

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rydapt 25 mg kapsułka, miękka

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 25 mg midostauryny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera około 83 mg bezwodnego etanolu i 415 mg hydroksystearynianu makrogololiglicerolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka (kapsułka).

Bładopomarańczowa, podłużna kapsułka z czerwonym nadrukiem „PKC NVR”. Wymiary kapsułki wynoszą w przybliżeniu 25,4 x 9,2 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rydapt jest wskazany:

- w skojarzeniu ze standardową chemioterapią indukcyjną daunarubicyną i cytarabiną oraz konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny, oraz u pacjentów z całkowitą odpowiedzią, a następnie jako monoterapia podtrzymująca produktem leczniczym Rydapt u dorosłych pacjentów z noworozpoznaną ostrą białaczką szpikową (ang. *acute myeloid leukaemia* - AML) z mutacją genu FLT3 (patrz punkt 4.2);
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z agresywną mastocytozą układową (ASM), mastocytozą układową z nowotworem układu krwiotwórczego (SM-AHN) lub białaczką mastocytarną (MCL).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Rydapt powinno być rozpoczynane przez lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Przed przyjęciem midostauryny, u pacjentów z AML należy potwierdzić występowanie mutacji FLT3 (wewnątrzrandemowej duplikacji [ITD] lub mutacji w obrębie domeny kinazy tyrozynowej [TKD]) przy pomocy zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Produkt leczniczy Rydapt należy przyjmować doustnie dwa razy na dobę w odstępach około 12-

godzinnych. Kapsułki należy przyjmować z pokarmem (patrz punkt 4.5 i 5.2).

Leki zapobiegające wymiotom należy podawać zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną, w zależności od tolerancji pacjenta.

AML

Zalecana dawka produktu leczniczego Rydapt wynosi 50 mg doustnie dwa razy na dobę.

Produkt leczniczy Rydapt jest podawany od 8 do 21 dnia cyklu chemioterapii indukcyjnej i konsolidacyjnej, a następnie u pacjentów z całkowitą odpowiedzią codziennie jako monoterapia podtrzymująca do nawrotu choroby przez maksymalnie 12 cykli po 28 dni każdy (patrz punkt 4.1). U pacjentów będących biorcami przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *stem cell transplant* - SCT) leczenie produktem leczniczym Rydapt należy przerwać 48 godzin przed kondycjonującym schematem leczenia poprzedzającym SCT.

Modyfikacje dawkowania w AML

W Tabeli 1 przedstawiono zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania u pacjentów z AML.

Tabela 1 Zalecenia dotyczące przerwania, zmniejszenia dawki i zakończenia podawania produktu leczniczego Rydapt u pacjentów z AML

Faza	Kryteria	Dawkowanie produktu leczniczego Rydapt
Indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego	Nacieki w płucach stopnia 3/4	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt przez pozostałą część cyklu. Wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w takiej samej dawce, gdy naciek zmniejszy się do stopnia ≤ 1 .
	Inne niehematologiczne działania toksyczne stopnia 3/4	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt do czasu złagodzenia do stopnia ≤ 2 działań toksycznych uznawanych za posiadające przynajmniej możliwy związek z produktem leczniczym Rydapt, a następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt.
	Odstęp QTc >470 ms i ≤ 500 ms	Zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Rydapt do 50 mg raz na dobę przez pozostałą część cyklu. Wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce początkowej w następnym cyklu, jeśli odstęp QTc zmniejszy się do ≤ 470 ms na początku tego cyklu. W przeciwnym razie kontynuować podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce 50 mg raz na dobę.
	Odstęp QTc >500 ms	Wstrzymać lub przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt przez pozostałą część cyklu. Jeśli odstęp QTc zmniejszy się do ≤ 470 ms tuż przed rozpoczęciem kolejnego cyklu, wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce początkowej. Jeśli odstęp QTc nie zmniejszy się do czasu rozpoczęcia kolejnego cyklu, nie podawać produktu leczniczego Rydapt podczas tego cyklu. Podawanie produktu leczniczego Rydapt można wstrzymać na tyle cykli, ile to konieczne do czasu poprawy wartości QTc.
Tylko leczenie podtrzymujące	Neutropenia stopnia 4 (ANC $<0,5 \times 10^9/l$)	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt do czasu, gdy ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, następnie wznowić podawanie w dawce 50 mg dwa razy na dobę. Jeśli neutropenia (ANC $<1,0 \times 10^9/l$) utrzymuje się przez >2 tygodnie i istnieją podejrzenia, że ma ona związek z produktem leczniczym Rydapt, podawanie produktu leczniczego Rydapt należy zakończyć.
	Utrzymujące się działania toksyczne stopnia 1/2	Utrzymujące się działania toksyczne o 1. lub 2. stopniu nasilenia, które pacjenci uznają za niemożliwe do zaakceptowania mogą spowodować przerwanie leczenia nawet na 28 dni.
ANC (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>): bezwzględna liczba neutrofilów		

ASM, SM-AHN i MCL

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Rydapt to 100 mg doustnie dwa razy na dobę.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania działań toksycznych.

Modyfikacje dawkowania w ASM, SM-AHN i MCL

W Tabeli 2 przedstawiono modyfikacje dotyczące dawkowania produktu leczniczego Rydapt u pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL.

Tabela 2 Zalecenia dotyczące przerwania, zmniejszenia dawki i zakończenia podawania produktu leczniczego Rydapt u pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL

Kryteria	Dawkowanie produktu leczniczego Rydapt
ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l przypisywane produktowi leczniczemu Rydapt u pacjentów bez MCL lub ANC poniżej 0,5 x 10 ⁹ /l przypisywane produktowi leczniczemu Rydapt u pacjentów z wyjściową wartością ANC wynoszącą 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt do czasu, gdy ANC wyniesie ≥1,0 x 10 ⁹ /l, następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce 50 mg dwa razy na dobę i, jeśli leczenie będzie tolerowane, zwiększyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu leczniczego Rydapt należy zakończyć, jeśli mała liczba ANC utrzymuje się przez >21 dni i istnieją podejrzenia, że ma to związek z produktem leczniczym Rydapt.
Liczba płytek krwi mniejsza niż 50 x 10 ⁹ /l przypisywana produktowi leczniczemu Rydapt u pacjentów bez MCL lub liczba płytek krwi mniejsza niż 25 x 10 ⁹ /l przypisywana produktowi leczniczemu Rydapt u pacjentów z wyjściową liczbą płytek krwi wynoszącą 25-75 x 10 ⁹ /l	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt do czasu, gdy liczba płytek krwi wyniesie 50 x 10 ⁹ /l lub więcej, następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce 50 mg dwa razy na dobę i, jeśli leczenie będzie tolerowane, zwiększyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu leczniczego Rydapt należy zakończyć, jeśli mała liczba płytek krwi utrzymuje się przez >21 dni i istnieją podejrzenia, że ma to związek z produktem leczniczym Rydapt.
Stężenie hemoglobiny poniżej 8 g/dl przypisywane produktowi leczniczemu Rydapt u pacjentów bez MCL lub zagrażająca życiu niedokrwistość przypisywana produktowi leczniczemu Rydapt u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny wynoszącym 8-10 g/dl	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt do czasu, gdy stężenie hemoglobiny wyniesie 8 g/dl lub więcej, następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce 50 mg dwa razy na dobę i, jeśli leczenie będzie tolerowane, zwiększyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu leczniczego Rydapt należy zakończyć, jeśli małe stężenie hemoglobiny utrzymuje się przez >21 dni i istnieją podejrzenia, że ma to związek z produktem leczniczym Rydapt.
Nudności i (lub) wymioty stopnia 3/4 pomimo stosowania optymalnej terapii przeciwwymiotnej	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt na 3 dni (6 dawek), następnie wznowić podawanie w dawce 50 mg dwa razy na dobę i, jeśli leczenie będzie tolerowane, stopniowo zwiększać dawkę do 100 mg dwa razy na dobę.

Inne niehematologiczne działania toksyczne stopnia 3/4	Przerwać podawanie produktu leczniczego Rydapt do czasu, gdy nasilenie zdarzenia zmniejszy się do stopnia ≤ 2 , następnie wznowić podawanie produktu leczniczego Rydapt w dawce 50 mg dwa razy na dobę i, jeśli leczenie będzie tolerowane, zwiększyć dawkę do 100 mg dwa razy na dobę. Podawanie produktu leczniczego Rydapt należy zakończyć, jeśli działanie toksyczne nie zmniejszy się do stopnia ≤ 2 w ciągu 21 dni lub jeśli dojdzie do nawrotu ciężkiego działania toksycznego przy stosowaniu zmniejszonej dawki produktu leczniczego Rydapt.
ANC: bezwzględna liczba neutrofilów Stopień nasilenia wg CTCAE: stopień 1 = objawy łagodne; 2 = objawy umiarkowane; 3 = objawy ciężkie; 4 = objawy zagrażające życiu.	

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

W przypadku wystąpienia wymiotów nie należy przyjmować dodatkowej dawki produktu leczniczego Rydapt, ale przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Nie ma konieczności dostosowania schematu dawkowania u pacjentów w wieku powyżej 65 lat (patrz punkt 5.2). Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem midostauryny u pacjentów z AML w wieku 60-70 lat oraz brak jest doświadczenia ze stosowaniem u pacjentów z AML w wieku powyżej 70 lat. U pacjentów w wieku ≥ 60 lat produkt leczniczy Rydapt powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów kwalifikujących się do intensywnej chemioterapii indukcyjnej, o odpowiednim stanie sprawności i bez istotnych chorób współistniejących.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie kliniczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone i brak jest dostępnych danych od pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi (stopnia A lub B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). Nie ukończono żadnego badania z udziałem pacjentów z ciężkimi (stopnia C wg Child-Pugh C) zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Ostra białaczka promielocytowa

Produkt leczniczy Rydapt nie był badany u pacjentów z ostrą białaczką promielocytową i dlatego jego stosowanie nie jest zalecane w tej populacji pacjentów.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rydapt nie powinien być stosowany w skojarzeniu ze schematami intensywnej chemioterapii skojarzonej przeznaczonymi dla dzieci i młodzieży z AML, obejmującymi antracykliny, fludarabinę i cytarabinę z uwagi na ryzyko przedłużającej się normalizacji parametrów hematologicznych (na przykład przedłużającą się ciężką neutropenię i małopłytkowość) (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Rydapt jest przeznaczony do podawania doustnego.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Nie należy ich otwierać, rozgryzać ani żuć, co zapewni dostarczenie odpowiedniej dawki leku i pozwoli uniknąć nieprzyjemnego smaku zawartości kapsułki.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie silnych induktorów CYP3A4, np. ryfampicyny, ziela dziurawca (*Hypericum perforatum*), karbamazepiny, enzalutamidu, fenytoiny (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia i zakażenia

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Rydapt w monoterapii i w skojarzeniu z chemioterapią występowała neutropenia (patrz punkt 4.8). Ciężka neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) była na ogół odwracalna po wstrzymaniu podawania produktu leczniczego Rydapt aż do powrotu liczby neutrofilów do wartości początkowych i odstawieniu leku w badaniach z ASM, SM-AHN i MCL. Należy regularnie kontrolować liczbę białych krwinek, zwłaszcza na początku leczenia.

U pacjentów, u których wystąpi ciężka neutropenia o niewyjaśnionej etiologii, leczenie produktem leczniczym Rydapt należy przerwać do czasu, gdy ANC wyniesie $\geq 1,0 \times 10^9/l$, zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w Tabelach 1 i 2. Produkt leczniczy Rydapt należy odstawić u pacjentów, u których wystąpi nawracająca lub przedłużająca się ciężka neutropenia, podejrzewana o związek z produktem leczniczym Rydapt (patrz punkt 4.2).

Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Rydapt w monoterapii należy opanować wszelkie czynne, ciężkie zakażenia. Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia, w tym wszelkich zakażeń związanych ze stosowaniem aparatury medycznej, a w przypadku rozpoznania zakażenia, należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym w razie konieczności, odstawić produkt leczniczy Rydapt.

Zaburzenia czynności serca

Pacjenci z objawową zastoinową niewydolnością serca byli wykluczeni z badań klinicznych. W badaniach z ASM, SM-AHN i MCL występowały zaburzenia czynności serca, takie jak zastoinowa niewydolność serca (ang. *congestive heart failure* - CHF) (w tym przypadki śmiertelne) i przejściowe obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. *left ventricular ejection fraction* - LVEF). W randomizowanym badaniu z AML nie obserwowano różnic dotyczących CHF pomiędzy grupą otrzymującą Rydapt + chemioterapię a grupą otrzymującą placebo + chemioterapię. U pacjentów podlegających ryzyku Rydapt należy stosować z zachowaniem ostrożności, a pacjenci wymagają ścisłego monitorowania poprzez ocenę LVEF, jeśli wystąpią wskazania kliniczne (na początku leczenia i w czasie jego trwania).

U pacjentów leczonych midostauryną odnotowano zwiększoną częstość wydłużenia odstępu QTc (patrz punkt 4.8), jednak nie znaleziono mechanistycznego wyjaśnienia dla tej obserwacji. Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem wydłużenia QTc (np. spowodowanym jednoczesnym stosowaniem produktów leczniczych i (lub) zaburzeniami równowagi elektrolitowej). Należy rozważyć ocenę odstępu QT w badaniu EKG, jeśli Rydapt jest przyjmowany jednocześnie z produktami leczniczymi, które mogą wydłużać odstęp QT.

Toksyczność płucna

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Rydapt w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią występowała choroba śródmiąższowa płuc i zapalenie płuc, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Należy monitorować pacjentów pod kątem objawów płucnych wskazujących na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc oraz odstawić Rydapt u pacjentów z objawami płucnymi wskazującymi na chorobę śródmiąższową płuc lub zapalenie płuc bez etiologii zakaźnej, o nasileniu \geq stopnia 3 (wg NCI CTCAE).

Toksyczne działanie na zarodek i płód oraz karmienie piersią

Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu; należy doradzić kobietom w wieku rozrodczym wykonanie testu ciążowego w okresie 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rydapt oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji podczas leczenia produktem leczniczym Rydapt i przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo stosować barierową metodę antykoncepcyjną.

Z uwagi na możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych produktu leczniczego Rydapt u dzieci karmionych piersią, kobiety powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Rydapt i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia (patrz punkt 4.6).

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rydapt nie powinien być stosowany w skojarzeniu ze schematami intensywnej chemioterapii skojarzonej przeznaczonymi dla dzieci i młodzieży z AML, obejmującymi antracykliny, fludarabinę i cytarabinę z uwagi na ryzyko przedłużającej się normalizacji parametrów hematologicznych (na przykład przedłużającą się ciężką neutropenię i małopłytkowość) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność rozważając podanie midostauryny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i starannie ich monitorować w kierunku działań toksycznych (patrz punkt 5.2).

Ciężkie zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność rozważając podanie midostauryny pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek i należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem działań toksycznych (patrz punkt 5.2).

Interakcje

Wymaga się zachowania ostrożności, gdy midostauryna jest przepisywana jednocześnie z produktami leczniczymi będącymi silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak m. in. leki przeciwgrzybicze (np. ketokonazol), pewne leki antywirusowe (np. rytonawir), antybiotyki makrolidowe (np. klarytromycyna) i nefazodon, ponieważ mogą one zwiększać stężenie midostauryny w osoczu, zwłaszcza w przypadku (ponownego) rozpoczynania leczenia midostauryną (patrz punkt 4.5). Należy rozważyć zastosowanie alternatywnych produktów leczniczych nieposiadających silnego działania hamującego na CYP3A4. W sytuacji braku zadowalającej alternatywy terapeutycznej należy uważnie monitorować pacjentów pod kątem działań toksycznych związanych z midostauryną.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera hydroksystearynian makroglicerolu, który może powodować dyskomfort żołądkowy i biegunkę.

Ten produkt zawiera 666 mg alkoholu (etanolu) w każdej 200 mg dawce (maksymalnej dawce

dobowej), co jest równoważne 14 % obj. bezwodnego etanolu. Ilość alkoholu w 200 mg dawce tego produktu jest równoważna 16,9 ml piwa lub 7,0 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie nie będzie powodowała zauważalnych skutków. Alkohol może być szkodliwy u pacjentów z problemami związanymi z alkoholem, padaczką lub chorobami wątroby bądź podczas ciąży lub karmienia piersią.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Midostauryna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie głównie przez enzymy CYP3A4, które podlegają indukcji lub zahamowaniu przez wiele jednocześnie stosowanych produktów leczniczych.

Wpływ innych produktów leczniczych na Rydapt

Produkty lecznicze lub substancje, o których wiadomo, że wywierają wpływ na aktywność CYP3A4 mogą wpływać na stężenia midostauryny w osoczu, a w konsekwencji na bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność produktu leczniczego Rydapt.

Silne induktory CYP3A4

Stosowanie produktu leczniczego Rydapt jednocześnie z silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepiną, ryfampicyną, enzalutamidem, fenytoiną, zielem dziurawca [*Hypericum perforatum*]) (patrz punkt 4.3) jest przeciwwskazane. Silne induktory CYP3A4 zmniejszają ekspozycję na midostaurynę i jej aktywne metabolity (CGP52421 i CGP62221). W badaniu z udziałem zdrowych uczestników jednoczesne podawanie silnego induktora CYP3A4, ryfampicyny (w dawce 600 mg na dobę) do osiągnięcia stanu stacjonarnego wraz z pojedynczą dawką 50 mg midostauryny spowodowało zmniejszenie C_{max} midostauryny przeciętnie o 73% i AUC_{inf} przeciętnie o 96%. Podobny schemat zmian obserwowano w przypadku CGP62221. Średnia wielkość AUC_{last} CGP52421 zmniejszyła się o 60%.

Silne inhibitory CYP3A4

Silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększać stężenie midostauryny we krwi. W badaniu z udziałem 36 osób zdrowych jednoczesne podawanie silnego inhibitora CYP3A4, ketokonazolu, do osiągnięcia stanu stacjonarnego wraz z pojedynczą dawką 50 mg midostauryny doprowadziło do istotnego wzrostu ekspozycji na midostaurynę (1,8-krotny wzrost C_{max} i 10-krotny wzrost AUC_{inf}) oraz 3,5-krotnego wzrostu AUC_{inf} CGP62221, natomiast C_{max} czynnych metabolitów (CGP62221 i CGP52421) zmniejszyły się o połowę (patrz punkt 5.2). Po osiągnięciu stanu stacjonarnego midostauryny (50 mg dwa razy na dobę przez 21 dni) podawanej wraz z silnym inhibitorem CYP3A4, itrakonazolem w stanie stacjonarnym, w podgrupie pacjentów (n=7) ekspozycja na midostaurynę w stanie stacjonarnym (C_{min}) wzrosła 2,09-krotnie. C_{min} CGP52421 wzrosło 1,3-krotnie, natomiast nie obserwowano istotnego wpływu na ekspozycję na CGP62221 (patrz punkt 4.4).

Wpływ produktu leczniczego Rydapt na inne produkty lecznicze

Midostauryna nie jest inhibitorem CYP3A4 *in vivo*. Farmakokinetyka midazolamu (próbka wrażliwych CYP3A4) nie uległa zmianie po trzydniowym podawaniu midostauryny zdrowym osobom.

Według danych *in vitro* midostauryna i (lub) jej metabolity mogą hamować enzymy CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4/5.

Według danych z badań *in vitro* midostauryna i (lub) jej metabolity mają potencjał, by indukować enzymy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5. Midostauryna hamowała OATP1B1, BCRP i glikoproteinę P (P-gp) w warunkach *in vitro* (patrz punkt 5.2). Połączenie danych dotyczących autoindukcji midostauryny po wielokrotnym podaniu w warunkach *in vivo* oraz wzrost stężenia 4 β -OH cholesterolu w osoczu sugeruje, że midostauryna może być co najmniej umiarkowanym induktorem CYP3A4 w warunkach *in vivo*.

W warunkach *in vivo* nie przeprowadzono badań nad indukowaniem i hamowaniem enzymów i transporterów przez midostaurynę i jej aktywne metabolity. Produkty lecznicze o wąskim zakresie

terapeutycznym będące substratami CYP1A2 (np. tyzanidyna), CYP2D6 (np. kodeina), CYP2C8 (np. paklitaksel), CYP2C9 (np. warfaryna), CYP2C19 (np. omeprazol), CYP2E1 (np. chlorzoksazon), CYP3A4/5 (np. takrolimus), CYP2B6 (np. efawirenz), P-gp (np. paklitaksel), BCRP (np. atorwastatyna) lub OATP1B1 (np. digoksyna) powinny być stosowane z zachowaniem ostrożności podczas jednoczesnego podawania z midostauryną i mogą wymagać dostosowania dawki dla utrzymania optymalnej ekspozycji (patrz punkt 5.2).

Obecnie nie wiadomo, czy midostauryna może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo używać barierowych metod antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.6).

Interakcje z pokarmem

U osób zdrowych wchłanianie midostauryny (AUC) zwiększyło się przeciętnie o 22%, gdy produkt leczniczy Rydapt był podawany jednocześnie ze standardowym posiłkiem oraz przeciętnie o 59%, gdy był on podawany z posiłkiem bogatotłuszczowym. Maksymalne stężenie midostauryny (C_{max}) zmniejszyło się o 20% pod wpływem standardowego posiłku oraz o 27% pod wpływem posiłku bogatotłuszczowego w porównaniu ze stanem na czczo (patrz punkt 5.2).

Zaleca się podawanie produktu leczniczego Rydapt z pokarmem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że badania na zwierzętach wykazują szkodliwy wpływ midostauryny na rozwijający się płód. Aktywnym seksualnie kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić wykonanie testu ciąży w ciągu 7 dni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Rydapt oraz stosowanie skutecznej antykoncepcji (metod ze wskaźnikiem ciąży wynoszącym mniej niż 1%) podczas przyjmowania produktu leczniczego Rydapt i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Rydapt. Obecnie nie wiadomo, czy midostauryna może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych i dlatego kobiety stosujące antykoncepcję hormonalną powinny dodatkowo używać barierowych metod antykoncepcyjnych.

Ciąża

Midostauryna może powodować uszkodzenie płodu, gdy jest podawana kobietom w ciąży. Brak jest odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań z udziałem kobiet ciężarnych. Badania wpływu na reprodukcję prowadzone na szczurach i królikach wykazały, że midostauryna wywoływała działanie toksyczne na płód (patrz punkt 5.3). Produkt leczniczy Rydapt nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży lub u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Należy poinformować kobiety w ciąży o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy midostauryna lub jej czynne metabolity przenikają do mleka kobiecego. Dostępne dane pochodzące z badań na zwierzętach wykazały, że midostauryna i jej czynne metabolity przenikają do mleka karmiących szczurów. Karmienie piersią należy przerwać podczas leczenia produktem leczniczym Rydapt i przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Rydapt na płodność ludzi. Badania na zwierzętach, którym podawano midostaurynę wykazały zaburzenia płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Rydapt wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Rydapt zgłaszano występowanie zawrotów głowy i układowych zawrotów głowy, co należy wziąć pod uwagę oceniając zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

AML

Ocena bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rydapt (podawanego w dawce 50 mg dwa razy na dobę) u pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją FLT3 opiera się na wynikach randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania III fazy kontrolowanego placebo z udziałem 717 pacjentów. Ogólna mediana czasu trwania ekspozycji wyniosła 42 dni (zakres od 2 do 576 dni) u pacjentów z grupy otrzymującej Rydapt w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu z 34 dniami (zakres od 1 do 465 dni) u pacjentów z grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu ze standardową chemioterapią. Mediana czasu trwania ekspozycji na lek w fazie leczenia podtrzymującego wyniosła 11 miesięcy w obu grupach badania (16 do 520 dni u pacjentów otrzymujących Rydapt oraz 22 do 381 dni u pacjentów z grupy placebo) u 205 pacjentów (120 z grupy otrzymującej Rydapt i 85 z grupy otrzymującej placebo), którzy weszli do fazy leczenia podtrzymującego.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ang. *adverse drug reaction* - ADR) w grupie otrzymującej Rydapt były: gorączka neutropeniczna (83,4%), nudności (83,4%), złuszczone zapalenie skóry (61,6%), wymioty (60,7%), ból głowy (45,9%), wybroczyny (35,8%) i gorączka (34,5%). Najczęstszymi ADR stopnia 3/4 były gorączką neutropeniczną (83,5%), limfopenia (20,0%), zakażenia związane z zastosowaniem aparatury medycznej (15,7%), złuszczone zapalenie skóry (13,6%), hiperglikemia (7,0%) i nudności (5,8%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych było zmniejszenie stężenia hemoglobiny (97,3%), zmniejszenie ANC (86,7%), zwiększenie aktywności ALAT (84,2%), zwiększenie aktywności AspAT (73,9%) i hipokaliemia (61,7%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych w 3/4 stopniu nasilenia było zmniejszenie ANC (85,8%), zmniejszenie stężenia hemoglobiny (78,5%), zwiększenie aktywności ALAT (19,4%) i hipokaliemia (13,9%).

Poważne ADR wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych produktem leczniczym Rydapt, jak u pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym poważnym ADR w obu grupach była gorączka neutropeniczna (16%).

Zakończenie leczenia z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego miało miejsce u 3,1% pacjentów z grupy otrzymującej Rydapt w porównaniu z 1,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. Najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia 3/4 prowadzącym do zakończenia leczenia w grupie otrzymującej Rydapt było złuszczone zapalenie skóry (1,2%).

Profil bezpieczeństwa w fazie leczenia podtrzymującego

W Tabeli 3 przedstawiono częstość występowania ADR w całym okresie badania, jednak po dokonaniu odrębnej oceny dla fazy leczenia podtrzymującego (monoterapia produktem leczniczym Rydapt lub placebo) stwierdzono różnicę dotyczącą rodzaju i nasilenia ADR. Całkowita częstość występowania ADR w fazie leczenia podtrzymującego była na ogół mniejsza niż w fazie leczenia indukcyjnego i konsolidacyjnego. Częstość występowania działań niepożądanych była jednak większa w grupie otrzymującej Rydapt niż w grupie placebo w fazie leczenia podtrzymującego. Do ADR występujących częściej w grupie midostauryny w porównaniu z grupą placebo w fazie leczenia podtrzymującego należały: nudności (46,4% w porównaniu z 17,9%), hiperglikemia (20,2% w porównaniu z 12,5%), wymioty (19% w porównaniu z 5,4%) i wydłużenie odstępu QT (11,9% w porównaniu z 5,4%).

Większość zgłaszanych nieprawidłowości hematologicznych występowało w fazie indukcji i konsolidacji, gdy pacjenci otrzymywali Rydapt lub placebo w skojarzeniu z chemioterapią. Najczęstszymi zaburzeniami hematologicznymi stopnia 3/4 zgłaszanymi u pacjentów w fazie leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Rydapt było zmniejszenie ANC (20,8% w por. z 18,8%) i leukopenia (7,5% w por. z 5,9%).

ADR zgłaszane w fazie leczenia podtrzymującego były przyczyną przerwania leczenia u 1,2% pacjentów w grupie otrzymującej Rydapt i u żadnego pacjenta z grupy placebo.

ASM, SM-AHN i MCL

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rydapt (100 mg dwa razy na dobę) podawanego w monoterapii pacjentom z ASM, SM-AHN i MCL było oceniane u 142 pacjentów w dwóch otwartych, wieloośrodkowych badaniach z jedną grupą leczenia. Mediana czasu trwania ekspozycji na produkt leczniczy Rydapt wyniosła 11,4 miesiąca (zakres: 0 do 81 miesięcy).

Najczęstszymi ADR były nudności (82%), wymioty (68%), biegunka (51%), obrzęki obwodowe (35%) i uczucie zmęczenia (31%). Najczęstszymi ADR stopnia 3/4 były uczucie zmęczenia (8,5%), posocznica (7,7%), zapalenie płuc (7%), gorączka neutropeniczna (7%) i biegunka (6,3%). Najczęstszymi niehematologicznymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych były: hiperglikemia (93,7%), wzrost stężenia bilirubiny całkowitej (40,1%), wzrost aktywności lipazy (39,4%), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) (33,8%) i wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT) (33,1%), natomiast do najczęstszych hematologicznych odchyień w wynikach badań laboratoryjnych należało zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (73,2%) i zmniejszenie ANC (58,5%). Najczęstszymi odchyleniami w wynikach badań laboratoryjnych stopnia 3/4 było zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów (45,8%), zmniejszenie ANC (26,8%), hiperglikemia (19%) i wzrost aktywności lipazy (17,6%).

Modyfikacje dawkowania (przerwanie podawania leku lub dostosowanie dawki) z powodu ADR miały miejsce u 31% pacjentów. Najczęstszymi ADR powodującymi konieczność modyfikacji dawki (częstość występowania $\geq 5\%$) były nudności i wymioty.

ADR, które doprowadziły do zakończenia leczenia wystąpiły u 9,2% pacjentów. Najczęstszymi (częstość występowania $\geq 1\%$) były: gorączka neutropeniczna, nudności, wymioty i wysięk opłucnowy.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

ADR wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W każdej klasie układów i narządów ADR zostały przedstawione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych według następującej konwencji (CIOMS III): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

AML

Tabela 3 przedstawia kategorie częstości występowania ADR zgłaszanych w badaniu III fazy u pacjentów z noworozpoznaną AML z mutacją FLT3 i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Tabela 3 Działania niepożądane obserwowane w AML

Działanie niepożądane	Wszystkie stopnie nasilenia	Stopień 3/4	Kategoria częstości
	Rydapt + chemioterapia n=229 ¹ %	Rydapt + chemioterapia n=345 ¹ %	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie związane z zastosowaniem aparatury medycznej	24	15,7	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	5,2	0,6	Często
Posocznica neutropeniczna	0,9	3,5	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Gorączka neutropeniczna	83,4	83,5	Bardzo często
Wybroczyny	35,8	1,2	Bardzo często
Limfopenia	16,6	20	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	15,7	0,6	Bardzo często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Hiperurykemia	8,3	0,6	Często
Zaburzenia psychiczne			
Bezsensowność	12,2	0	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	45,9	2,6	Bardzo często
Omdlenie	5,2	4,6	Często
Drżenie	3,9	0	Często
Zaburzenia oka			
Obrzęk powiek	3,1	0	Często
Zaburzenia serca			
Hipotensja	14,4	5,5	Bardzo często
Częstoskurcz zatokowy	9,6	1,2	Często
Nadciśnienie	7,9	2,3	Często
Wysiłek osierdziowy	3,5	0,6	Często
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia			
Krwawienie z nosa	27,5	2,6	Bardzo często
Ból krtani	11,8	0,6	Bardzo często
Choroba śródmiąższowa płuc/Zapalenie płuc ²	11,4	4,9	Bardzo często
Duszność	10,9	5,5	Bardzo często
Wysiłek opłucnowy	5,7	0,9	Często
Zapalenie nosogardła	8,7	0	Często
Zespół ostrej niewydolności oddechowej	2,2	2,3	Często

Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	83,4	5,8	Bardzo często
Wymioty	60,7	2,9	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej	21,8	3,5	Bardzo często
Ból w górnej części brzucha	16,6	0	Bardzo często
Guzki krwawnicze	15,3	1,4	Bardzo często
Dyskomfort w obrębie odbytnicy i odbytu	7	0,9	Często
Dyskomfort w jamie brzusznej	3,5	0	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Złuszczające zapalenie skóry	61,6	13,6	Bardzo często
Nadmierne pocenie się	14,4	0	Bardzo często
Suchość skóry	7	0	Często
Zapalenie rogówki	6,6	0,3	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	21,8	1,4	Bardzo często
Ból stawów	14	0,3	Bardzo często
Ból kości	9,6	1,4	Często
Ból kończyny	9,6	1,4	Często
Ból szyi	7,9	0,6	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Gorączka	34,5	3,2	Bardzo często
Zakrzepica związana z obecnością cewnika	3,5	2	Często
Badania diagnostyczne			
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny*	97,3	78,5	Bardzo często
Zmniejszenie ANC*	86,7	85,8	Bardzo często
Zwiększenie aktywności AlAT*	84,2	19,4	Bardzo często
Zwiększenie aktywności AspAT*	73,9	6,4	Bardzo często
Hipokaliemia*	61,7	13,9	Bardzo często
Hiperglikemia	20,1	7	Bardzo często
Hipernatremia*	20	1,2	Bardzo często
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie ³	19,7	5,8	Bardzo często
Wydłużenie czasu kaolinowo-kefalinowego	12,7	2,6	Bardzo często
Hiperkalcemia*	6,7	0,6	Często
Zwiększenie masy ciała	6,6	0,6	Często
<p>¹W przypadku ośrodków badawczych zlokalizowanych w Ameryce Północnej zebrano dane o wszystkich stopniach nasilenia 13 pre-definiowanych zdarzeń niepożądanych. W przypadku wszystkich innych zdarzeń niepożądanych zbierano dane tylko o zdarzeniach niepożądanych stopnia 3. i 4. Dlatego zdarzenia niepożądane we wszystkich stopniach nasilenia zostały podsumowane tylko dla pacjentów z ośrodków badawczych zlokalizowanych poza Ameryką Północną, natomiast zdarzenia niepożądane w 3. i 4. stopniu nasilenia zostały podsumowane dla pacjentów ze wszystkich ośrodków badawczych.</p> <p>²To ADR zostało uwzględnione po stwierdzeniu jego występowania w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Chorobę śródmiąższową płuc odnotowano w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego Rydapt do obrotu na podstawie zgłoszeń spontanicznych i przypadków opisanych w piśmiennictwie. Nie zgłoszono żadnych przypadków śródmiąższowej choroby płuc w badaniu III fazy.</p> <p>³To ADR zostało uwzględnione po stwierdzeniu jego występowania w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.</p> <p>* Częstość podana w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych.</p>			

ASM, SM-AHN i MCL

Tabela 4 przedstawia kategorie częstości występowania ADR w oparciu o zbiorcze dane pochodzące z dwóch badań z ASM, SM-AHN i MCL.

Tabela 4 Działania niepożądane obserwowane w ASM, SM-AHN i MCL

Działanie niepożądane	Rydapt (100 mg dwa razy na dobę) n=142		Kategoria częstości
	Wszystkie stopnie nasilenia %	Stopnie 3/4 %	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie układu moczowego	13	2,8	Bardzo często
Zakażenie górnych dróg oddechowych	11	1,4	Bardzo często
Zapalenie płuc	8,5	7,0	Często
Posocznica	7,7	7,7	Często
Zapalenie oskrzeli	5,6	0	Często
Opryszczka jamy ustnej	4,9	0	Często
Zapalenie pęcherza moczowego	4,2	0	Często
Zapalenie zatok	4,2	0,7	Często
Róża	3,5	1,4	Często
Półpasiec	3,5	0,7	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Gorączka neutropeniczna	7,7	7,0	Często
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	2,1	0	Często
Wstrząs anafilaktyczny	0,7	0,7	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	26	1,4	Bardzo często
Zawroty głowy	13	0	Bardzo często
Zaburzenia uwagi	7	0	Często
Drżenie	6,3	0	Często
Zaburzenia ucha i błędnika			
Układowe zawroty głowy	4,9	0	Często
Zaburzenia naczyniowe			
Hipotensja	9,2	2,1	Często
Krwiak	6,3	0,7	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Duszność	18	5,6	Bardzo często
Kaszel	16	0,7	Bardzo często
Wysięk opłucnowy	13	4,2	Bardzo często
Krwawienie z nosa	12	2,8	Bardzo często
Ból części ustnej gardła	4,2	0	Często
Choroba śródmiąższowa płuc/Zapalenie płuc ¹	2,1	0	Często
Zaburzenia żołądka i jelit			
Nudności	82	5,6	Bardzo często
Wymioty	68	5,6	Bardzo często
Biegunka	51	6,3	Bardzo często
Zaparcie	29	0,7	Bardzo często
Niestrawność	5,6	0	Często
Krwotok żołądkowo-jelitowy	4,2	3,5	Często

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęk obwodowy	35	3,5	Bardzo często
Uczucie zmęczenia	31	8,5	Bardzo często
Gorączka	27	4,2	Bardzo często
Oslabienie	4,9	0,7	Często
Dreszcze	4,9	0	Często
Obrzęk	4,2	0,7	Często
Badania diagnostyczne			
Hiperglikemia (nie na czczo)*	93,7	19,0	Bardzo często
Zmniejszenie bezwzględnej liczby limfocytów*	73,2	45,8	Bardzo często
Zmniejszenie ANC*	58,5	26,8	Bardzo często
Zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej*	40,1	4,9	Bardzo często
Zwiększenie aktywności lipazy*	39,4	17,6	Bardzo często
Zwiększenie aktywności AspAT*	33,8	2,8	Bardzo często
Zwiększenie aktywności AlAT*	33,1	3,5	Bardzo często
Zwiększenie aktywności amylazy*	20,4	7,0	Bardzo często
Wydłużenie odstępu QT w elektrokardiogramie ¹	10,6	0,7	Bardzo często
Zwiększenie masy ciała	5,6	2,8	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Stłuczenia	6,3	0	Często
Upadki	4,2	0,7	Często
* Częstość podana w oparciu o wyniki badań laboratoryjnych			
¹ Te ADR zostały uwzględnione po stwierdzeniu ich występowania w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu			

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

U pacjentów z AML, ASM, SM-AHN i MCL obserwowano nudności, wymioty i biegunkę. U pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL zdarzenia te prowadziły do dostosowania dawki lub przerwania leczenia u 26% oraz do zakończenia leczenia u 4,2% pacjentów. Większość z tych zdarzeń wystąpiła w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia i reagowała na wspomagające produkty lecznicze o profilaktycznym działaniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Opisywane doświadczenia z przedawkowaniem leku u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczych dawek w wysokości do 600 mg tolerancja ostra była akceptowalna. Obserwowano takie działania niepożądane jak biegunka, ból brzucha i wymioty.

Brak jest znanego swoistego antidotum dla midostauryny. W przypadku przedawkowania konieczne jest ściśle monitorowanie pacjenta pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów działań niepożądanych, a w razie potrzeby wdrożenie odpowiedniego leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE39

Mechanizm działania

Midostauryna hamuje liczne receptory o aktywności kinaz tyrozynowych, w tym FLT3 i kinazę KIT. Midostauryna hamuje szlak sygnałowy receptora FLT3 i indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz apoptozę w komórkach białaczkowych z ekspresją zmutowanych receptorów FLT3 ITD lub TKD lub z nadmierną ekspresją receptorów typu dzikiego FLT3. Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna hamuje receptory KIT z mutacją D816V przy ekspozycji uzyskanej u pacjentów (średnia uzyskana ekspozycja jest większa niż IC_{50}). Dane *in vitro* wskazują, że receptory KIT typu dzikiego są w dużo mniejszym stopniu hamowane w tych stężeniach (średnia uzyskana ekspozycja mniejsza niż IC_{50}). Midostauryna zakłóca przekazywanie sygnałów hamując receptor KIT z mutacją D816V, blokuje namnażanie się i przeżycie mastocytów oraz uwalnianie histaminy.

Ponadto, midostauryna hamuje kilka innych receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, takich jak PDGFR (receptor płytkopochodnego czynnika wzrostu) lub VEGFR2 (receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 2), a także członków rodziny PKC (kinazy białkowej C) należących do kinaz serynowo-treoninowych. Midostauryna wiąże się z domeną katalityczną tych kinaz i hamuje sygnały mitogenne odpowiednich czynników wzrostu w komórkach, powodując zatrzymanie wzrostu.

Midostauryna w skojarzeniu z chemioterapeutykami (cytarabiną, dokсорubicyną, idarubicyną i daunorubicyną) powodowała synergistyczne zahamowanie wzrostu linii komórkowych AML z ekspresją FLT3-ITD.

Działanie farmakodynamiczne

W modelach mysich oraz u ludzi zidentyfikowano dwa główne metabolity midostauryny, tj. CGP62221 i CGP52421. W badaniach proliferacji z użyciem komórek z ekspresją FLT3-ITD, CGP62221 wykazywał podobną siłę działania, co związek macierzysty, natomiast siła działania CGP52421 była około 10-krotnie mniejsza.

Elektrofizjologia serca

Specjalne badanie poświęcone analizie QT u 192 zdrowych uczestników, którym podawano dawkę 75 mg dwa razy na dobę nie ujawniło klinicznie istotnego wydłużenia QT pod wpływem midostauryny i CGP62221, jednak czas trwania badania był niewystarczający, aby oszacować wpływ długodziałającego metabolitu CGP52421 na wydłużenie QTc. Dlatego zmiana w QTcF względem stanu wyjściowego w zależności od stężenia midostauryny i obu jej metabolitów była dalej analizowana w badaniu II fazy z udziałem 116 pacjentów z ASM, SM-AHN lub MCL. Przy medianie maksymalnej wartości stężeń C_{min} osiągniętych po zastosowaniu dawki 100 mg dwa razy na dobę, ani midostauryna, ani CGP62221 lub CGP52421 nie wykazywały skłonności do powodowania klinicznie istotnego wydłużenia QTcF, ponieważ górne granice przewidywanej zmiany w tych stężeniach wyniosły mniej niż 10 msec (odpowiednio 5,8; 2,4 i 4,0 msec). W populacji z ASM, SM-AHN i MCL u 25,4% pacjentów odnotowano przynajmniej jeden zapis EKG z QTcF powyżej 450 ms, a u 4,7% pacjentów przynajmniej jeden zapis EKG z QTcF powyżej 480 ms.

Skuteczność kliniczna

AML

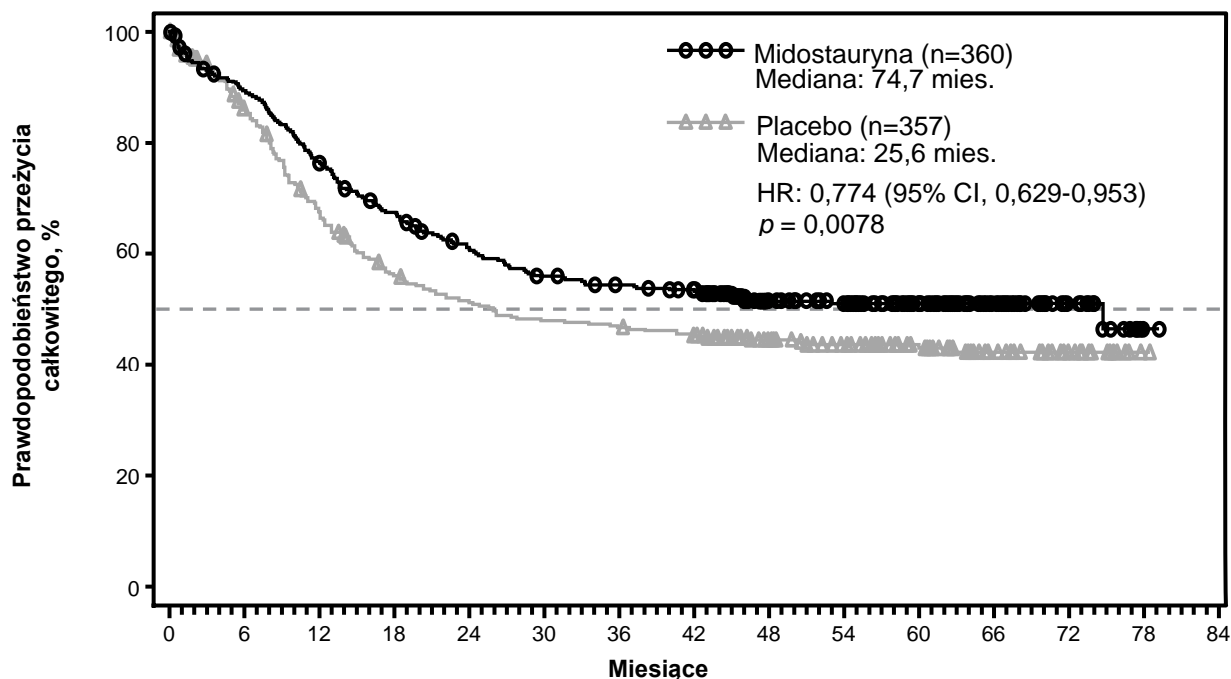
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania midostauryny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu ze standardową chemioterapią oraz jako monoterapia w leczeniu podtrzymującym badano u 717 pacjentów (w wieku od 18 do 60 lat) w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy. Pacjenci z noworozpoznaną AML z mutacją FLT3 określona na podstawie testu w badaniu klinicznym zostali losowo przydzieleni (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej midostaurynę w dawce 50 mg dwa razy na dobę (n=360) lub placebo (n=357) w schemacie sekwencyjnym w skojarzeniu ze standardową terapią indukcyjną daunorubicyną (60 mg/m² pc. na dobę w dniach 1-3) / cytarabiną (200 mg/m² pc. na dobę w dniach 1-7) i terapią konsolidacyjną dużymi dawkami cytarabiny (3 g/m² pc. co 12 godzin w dniach 1, 3, 5), po których następowało ciągłe leczenie midostauryną lub placebo w zależności od pierwotnego przydziału do grup, trwające maksymalnie przez 12 dodatkowych cykli (28 dni/cykl). Chociaż do badania włączono pacjentów z różnymi zaburzeniami cytogenetycznymi związanymi z AML, pacjenci z ostrą białaczką promielocytową (M3) lub zależną od terapii AML byli wyłączeni z badania. Dokonano stratyfikacji pacjentów w zależności od obecności mutacji FLT3: TKD, ITD ze stosunkiem alleli <0,7 oraz ITD ze stosunkiem alleli ≥0,7.

Obie grupy leczenia były na ogół zrównoważone pod względem wyjściowych danych demograficznych i charakterystyki choroby. Mediana wieku pacjentów wyniosła 47 lat (zakres: 18 do 60 lat), u większości pacjentów stan sprawności wg ECOG wyniósł 0 lub 1 (88,3%) i u większości pacjentów AML występowała *de novo* (95%). Spośród pacjentów, dla których podano informację o rasie, 88,1% było rasy białej. U większości pacjentów (77,4%) występowały mutacje FLT3-ITD, większość z nich (47,6%) z niskim stosunkiem alleli (<0,7), a u 22,6% pacjentów występowały mutacje FLT3-TKD. W grupie midostauryny czterdzieści osiem procent stanowili mężczyźni, a w grupie placebo mężczyzn było 41%.

Pacjenci, u których następnie dokonano przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (SCT) przerwali przyjmowanie leków badanych przed rozpoczęciem kondycjonującego schematu leczenia poprzedzającego SCT. Całkowity wskaźnik SCT wyniósł 59,4% (214/360) pacjentów w grupie otrzymującej midostaurynę w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu z 55,2% (197/357) w grupie placebo w skojarzeniu ze standardową chemioterapią. Wszyscy pacjenci byli objęci obserwacją pod kątem przeżycia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było przeżycie całkowite (OS), mierzone od daty randomizacji do zgonu z dowolnej przyczyny. Pierwotną analizę przeprowadzono po okresie obserwacji trwającym minimum około 3,5 roku od randomizacji ostatniego pacjenta. Badanie wykazało statystycznie znamienne poprawę OS przy 23% redukcji ryzyka zgonu w grupie otrzymującej midostaurynę w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (patrz Tabela 6 i Rycina 1).

Rycina 1 Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego, bez uwzględnienia SCT



Pacjenci z ryzykiem

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

Najważniejszym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od zdarzeń (ang. *event-free survival* - EFS; EFS definiuje się jako brak uzyskania remisji całkowitej (CR) w ciągu 60 dni od rozpoczęcia terapii według protokołu, lub nawrót, lub zgon z dowolnej przyczyny). EFS wykazywał statystycznie znaczącą poprawę w grupie otrzymującej midostaurynę w skojarzeniu ze standardową chemioterapią w porównaniu z placebo w skojarzeniu ze standardową chemioterapią (HR: 0,78 [95% CI, 0,66 do 0,93] p = 0,0024), a mediana EFS wyniosła odpowiednio 8,2 miesiąca i 3,0 miesiąca; patrz Tabela 5.

Tabela 5 Skuteczność midostauryny w AML

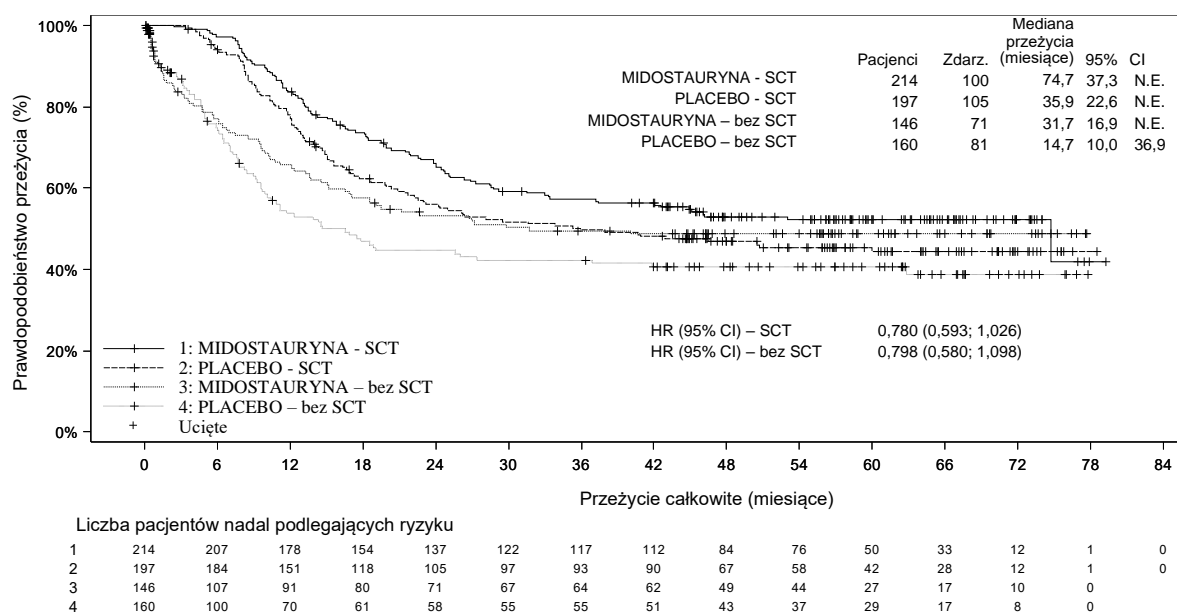
Parametr skuteczności	Midostauryna n=360	Placebo n=357	HR* (95% CI)	P-value [‡]
Przeżycie całkowite (OS)¹				
Mediana OS w miesiącach(95% CI)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Estymatory Kaplana-Meiera po 5 latach (95% CI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS)²				
Mediana EFS w miesiącach, z uwzględnieniem CR w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia (95% CI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Mediana EFS w miesiącach, z uwzględnieniem CR w dowolnym momencie podczas indukcji (95% CI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Przeżycie wolne od choroby (DFS)				
Mediana DFS w miesiącach (95% CI)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Remisja całkowita (CR)				
w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
w dowolnym momencie podczas indukcji (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Skumulowana częstość występowania nawrotów (CIR)				
Mediana (95% CI)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023
¹ pierwszorzędowy punkt końcowy; ² najważniejszy drugorzędowy punkt końcowy; NE: Brak obliczeń *Współczynnik ryzyka (HR) wyliczony za pomocą modelu regresji Coxa ze stratyfikacją uwzględniającą mutację FLT3 w chwili randomizacji. [‡] 1-stronna wartość p obliczona przy użyciu logarytmicznego testu rang ze stratyfikacją uwzględniającą mutację FLT3 w chwili randomizacji. [§] Nieistotne				

Obserwowano tendencję na korzyść midostauryny w odniesieniu do wskaźnika CR do dnia 60. w ramieniu otrzymującym midostaurynę (58,9% w por. z 53,5%; p = 0,073), którą nadal stwierdzano po uwzględnieniu wszystkich CR podczas indukcji (65,0% w por. z 58,0%; p = 0,027). Ponadto, u pacjentów, którzy uzyskali całkowitą remisję podczas indukcji, skumulowana częstość występowania nawrotów po 12 miesiącach wyniosła 26% w grupie midostauryny w porównaniu z 41% w grupie placebo.

W analizach wrażliwości przeprowadzonych zarówno dla OS, jak i EFS po „ucięciu” danych w chwili SCT również stwierdzono korzyść kliniczną midostauryny w skojarzeniu ze standardową chemioterapią względem placebo.

Wyniki otrzymane dla OS z uwzględnieniem SCT przedstawiono na Rycinie 2. Dla EFS uwzględniając całkowite remisje w ciągu 60 dni od rozpoczęcia leczenia HR wyniósł 0,602 (95% CI: 0,372; 0,974) u pacjentów z SCT i 0,827 (95% CI: 0,689; 0,993) u pacjentów bez SCT, na korzyść midostauryny.

Rycina 2 Krzywa Kaplana Meiera dotycząca przeżycia całkowitego w zależności od SCT w AML



W analizie podgrup nie obserwowano widocznej korzyści dla OS u kobiet, jednak u kobiet obserwowano korzyści z leczenia w odniesieniu do wszystkich drugorzędowych punktów końcowych oceny skuteczności (patrz Tabela 6).

Tabela 6 Przegląd OS, EFS, CR, DFS i CIR w zależności od płci w AML

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

*Iloraz szans obliczony jako (Brak remisji całkowitej w grupie leczenia/Remisja całkowita w grupie leczenia) / (Brak remisji całkowitej w grupie placebo/remisja całkowita w grupie placebo)
HR= współczynnik ryzyka; OR=iloraz szans

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w wieku $\geq 60-70$ lat oceniano w części badania II fazy inicjowanego przez badaczy, z jedną grupą badaną, w którym midostaurynę stosowano w skojarzeniu z intensywną terapią indukcyjną, konsolidacją obejmującą allogeniczny SCT i monoterapią podtrzymującą u pacjentów z AML z mutacją FLT3-ITD. Na podstawie przeprowadzonej analizy końcowej odsetek EFS po 2 latach (pierwszorzędowy punkt końcowy) wyniósł 34% (95% CI: 27; 44), a mediana OS wyniosła 22,7 miesiąca u pacjentów w wieku powyżej 60 lat (128 ze 440 pacjentów).

ASM, SM-AHN i MCL

Skuteczność midostauryny u pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL, określanymi wspólnym terminem zaawansowanej mastocytozy układowej (SM), była oceniana w dwóch otwartych wielośrodkowych badaniach z jedną grupą leczenia (łącznie 142 pacjentów).

Badanie główne było wielośrodkowym badaniem II fazy z jedną grupą leczenia, z udziałem 116 pacjentów z zaawansowaną SM (Badanie CPKC412D2201). Midostaurynę podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę do czasu wystąpienia progresji choroby lub nietolerowanych działań toksycznych. Spośród 116 pacjentów włączonych do badania, 89 uznano za osoby spełniające kryteria oceny odpowiedzi i stanowili oni populację do pierwotnej analizy skuteczności. W tej grupie 73 pacjentów miało rozpoznanie ASM (57 z AHN), a 16 pacjentów cierpiało na MCL (6 z AHN). Mediana wieku w populacji poddanej pierwotnej analizie skuteczności wyniosła 64 lata, przy czym około połowa pacjentów była w wieku ≥ 65 lat. Około jedna trzecia (36%) pacjentów otrzymywała wcześniej leki przeciwnowotworowe z powodu ASM, SM-AHN lub MCL. Na początku badania w populacji do pierwotnej analizy skuteczności, u 65% pacjentów stwierdzono ≥ 1 mierzalny objaw z grupy C (trombocytopenię, hypoalbuminemię, niedokrwistość, duże stężenie bilirubiny całkowitej, niedokrwistość transfuzjozależną, utratę masy ciała, neutropenię, dużą aktywność ALT lub dużą aktywność AST). Mutację KIT D816V wykryto u 82% pacjentów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był całkowity wskaźnik odpowiedzi (ang. *overall response rate* - ORR). Wskaźniki odpowiedzi oceniano na podstawie zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona, a oceny dokonywał komitet nadzorujący badanie. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały czas trwania odpowiedzi, czas do wystąpienia odpowiedzi i przeżycie całkowite. Odpowiedzi na midostaurynę przedstawiono w Tabeli 7. Działanie leku obserwowano niezależnie od liczby wcześniejszych terapii i obecności lub braku AHN. Potwierdzone odpowiedzi obserwowano zarówno u pacjentów z mutacją KIT D816V (ORR=63%), jak i KIT D816V typu dzikiego lub nieznanym statusem mutacji (ORR=43,8%). Jakkolwiek, mediana przeżycia u pacjentów z mutacją KIT D816V była dłuższa i wyniosła 33,9 miesiąca (95% CI: 20,7; 42), niż u pacjentów z mutacją KIT D816V typu dzikiego i nieznanym statusem mutacji mediana przeżycia wyniosła 10 miesięcy (95% CI: 6,9; 17,4). U 46% pacjentów odnotowano zmniejszenie naciekania szpiku kostnego przekraczające 50%, a u 58% pacjentów wystąpiło zmniejszenie aktywności tryptazy w surowicy przekraczające 50%. Objętość śledziony zmniejszyła się o $\geq 10\%$ u 68,9% pacjentów, u których dokonano przynajmniej 1 oceny po rozpoczęciu badania (u 26,7% pacjentów wystąpiła redukcja o $\geq 35\%$, co koreluje z 50% zmniejszeniem w badaniu palpacyjnym).

Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 0,3 miesiące (zakres: 0,1 do 3,7 miesięcy). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 43 miesiące.

Tabela 7 Skuteczność midostauryny w ASM, SM-AHN i MCL: populacja objęta pierwotną analizą skuteczności

	Wszyscy n=89	ASM n=16	SM-AHN n=57	MCL n=16
Pierwszorzędowy punkt końcowy				
Odpowiedź ogólna, n (%) (95% CI)	53 (59,6) (48,6; 69,8)	12 (75,0) (47,6; 92,7)	33 (57,9) (44,1; 70,9)	8 (50,0) (24,7; 75,3)
Odpowiedź większa, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Odpowiedź częściowa, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabilizacja choroby, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progresja choroby, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Drugorzędowe punkty końcowe				
Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące (95% CI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4;22,8)	NR (3,6; NE)
Mediana przeżycia całkowitego, miesiące (95% CI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NE)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NE)
Estymatory Kaplana-Meiera po 5 latach (95% CI)	26,1 (14,6; 39,2)	34,8 (1,7; 76,2)	19,9 (8,6; 34,5)	33,7 (12,3; 56,8)

NE: Brak wyliczeń, NR: Nie osiągnięto

Przyjęto, że u pacjentów, którzy otrzymali leczenie przeciwnowotworowe nieprzewidziane w badaniu wystąpiła progresja w chwili rozpoczęcia nowej terapii.

Chociaż w badaniu zaplanowano ocenę według zmodyfikowanych kryteriów Valenta i Chesona, w ramach analizy eksploracyjnej *post-hoc*, skuteczność oceniano również na podstawie kryteriów uzgodnionych w 2013 r. przez Międzynarodową Grupę Roboczą – Badania i Leczenie Nowotworów Mieloproliferacyjnych – Europejskiej Sieci Ośrodków Zajmujących się Mastocytozą (IWG-MRT-ECNM). Odpowiedź na leczenie produktem leczniczym Rydapt określano za pomocą algorytmu obliczeniowego stosowanego bez przesądzania. Spośród 116 pacjentów, u 113 występował wynik C zgodnie z definicją kryteriów odpowiedzi wg IWG (z wyjątkiem wodobrzusza jako wyniku C). Wszystkie odpowiedzi zostały wzięte pod uwagę i wymagały potwierdzenia po 12 tygodniach (patrz Tabela 8).

Tabela 8 Skuteczność midostauryny w ASM-SM-AHN i MCL wg kryteriów uzgodnionych

przez IWG-MRT-ECNM wykorzystujące metodę algorytmiczną

	Wszyscy oceniani pacjenci n=113	ASM n=15	SM-AHN n=72	MCL n=21	Podtyp nieznany n=5
Całkowity wskaźnik odpowiedzi, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% CI)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Najlepsza odpowiedź ogólna, n (%)					
Remisja całkowita	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Remisja częściowa	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Poprawa kliniczna	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Czas trwania odpowiedzi *					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediana (95% CI)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Przeżycie całkowite					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediana (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

*Okres potwierdzenia odpowiedzi: 12 tygodni

Z analizy wykluczono wodobrzusze jako wynik C.

Przyjęto, że u pacjentów, którzy otrzymali leczenie przeciwnowotworowe nieprzewidziane w badaniu wystąpiła progresja w chwili otrzymania nowego leczenia.

Badanie pomocnicze było wieloośrodkowym, otwartym badaniem II fazy z jedną grupą leczenia, z udziałem 26 pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL (CPKC412A2213). Midostaurynę podawano doustnie w dawce 100 mg dwa razy na dobę w 28-dniowych cyklach. Brak większej odpowiedzi (MR) lub odpowiedzi częściowej (PR) pod koniec drugiego cyklu wymagały zakończenia leczenia lekiem badanym. U dwudziestu (76,9%) pacjentów występowała ASM (17 [85%] z AHN), a u 6 pacjentów (23,1%) rozpoznano MCL (2 [33,3%] z AHN). Mediana wieku wyniosła 64,5 lat, przy czym połowa pacjentów była w wieku ≥ 65 lat). Na początku badania, u 88,5% stwierdzono >1 objaw z grupy C, a 69,2% otrzymywało wcześniej przynajmniej jeden schemat leczenia przeciwnowotworowego.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był ORR oceniany na podstawie kryteriów Valenta w pierwszych dwóch cyklach leczenia. Dziewiętnastu pacjentów (73,1%; 95% CI = [52,2; 88,4]) uzyskało odpowiedź w pierwszych dwóch cyklach leczenia (13 MR; 6 PR). Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 73 miesiące, a mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 40,0 miesięcy (obserwacja przeżycia była prowadzona tylko przez okres do jednego roku od zakończenia leczenia).

Dzieci i młodzież

W badaniu II fazy midostaurynę badano w skojarzeniu z chemioterapią u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną AML z mutacją FLT3. W grupie trzech pacjentów z AML z mutacją FLT3 włączonych do tego badania u dwóch pacjentów (w wieku 10 i 14 lat) wystąpiły działania toksyczne ograniczające dawkę (ang. dose limiting toxicities, DLTs) po drugim indukcyjnym cyklu midostauryny (podawanej w dawce 30 mg/m² pc. dwa razy na dobę) w skojarzeniu z chemioterapią (zawierającą cytarabinę w dawce 2 g/m² pc./dobę, w dniach 1.-5.; fludarabinę w dawce 30 mg/m² pc./dobę podawanej w dniach 1.-5. i idarubicynę w dawce 12 mg/m² pc./dobę podawanej w 2, 4. i 6. dniu). U obu pacjentów stwierdzono znaczne opóźnienie normalizacji parametrów hematologicznych (tj. przedłużającą się małopłytkowość stopnia 4. trwającą 44 dni u pierwszego pacjenta i 51 dni u drugiego pacjenta oraz neutropenię stopnia 4. trwającą 46 dni u drugiego pacjenta). W pierwszym cyklu indukcji objaw

pacjenci otrzymali midostaurynę w skojarzeniu z cytarabiną, etopozydem i idarubicyną.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rydapt we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwej mastocytozy i białaczki mastocytarnej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Rydapt w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu ostrej białaczki szpikowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Midostauryna jest związkiem charakteryzującym się dobrym wchłanianiem i słabą rozpuszczalnością. Dwa z jego metabolitów wykazywały aktywność farmakologiczną (CGP52421 i CGP62221). Po podaniu wielokrotnych dawek farmakokinetyka midostauryny i CGP62221 była zależna od czasu, z początkowym wzrostem stężenia w pierwszym tygodniu, po którym następował spadek stężenia aż do osiągnięcia stanu stacjonarnego w dniu 28. Stężenia CGP52421 wydają się nie zmniejszać w sposób tak znaczący, jak to ma miejsce w przypadku midostauryny i CGP62221.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność midostauryny po podaniu doustnym nie jest znana.

U ludzi midostauryna była szybko wchłaniana po podaniu doustnym, z T_{max} radioaktywności całkowitej obserwowanym po 1-3 godzin od podania dawki. Analiza farmakokinetyki populacyjnej wskazała, że wchłanianie u pacjentów było mniej niż proporcjonalne do dawki po podaniu dawek >50 mg dwa razy na dobę.

U osób zdrowych po podaniu pojedynczej dawki 50 mg midostauryny z pokarmem AUC midostauryny wzrosło do 20800 ng*h/ml, a C_{max} zmniejszyło się do 963 ng/ml (patrz punkt 4.5). Podobnie w przypadku CGP52421 i CGP62221 AUC zwiększyło się odpowiednio do 19000 i 29200 ng*h/ml, a C_{max} zmniejszyło się odpowiednio do 172 i 455 ng/ml. Czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia był również opóźniony pod wpływem posiłku bogatego w tłuszcze. T_{max} był opóźniony w przypadku wszystkich substancji, mediana T_{max} midostauryny wyniosła 3 h, a dla CGP52421 i CGP62221 T_{max} był opóźniony odpowiednio do 6 i 7 godzin.

W badaniach klinicznych skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Rydapt badano po podaniu lekkiego posiłku. Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg midostauryny po posiłku pacjentom z ASM, SM-AHN i MCL wartości AUC_{inf} , C_{max} i T_{max} midostauryny wyniosły odpowiednio 49600 ng*h/ml, 2940 ng/ml i 3 h. W przypadku CGP52421 wartości AUC_{0-12h} i C_{max} wyniosły odpowiednio 2770 ng*h/ml i 299 ng/ml. Wartości AUC_{0-12h} i C_{max} CGP62221 wyniosły odpowiednio 8700 ng*h/ml i 931 ng/ml. Po wielokrotnym podawaniu doustnych dawek 100 mg midostauryny dwa razy na dobę, $C_{min ss}$ midostauryny w osoczu u pacjentów z AML i ASM, SM-AHN, MCL wyniosło odpowiednio 919 i 1060 ng/ml. $C_{min ss}$ CGP62221 w populacji z AML i ASM, SM-AHN, MCL wyniosło odpowiednio 1610 ng/ml i 2020 ng/ml. $C_{min ss}$ CGP52421 w populacji z AML i ASM, SM-AHN, MCL wyniosło odpowiednio 8630 ng/ml i 2860 ng/ml.

Dystrybucja

Midostauryna charakteryzuje się dystrybucją do tkanek, ze średnią geometryczną wynoszącą 95,2 l (Vz/F). Midostauryna i jej metabolity są raczej rozprowadzane w osoczu, niż w krwinkach czerwonych. Dane *in vitro* wykazały, że midostauryna wiąże się z białkami osocza w ponad 98%, takimi jak albumina, $\alpha 1$ -kwaśna glikoproteina (AGP) i lipoproteina.

Metabolizm

Midostauryna jest metabolizowana przez CYP3A4, głównie w procesach utleniania. Najważniejszymi

składnikami w osoczu były: midostauryna i dwa najważniejsze aktywne metabolity, CGP62221 (poprzez O-demetylację) i CGP52421 (poprzez hydroksylację), które stanowiły odpowiednio 27,7± 2,7% i 38,0± 6,6% AUC w osoczu po 96 godzinach od podania pojedynczej dawki 50 mg midostauryny.

Eliminacja

Mediana okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji midostauryny, CGP62221 i CGP52421 w osoczu wynosi około 20,9; 32,3 i 471 godzin. Średni pozorny klirens z osocza (CL/F) wyniósł 2,4-3,1 l/h u osób zdrowych. U pacjentów z AML i ASM, SM-AHN i MCL szacunkowy klirens midostauryny w stanie stacjonarnym na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej wyniósł odpowiednio 5,9 l/h i 4,4 l/h. Wyniki badania Bilansu Masy u Ludzi wskazywały, że główną drogą wydalania jest wydalanie z kałem (78% dawki) i głównie w postaci metabolitów (73% dawki), natomiast midostauryna w postaci niezmienionej stanowi 3% dawki. Zaledwie 4% dawki jest wydalane z moczem.

Liniowość lub nielineowość

Na ogół midostauryna i jej metabolity nie wykazywały większych odchyżeń od proporcjonalności względem dawki po podaniu pojedynczej dawki z zakresu 25 mg do 100 mg. Jednak obserwowano mniej niż proporcjonalny do dawki wzrost ekspozycji po podaniu wielokrotnych dawek leku w zakresie dawek od 50 mg do 225 mg na dobę.

Po podaniu wielokrotnych dawek doustnych farmakokinetyka midostauryny była zależna od czasu, przy początkowym wzroście stężenia w osoczu w pierwszym tygodniu leczenia (maksymalne C_{min}), po którym następował spadek wraz z upływem czasu, do osiągnięcia stanu stacjonarnego po około 28 dniach (2,5-krotny spadek). Chociaż dokładny mechanizm spadku stężenia midostauryny pozostaje niejasny, jest on prawdopodobnie spowodowany właściwościami autoindukcyjnymi midostauryny i jej dwóch aktywnych metabolitów CGP52421 i CGP62221 w odniesieniu do CYP3A4. Podobną tendencję obserwowano w odniesieniu do farmakokinetyki metabolitu CGP62221. Natomiast po upływie jednego miesiąca leczenia, stężenia CGP52421 wzrastały nawet 2,5-krotnie w przypadku ASM, SM-AHN i MCL i nawet 9-krotnie w przypadku AML, w porównaniu z midostauryną.

Ocena potencjalnych interakcji typu lek-lek w warunkach *in vitro*

Interakcje typu lek-lek związane z enzymami

Hamowanie enzymów cytochromu P450

Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna i jej aktywne metabolity, CGP52421 i CGP62221, są uważane za inhibitory i mogą potencjalnie powodować wzrost ekspozycji na jednocześnie podawane produkty lecznicze, głównie te, usuwane z organizmu przez CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 i CYP3A4/5. Ponadto, w warunkach *in vitro* obserwowano zależne od czasu hamowanie CYP3A4 przez midostaurynę, CGP52421 i CGP62221.

Indukowanie enzymów cytochromu P450

Dane *in vitro* wskazują, że midostauryna i jej aktywne metabolity, CGP52421 i CGP62221, są również uważane za induktory i mogą powodować zmniejszenie ekspozycji na jednocześnie podawane produkty lecznicze usuwane głównie przez CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4/5 (patrz punkt 4.5).

Interakcje typu lek-lek związane z transporterami

Doświadczenia *in vitro* wykazały, że midostauryna, CGP52421 i CGP62221 mogą hamować P-gp, BCRP, OATP1B1 i BSEP.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie analizy modelu farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono istotnego wpływu wieku

na farmakokinetykę midostauryny i jej dwóch aktywnych metabolitów u pacjentów w wieku 65 do 85 lat. U dorosłych pacjentów z ASM, SM-AHN i MCL lub AML nie ma konieczności dostosowania dawki midostauryny z uwagi na wiek pacjenta.

Dzieci i młodzież

Produkt leczniczy Rydapt nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2). Farmakokinetykę midostauryny u dzieci i młodzieży analizowano w badaniu I fazy ze zwiększaniem dawki leku podawanego w monoterapii, z udziałem 22 pacjentów (12 w wieku 0-2 lata i 10 w wieku 10-17 lat) z AML lub ALL z rearanżacją MLL, przy zastosowaniu modelu farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetyka midostauryny była mniej niż proporcjonalna do dawki w przypadku dawek 30 mg/m² pc. i 60 mg/m² pc. po podaniu dawek pojedynczych i wielokrotnych. Z uwagi na ograniczone dane farmakokinetyczne u dzieci i młodzieży nie można dokonać porównania z farmakokinetyką midostauryny u dorosłych.

Płeć

Na podstawie analizy modelu farmakokinetyki populacyjnej badającej wpływ płci na klirens midostauryny i jej aktywnych metabolitów nie stwierdzono statystycznie istotnego wpływu, a przewidywane zmiany w ekspozycji (<20%) zostały uznane za klinicznie nieistotne. Nie ma konieczności dostosowania dawki midostauryny z uwagi na płeć pacjenta.

Rasa/grupa etniczna

Brak jest różnic w profilu farmakokinetyki pomiędzy pacjentami rasy białej a pacjentami rasy czarnej. Wyniki badań I fazy z udziałem zdrowych ochotników japońskich wskazują, że profile farmakokinetyki midostauryny i jej metabolitów (CGP62221 i CGP52421) są podobne do tych obserwowanych w innych badaniach farmakokinetycznych prowadzonych wśród osób rasy białej i czarnej. Nie ma konieczności dostosowania dawki midostauryny z uwagi na grupę etniczną.

Zaburzenia czynności wątroby

W specjalnym badaniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oceniano AUC midostauryny po doustnym podaniu dawki 50 mg dwa razy na dobę przez 6 dni u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio stopnia A lub B w skali Child-Pugh) na początku badania oraz u osób z grupy kontrolnej, z prawidłową czynnością wątroby. Stężenie maksymalne osiągnięto między 2 a 3 godziny po podaniu dawki pojedynczej lub dawek wielokrotnych we wszystkich grupach. W dniu 1. AUC₀₋₁₂ i C_{max} wyniosły odpowiednio 8130 ng*h/ml i 1206 ng/ml u osób zdrowych. AUC₀₋₁₂ zmniejszyło się o 39% i 36% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. W dniu 7. AUC_{C_{najmn}} (ekspozycja pod krzywą C_{najmn} od dnia 1. do dnia 7.) wyniosła 5410 ng*h/ml u osób zdrowych i zmniejszyła się o 35% i 20% odpowiednio u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pole AUC_{tau} zostało zmniejszone odpowiednio o 28% i 20% w dniu 7. Na końcu przeanalizowano dane długookresowe od pacjentów dokonując analizy farmakokinetyki populacyjnej. Nie można było stwierdzić wpływu zaburzeń czynności wątroby u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w populacji z ASM, SM-AHN, MCL i AML.

Ogółem nie stwierdzono klinicznie istotnego wzrostu ekspozycji (AUC) w odniesieniu do stężenia midostauryny w osoczu pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby występującymi przed rozpoczęciem leczenia. Farmakokinetyka midostauryny u pacjentów z wyjściowymi ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C w skali Child-Pugh) nie była oceniana (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie z moczem nie jest główną drogą wydalania midostauryny. Nie przeprowadzono specjalnego badania z midostauryną u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Analizy farmakokinetyki populacyjnej prowadzono z wykorzystaniem danych z badań klinicznych pochodzących od pacjentów z AML (n=180) i ASM, SM-AHN i MCL (n=141). Spośród 321 pacjentów uwzględnionych w analizie, u 177 stwierdzono występowanie łagodnych (n=113),

umiarkowanych (n=60) lub ciężkich (n=4) zaburzeń czynności nerek ($15 \text{ ml/min} \leq \text{klirens kreatyniny [CrCL]} < 90 \text{ ml/min}$). U 144 pacjentów czynność nerek była prawidłowa ($\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$) w chwili rozpoczęcia badania. Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono brak istotnego wpływu zaburzeń czynności nerek na klirens midostauryny i dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Z uwagi na toksyczność ograniczającą dawkę uzyskanie u zwierząt ekspozycji jak po podaniu klinicznych dawek terapeutycznych nie było możliwe. Wszystkie wyniki badań na zwierzętach opisane niżej obserwowano przy istotnie mniejszej ekspozycji na midostaurynę niż przy stężeniach terapeutycznych występujących w warunkach klinicznych.

Farmakologiczne badania dotyczące bezpieczeństwa i badania toksyczności po podaniu pojedynczym/wielokrotnym

Farmakologiczne badania dotyczące bezpieczeństwa wskazują, że istnieje małe prawdopodobieństwo, by midostauryna zaburzała czynności życiowe ośrodkowego układu nerwowego. *In vitro* midostauryna nie hamowała aktywności kanału hERG do granicy rozpuszczalności wynoszącej $12 \mu\text{M}$. Dwa główne metabolity oznaczane u ludzi, GGP52421 i CGP62221 (również badane w stężeniach na granicy rozpuszczalności) hamowały prąd hERG przy umiarkowanych marginesach bezpieczeństwa. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u psów, obserwowano zmniejszenie częstości akcji serca, wydłużenie odstępu P-Q, a u pojedynczych zwierząt obserwowano sporadycznie występujące bloki przedsionkowo-komorowe.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym narządami docelowymi dla działań toksycznych był przewód pokarmowy (wymioty u psów i małąp, biegunka i zmiany śluzówki), jądra (zmniejszona spermatogeneza), szpik kostny (hipoplazja) i narządy limfatyczne (zmniejszenie/atrofia). Działaniu na szpik kostny i narządy limfatyczne towarzyszyły zmiany hematologiczne polegające na zmniejszeniu liczby białych krwinek, limfocytów i erytrocytów. Wzrost aktywności enzymów wątrobowych (ALT i AST) był systematycznie obserwowany u szczurów, a także u psów i małąp w badaniach długoterminowych trwających ≥ 3 miesiące bez odpowiadających im zmian histopatologicznych.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniu płodności szczurów stosowanie midostauryny było związane ze zmniejszeniem płodności, zwyrodnieniem i zanikiem jąder, zmniejszoną ruchliwością plemników, oligo- i aspermia, nasileniem resorpcji, zmniejszeniem wskaźnika ciąży, liczby implantacji i żywych zarodków.

W badaniach nad rozwojem zarodka i płodu prowadzonych na szczurach i królikach obserwowano wzrost liczby późnych resorpcji, zmniejszenie masy płodu i zmniejszenie kostnienia szkieletu.

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju potomstwa odnotowano objawy trudnego porodu u matki i zmniejszoną liczebność miotu, mniejszą masę ciała młodych, przyspieszenie całkowitego otwierania oczu i opóźnioną ontogenezę odruchu obejmowania w odpowiedzi na bodźce słuchowe.

Badania na młodych zwierzętach

W badaniu toksyczności na młodych szczurach midostaurynę podawano od 7. do 70. dnia po narodzeniu. Obserwowano zmniejszenie masy ciała, krwotoki i mieszanokomórkowe nacieki w płucach oraz erytrocytozę/erytrofagocytozę w węzłach chłonnych krezki. Nie stwierdzono wpływu na rozwój fizyczny, funkcje czuciowe lub funkcje behawioralne. Parzenie się, płodność i wskaźniki poczęcia były zmniejszone przy dawkach 0, 5 i $15 \text{ mg/kg mc./dobę}$, ale nie przy dawce 2 mg/kg mc./dobę .

Genotoksyczność

Badania genotoksyczności *in vitro* i *in vivo* obejmujące istotne kryteria oceny genotoksyczności wykazały brak dowodów na działanie mutagenne lub klastogenne. Nie przeprowadzono badań rakotwórczości.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceny ryzyka dla środowiska wykazały, że midostauryna potencjalnie może być trwałą, podlegać bioakumulacji i być toksyczna dla środowiska.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Makrogol glicerolu hydroksystearynian
Makrogol
Etanol bezwodny
Mono- dwu- trójglicerydy z oleju kukurydzianego
Alfa-tokoferol (all-rac)

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Gliceryna
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Woda oczyszczona

Tusz

Karmina (E120)
Hypromeloza 2910
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PA/Al/PVC-Al. Jeden blister zawiera 4 kapsułki miękkie.

Opakowania zawierające 56 (2 opakowania po 28) lub 112 (4 opakowania po 28) kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1218/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18 września 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2021

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>