va administra Rydapt în monoterapie (adică doar Rydapt), timp de până la 12 luni.
- Dacă sunteți tratat pentru MSA, MS-NHA sau LCM, vi se va administra Rydapt ca tratament de lungă durată, posibil pe o perioadă de luni sau ani.

Dacă aveți orice întrebări despre cât timp trebuie să luați Rydapt, discutați cu medicul dumneavoastră

sau cu farmacistul.

Dacă luați mai mult Rydapt decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie sau dacă altcineva ia medicamentul dumneavoastră, discutați cu un medic sau mergeți imediat la spital, luând ambalajul cu dumneavoastră, deoarece este posibil să aveți nevoie de tratament medical.

Dacă uitați să luați Rydapt

Dacă uitați să luați Rydapt sau omiteți o doză, luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. În schimb, așteptați până când este momentul pentru administrarea dozei următoare.

Dacă încetați să luați Rydapt

Oprirea tratamentului cu Rydapt poate duce la agravarea stării dumneavoastră. Nu opriți administrarea medicamentului dacă medicul dumneavoastră nu vă spune acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Opriti administrarea Rydapt și spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele, deoarece acestea pot fi semne ale unei reacții alergice:

- dificultate la respirație sau înghițire
- amețeli
- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului
- mâncărime severă la nivelul pielii, cu erupții trecătoare pe piele, de culoare roșie sau rididături la nivelul pielii

Unele reacții adverse la pacienți cu LAM pot fi grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele:

- slăbiciune, sângerare sau învinețire apărute brusc, infecții frecvente, cu semne cum sunt febră, frisoane, durere în gât sau ulcerări la nivelul gurii (semne ale unui număr scăzut de celule albe din sânge)
- febră, tuse cu sau fără secreții, durere în piept, dificultate la respirație sau scurtare a respirației (semne de boală pulmonară interstițială neinfecțioasă sau pneumonie)
- scurtare severă a respirației, respirație greoaie și neobișnuit de rapidă, amețeli, stare de amețală, confuzie și oboseală extremă (semne ale sindromului de detresă respiratorie)
- infecții, febră, tensiune arterială mică, volum scăzut de urină, puls rapid, respirație rapidă (semne de septicemie sau septicemie neutropenică)

Alte reacții adverse posibile la pacienți cu LAM

Alte reacții adverse le includ pe cele de mai jos. Dacă oricare dintre aceste reacții adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cele mai multe dintre reacțiile adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea după câteva săptămâni de tratament.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție la locul unde este introdus cateterul
- pete roșii sau purpurii, plate, de forma unei înțepături, sub piele (peteșii)
- probleme cu somnul (insomnie)

- durere de cap
- scurtare a respirației, respirație greoaie (dispnee)
- rezultate anormale ale electrocardiografei care pot indica medicului dumneavoastră că prezentați o anomalie a activității electrice a inimii, cunoscută sub denumirea de prelungire a intervalului QT
- amețeli, senzație de amețelă (tensiune arterială mică)
- sângerări nazale
- durere în gât (durere laringiană)
- ulcerații la nivelul gurii (stomatită)
- greață, vărsături
- durere în partea superioară a abdomenului
- hemoroizi
- transpirație excesivă
- erupții trecătoare pe piele, cu descuamare a pielii (dermatită exfoliativă)
- durere de spate
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- febră
- sete, volum crescut de urină, urină închisă la culoare, piele uscată, înroșită (semne ale unei concentrații crescute a zahărului din sânge, cunoscută sub denumirea de hiperglicemie)
- slăbiciune musculară, somnolență, confuzie, convulsii, conștiență afectată (semne ale unei concentrații crescute a sodiului în sânge, cunoscută sub denumirea de hipernatremie)
- slăbiciune musculară, spasme musculare, ritm anormal al bătăilor inimii (semne ale unei concentrații scăzute a potasiului din sânge, cunoscută sub denumirea de hipokalemie)
- învinețire și sângerare (defect de coagulare a sângelui)
- rezultate anormale ale analizelor de laborator, care pot indica medicului dumneavoastră cât de bine funcționează anumite părți ale organismului dumneavoastră: valori crescute ale alanin aminotransferazei (ALT) și/sau aspartat aminotransferazei (AST) (care se referă la funcția ficatului)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- infecții ale căilor respiratorii superioare
- greață, vărsături, constipație, durere de stomac, urinare frecventă, sete, slăbiciune musculară și spasme musculare (semne ale concentrației crescute a calciului din sânge, cunoscută sub denumirea de hipercalcemie)
- leșin
- scuturare involuntară a corpului
- durere de cap, amețeli (tensiune arterială mare)
- bătăi rapide ale inimii (tahicardie sinusală)
- acumulare de lichid în jurul inimii, care, dacă este severă, poate scădea capacitatea inimii de a pompa sânge (efuziune pericardică)
- acumulare de lichide la nivelul plămânilor/cavității toracice, care, dacă este severă, poate cauza scurtare a respirației (efuziune pleurală)
- durere în gât și secreții nazale
- umflare a pleoapelor
- disconfort la nivelul anusului și rectului
- durere abdominală, greață, vărsături, constipație (disconfort abdominal)
- piele uscată
- durere la nivelul ochilor, vedere încețoșată, intoleranță la lumină (keratită)
- durere la nivelul gâtului
- durere la nivelul oaselor
- durere la nivelul membrelor
- greutate corporală crescută
- apariția unui cheag de sânge în interiorul cateterului
- rezultate anormale ale analizelor de sânge, care pot indica medicului dumneavoastră cât de bine funcționează anumite părți ale organismului dumneavoastră: concentrații mari de acid uric

Unele reacții adverse la pacienții cu MSA, MS-NHA și LCM pot fi grave.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele:

- slăbiciune, sângerare sau învinețire apărute brusc, infecții frecvente, cu semne cum sunt febră, frisoane, durere în gât sau ulcerații la nivelul gurii (semne ale unui număr scăzut de celule din sânge)
- febră, tuse, dificultate la respirație sau durere la respirație, respirație șuierătoare, durere în piept la respirație (semne ale pneumoniei)
- febră, tuse cu sau fără secreții, durere în piept, dificultate la respirație sau scurtare a respirației (semne de boală pulmonară interstițială neinfecțioasă sau pneumonită)
- infecții, febră, amețeli, stare de amețeală, volum scăzut de urină, puls rapid, respirație rapidă (semne ale sepsisului sau sepsisului neutropenic)
- vărsături cu sânge, scaune negre sau cu sânge (semne ale sângerări gastro-intestinale)

Alte reacții adverse posibile la pacienții MSA, MS-NHA și LCM

Alte reacții adverse le includ pe cele enumerate mai jos. Dacă oricare dintre aceste reacții adverse devine gravă, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Cele mai multe reacții adverse sunt ușoare până la moderate și, în general, vor dispărea în câteva săptămâni de la tratament.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- infecție a căilor urinare
- infecție a căilor respiratorii superioare
- durere de cap
- amețeli
- scurtare a respirației, respirație greoaie (dispnee)
- tuse
- acumulare de lichid la nivelul plămânilor/cavității toracice, care, dacă este severă, poate determina scurtare a respirației (efuziune pleurală)
- rezultate anormale ale electrocardiogramei care pot indica medicului dumneavoastră că prezentați o anomalie a activității electrice a inimii, cunoscută sub denumirea de prelungire a intervalului QT
- sângerări nazale
- greață, vărsături
- diaree
- constipație
- creștere rapidă în greutate, umflare a membrelor (gambe, glezne)
- stare de oboseală (fatigabilitate)
- febră
- sete, cantitate mare de urină, urină închisă la culoare, piele uscată și înroșită (semne ale concentrațiilor mari de zahăr în sânge, cunoscută sub denumirea de hiperglicemie)
- îngălbenire a pielii și a albului ochilor (semne ale concentrației mari de bilirubină din sânge)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge care indică probleme posibile cu pancreasul (valori mari ale lipazei sau amilazei) și ficatul (valori mari ale alanin aminotransferazei (ALT) sau aspartat aminotransferazei (AST))

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- tremurături involuntare
- tuse cu flegmă, durere în piept, febră (bronșită)
- ulcerații la nivelul gurii, cauzate de o infecție virală (herpes oral)
- urinare dureroasă și frecventă (cistită)
- senzație de presiune sau durere la nivelul obrajilor și frunții (sinuzită)
- erupție trecătoare, roșie, pe piele, însoțită de umflare și durere (erizipel)
- herpes zoster
- tulburare de atenție
- senzație de amețeală, cu senzație de învârtire (vertij)

- învinețire (hematom)
- disconfort la nivelul stomacului, indigestie
- stare de slăbiciune (astenie)
- frisoare
- umflare generalizată (edem)
- creștere în greutate
- contuzie (vânătăi)
- cădere
- amețeli, senzație de amețelă (tensiune arterială mică)
- durere în gât

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct (vezi detaliile de mai jos). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Rydapt

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe folia cu blistere după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare a ambalajului sau dacă sunt vizibile semne că s-a umblat la ambalaj.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rydapt

- Substanța activă este midostaurin. Fiecare capsulă moale conține midostaurin 25 mg.
- Celelalte componente sunt: hidroxistearat de macrogolglicerol, gelatină, macrogol, glicerol, etanol anhidru, mono-di-trigliceride din ulei de porumb, dioxid de titan (E171), alfa-tocoferol amestec racemic total, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), carmin (E120), hipromeloză, propilen glicol, apă purificată.

Cum arată Rydapt și conținutul ambalajului

Rydapt 25 mg capsule moi sunt capsule alungite, de culoare portocaliu deschis, inscripționate cu cerneală roșie cu „PKC NVR”.

Capsulele sunt furnizate în blistere și sunt disponibile în ambalaje care conțin 56 capsule (2 ambalaje a câte 28 capsule) sau 112 capsule (4 ambalaje a câte 28 capsule). Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nürnberg
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Acest prospect a fost revizuit în 08/2021

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru midostaurin, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind boala pulmonară interstițială și pneumonita din studiile clinice, literatura de specialitate și raportări spontane, inclusiv, în unele cazuri, cu o relație temporală strânsă, întreruperea și/sau reluarea administrării, cu rezolvarea reacțiilor adverse, PRAC are în vedere faptul că o relație cauzală între midostaurin și boala pulmonară interstițială și pneumonită, constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a ajuns la concluzia ca informațiile privind medicamentele care conțin midostaurin trebuie modificate ca atare.

Având în vedere datele disponibile privind prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă din datele non-clinice, studiile clinice și raportări spontane, inclusiv în 5 cazuri, o relație temporală strânsă, întreruperea și/sau reluarea administrării, cu rezolvarea reacțiilor adverse, PRAC are în vedere faptul că o relație cauzală între midostaurin și prelungirea intervalului QT, constituie cel puțin o posibilitate rezonabilă. PRAC a ajuns la concluzia ca informațiile privind medicamentele care conțin midostaurin trebuie modificate ca atare.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru midostaurin, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin midostaurin este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.