KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RYDAPT 25 mg yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Midostaurin 25 mg

Yardımcı maddeler:

Etanol anhidröz 83,3 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül

Üzerinde kırmızı mürekkeple "PKC NVR" yazan, soluk turuncu, oblong kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RYDAPT aşağıdaki endikasyonlarda kullanılır:

- FLT-3 mutasyonu pozitif akut miyeloblastik lösemi tanısı konulmuş olan ve yoğun kemoterapiye (standart doz 3+7 remisyon indüksiyonu ve yüksek doz ARA-C ile konsolidasyon tedavisi) uygun hastalarda remisyon indüksiyon tedavisi ve postremisyon tedavisi ile kombine olarak,
- İlerlemiş sistemik mastositozlu erişkin hastaların tedavisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

RYDAPT tedavisi, anti-kanser tedavilerinin kullanımında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Midostaurin almadan önce AML hastalarında, valide edilmiş bir test kullanılarak FLT3 mutasyonu (internal tandem duplikasyonu [ITD] veya tirozin kinaz domaini [TKD]) doğrulanmalıdır.

Pozoloji:

<u>Akut miyeloid lösemi (AML)</u>

Önerilen RYDAPT dozu günde iki kere 50 mg'dır.

RYDAPT, indüksiyon ve konsolidasyon kemoterapi sikluslarının 8.-21. günlerinde kemoterapi ile kombine olarak kullanılır. Hematopoetik kök hücre nakli (SCT) almakta olan hastalarda RYDAPT, SCT'ye hazırlık tedavisinden 48 saat önce kesilmelidir.

AML'de doz değişiklikleri:

AML'li hastalarda RYDAPT için doz değişikliklerine yönelik öneriler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Tablo 1 AML'li hastalarda RYDAPT için doz kesintisi, azaltılması ve bırakılmasına yönelik öneriler

Faz	**Kriterler**	**RYDAPT dozu**
İndüksiyon ve konsolidasyon	Derece 3/4 pulmoner infiltratlar	Siklusun kalanında RYDAPT'a ara verin. İnfiltrat Derece ≤ 1'e düzeldiğinde RYDAPT'a aynı dozdan devam edin.
	Diğer hematolojik olmayan Derece 3/4 toksisiteler	RYDAPT ile ilişkili olabileceği değerlendirilen toksisiteler Derece ≤ 2'ye düzelene kadar RYDAPT'a ara verin. Daha sonra RYDAPT'a devam edin.
	QTc aralığının >470 milisaniye ve ≤ 500 milisaniye olması	Siklusun kalanında RYDAPT dozunu günde bir kez 50 mg'a düşürün. Bir sonraki siklusun başında QTc aralığının ≤ 470 milisaniyeye düzelmesi koşuluyla bu siklusun başında RYDAPT'a başlangıç dozundan devam edin. Aksi halde günde bir kez RYDAPT 50 mg'a devam edin.
	QTc aralığının >500 milisaniye olması	Siklusun kalanında RYDAPT dozlarını durdurun veya ara verin. Eğer bir sonraki siklustan hemen önce QTc aralığı ≤ 470 milisaniyeye düzelirse, RYDAPT'a başlangıç dozundan devam edin. Eğer bir sonraki siklusun başlayacağı zamanda QTc aralığında düzelme olmazsa, o siklus sırasında RYDAPT uygulamayın. RYDAPT, QTc düzelene kadar gereken siklus sayısınca durdurulabilir.

İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL*:*

RYDAPT'ın önerilen başlangıç dozu günde iki kez oral yolla 100 mg'dır.

Klinik fayda gözlendiği sürece ya da kabul edilemez toksisite medyana gelene kadar tedaviye devam edilmelidir.

İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'de doz değişiklikleri:

İlerlemiş SM'li hastalarda RYDAPT için doz değişikliklerine yönelik öneriler Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2 İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'li hastalarda RYDAPT için doz kesintisi, azaltılması ve bırakılmasına yönelik öneriler

Kriterler	**RYDAPT dozu**
MCL'si olmayan hastalarda RYDAPT ile ilişkili ANC <1 x 10^9/l veya başlangıçtaki ANC değeri 0,5-1,5 x 10^9/l olan hastalarda RYDAPT ile ilişkili ANC <0,5 x 10^9/l	ANC ≥1 x 10^9/l olana kadar RYDAPT'a ara verin ve ardından günde iki kez 50 mg ile devam edin ve tolere edildiği takdirde günde iki kez 100 mg'a yükseltin. Eğer düşük ANC >21 gün devam ederse ve RYDAPT ile ilişkili olduğundan şüphe ediliyorsa

Kriterler	RYDAPT dozu
	RYDAPT'ı kesin.
MCL'si olmayan hastalarda RYDAPT ile ilişkili 50 x 10^9/l'den düşük trombosit sayısı veya başlangıçtaki trombosit sayısı 25-75 x 10^9/l olan hastalarda RYDAPT ile ilişkili 25 x 10^9/l'den düşük trombosit sayısı	Trombosit sayısı ≥ 50 x 10^9/l olana kadar RYDAPT'a ara verin ve ardından günde iki kez 50 mg ile devam edin ve tolere edildiği takdirde günde iki kez 100 mg'a yükseltin. Eğer düşük trombosit sayısı >21 gün devam ederse ve RYDAPT ile ilişkili olduğundan şüphe ediliyorsa RYDAPT'ı kesin.
MCL'si olmayan hastalarda RYDAPT ile ilişkili 8 g/dL'nin altında hemoglobin veya başlangıçtaki hemoglobin değeri 8-10 g/dL olan hastalarda RYDAPT ile ilişkili yaşamı tehdit edici anemi	Hemoglobin ≥ 8 g/dL olana kadar RYDAPT'a ara verin ve ardından günde iki kez 50 mg ile devam edin ve tolere edildiği takdirde günde iki kez 100 mg'a yükseltin. Eğer düşük hemoglobin >21 gün devam ederse ve RYDAPT ile ilişkili olduğundan şüphe ediliyorsa RYDAPT'ı kesin.
Optimal antiemetik tedaviye rağmen Derece 3/4 bulantı ve/veya kusma	RYDAPT'a 3 gün (6 doz) ara verin, ardından günde iki kez 50 mg ile devam edin ve tolere edildiği takdirde aşamalı olarak günde iki kez 100 mg'a yükseltin.
Diğer Derece 3/4 hematolojik olmayan toksisiteler	Olay Derece ≤2 olana kadar RYDAPT'a ara verin ve ardından günde iki kez 50 mg ile devam edin ve tolere edildiği takdirde günde iki kez 100 mg'a yükseltin. Eğer toksisite 21 gün içinde Derece ≤2'ye düzelmezse veya azaltılmış bir RYDAPT dozunda şiddetli toksisite tekrar meydana gelirse RYDAPT'ı kesin.
ANC: Mutlak Nötrofil Sayısı CTCAE şiddet derecesi: Derece 1 = hafif semptomlar; 2 = orta şiddetli semptomlar; 3 = ağır semptomlar; 4 = yaşamı tehdit edici semptomlar.	

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

RYDAPT, yaklaşık 12 saat aralıklarla günde iki kere oral yolla alınmalıdır. Kapsüller yemekle birlikte alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Hastanın toleransına göre yerel tıbbi uygulamalara uygun olarak profilaktik antiemetikler uygulanmalıdır.

RYDAPT kapsüller bir bardak suyla bütün olarak yutulmalıdır. Dozu doğru uygulamak ve kapsül içeriğinin hoş olmayan tadından kaçınmak için kapsüller açılmamalı, ezilmemeli ya da çiğnenmemelidir.

Eğer bir doz kaçırılırsa, hasta bir sonraki dozu planlanmış olan zamanda almalıdır.

Eğer kusma meydana gelirse, hasta ilave bir RYDAPT dozu almamalı, fakat bir sonraki planlanmış dozu almalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda klinik deneyim sınırlıdır. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta şiddette (Child-Pugh A ya da B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda midostaurin ve aktif metaboliti CGP62221'e maruziyet, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür (bkz. Bölüm 5.2). Bununla birlikte, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu düşündürecek yeterli etkililik verisi bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

RYDAPT, hematolojik iyileşmenin gecikmesi (uzun süreli şiddetli nötropeni ve trombositopeni gibi) riski nedeniyle antrasiklinler, fludarabin ve sitarabin dahil olmak üzere yoğun pediyatrik AML kombinasyon kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1)

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda doz rejimi ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). ≥60 yaş hastalarda RYDAPT sadece yoğun indüksiyon kemoterapisi almaya uygun olup yeterli performans durumuna sahip olan ve önemli eşlik eden hastalıkları bulunmayan hastalarda kullanılmalıdır.

Akut premiyelositik lösemi:

RYDAPT, akut premiyelositik lösemisi olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu nedenle bu hasta popülasyonunda kullanımı önerilmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listesi bulunan yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve
- Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri (örn. rifampisin, Sarı kantaron (Hypericum perforatum), karbamazepin, enzalutamid, fenitoin) ile eşzamanlı kullanımı (bkz. Bölüm 4.5) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nötropeni ve enfeksiyonlar

Monoterapi olarak ve kemoterapi ile kombinasyon halinde RYDAPT alan hastalarda nötropeni meydana gelmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli nötropeninin (ANC <0,5 x 10^9/l), ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL çalışmalarında RYDAPT uygulamasına düzelene kadar ara verilmesi ya da tedavinin bırakılması ile genellikle reversibl olduğu görülmüştür. Özellikle tedavi başlangıcında olmak üzere lökositler düzenli olarak takip edilmelidir.

Açıklanamayan şiddetli nötropeni geliştiren hastalarda, Tablo 1 ve 2'de önerildiği şekilde, ANC ≥1x10^9/l olana kadar RYDAPT tedavisine ara verilmelidir. RYDAPT ile bağlantılı olduğundan şüphelenilen, rekürren ya da uzun süreli şiddetli nötropeni geliştiren hastalarda RYDAPT tedavisi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

RYDAPT monoterapisi başlatılmadan önce tüm aktif ciddi enfeksiyonlar kontrol altına alınmalıdır. Hastalar enfeksiyon işaretleri ve semptomları açısından takip edilmelidir ve enfeksiyon tanısı konulursa, gerekli olması durumunda RYDAPT'ın bırakılması dahil olmak üzere, uygun tedavi geciktirilmeden başlatılmalıdır.

Kardiyak disfonksiyon

Semptomatik konjestif kalp yetmezliği olan hastalar klinik çalışmaların dışında tutulmuştur. İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL çalışmalarında, konjestif kalp yetmezliği (KKY) (bazı ölümler dahil olmak üzere) ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) geçici azalmalar gibi kardiyak disfonksiyon vakaları meydana gelmiştir. AML çalışmasında RYDAPT + kemoterapi ve plasebo + kemoterapi arasında KKY ya da LVEF disfonksiyonu açısından farklılık gözlenmemiştir. Risk altındaki hastalarda RYDAPT dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve hastalar yakından takip edilmelidir (başlangıçta ve tedavi sırasında).

Midostaurin ile tedavi edilen hastalarda QTc uzama sıklığının arttığı kaydedilmiştir (bkz. Bölüm 4.8); ancak bu gözlem için mekanistik bir açıklama bulunmamıştır. QTc uzaması açısından risk altında olan hastalara (örn. eşzamanlı tıbbi ürünler ve/veya elektrolit bozuklukları nedeniyle) dikkat etmek gereklidir. Eğer RYDAPT, QT aralığını uzatan tıbbi ürünlerle bir arada alınıyorsa, EKG ile QT aralığı değerlendirmeleri düşünülmelidir.

Pulmoner toksisite

RYDAPT monoterapisi ya da kemoterapiyle kombinasyon halinde RYDAPT ile tedavi edilen hastalarda, bazı vakalarda ölümcül olmak üzere interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pnömonit meydana gelmiştir. Hastalar İAH/pnömonite işaret eden pulmoner semptomlar açısından takip edilmeli ve ≥3. derece (NCI CTCAE) enfeksiyon kaynaklı bir etiyoloji olmayan İAH /pnömonite işaret eden pulmoner semptomlar yaşayan hastalarda RYDAPT bırakılmalıdır.

Embriyofetal toksisite ve emzirme

Gebe kadınlar, fetusun maruz kalacağı potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir; gebe kalma potansiyeline sahip kadınlara, RYDAPT ile tedaviye başlamadan önceki 7 gün içinde gebelik testi yapmaları ve RYDAPT tedavisi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmelidir.

Emzirilen bebeklerde RYDAPT kaynaklı ciddi advers etki potansiyeli nedeniyle, kadınlara RYDAPT tedavisi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 4 ay boyunca çocuk emzirmeyi bırakmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Pediyatrik popülasyon

RYDAPT, hematolojik iyileşmenin gecikmesi (uzun süreli şiddetli nötropeni ve trombositopeni gibi) riski nedeniyle antrasiklinler, fludarabin ve sitarabin dahil olmak üzere yoğun pediyatrik AML kombinasyon kemoterapi rejimleriyle kombinasyon halinde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1)

Şiddetli böbrek bozukluğu

Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalarda ve son dönem böbrek hastalığı olanlarda midostaurinin uygulanması düşünülürken dikkatli olunmalıdır ve hastalar toksisite açısından izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2)

Etkileşimler

Midostaurin, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte antifungaller (örn. ketokonazol), belirli antiviraller (örn. ritonavir), makrolid antibiyotikler (örn. klaritromisin) ve nefazodon gibi güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile bir arada reçete edilirken dikkatli olmak gerekir çünkü bunlar, özellikle de midostaurin tedavisine (yeniden) başlanırken, midostaurinin plazma konsantrasyonunu artırabilirler (bkz. Bölüm 4.5). CYP3A4 aktivitesini güçlü bir şekilde inhibe etmeyen alternatif tıbbi ürünler düşünülmelidir. Tatmin edici terapötik alternatiflerin mevcut olmadığı durumlarda hastalar midostaurin ile ilişkili toksisite bakımından yakından izlenmelidir.

Yardımcı maddeler

RYDAPT, hidrojenize hint yağı içermektedir. Hidrojenize hint yağı, mide bulantısına ve ishale sebep olabilir.

Günlük 100 mg kullanım dozu:

RYDAPT'ın 100 mg'lık bir dozu, 333 mg'a alkole karşılık gelen yaklaşık %14 hacim susuz etanol içerir. Bu değer, 8,5 mL bira veya 3,5 mL şaraba eşdeğerdir. Alkol; alkol ile ilişkili sorunları, epilepsisi veya karaciğer sorunları olan hastalarda veya gebelik ya da emzirme sırasında zararlı olabilir.

Günlük 200 mg kullanım dozu:

RYDAPT'ın 200 mg'lık bir dozu, 666 mg'a alkole karşılık gelen yaklaşık %14 hacim susuz etanol içerir. Bu değer, 17 mL bira veya 7,0 mL şaraba eşdeğerdir. Alkol; alkol ile ilişkili sorunları, epilepsisi veya karaciğer sorunları olan hastalarda veya gebelik ya da emzirme sırasında zararlı olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Midostaurin, bir dizi eşzamanlı tıbbi ürün tarafından indüklenen ya da inhibe edilen CYP3A4 enzimleri aracılığıyla kapsamlı bir hepatik metabolizmaya uğrar.

Diğer tıbbi ürünlerin RYDAPT üzerindeki etkisi

CYP3A4 aktivitesini etkilediği bilinen tıbbi ürünler ya da maddeler, midostaurinin plazma konsantrasyonlarını ve dolayısıyla RYDAPT'ın güvenlilik ve/veya etkililiğini etkileyebilir.

Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri:

RYDAPT'ın kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri (örn. karbamazepin, rifampisin, enzalutamid, fenitoin, Sarı kantaron [*Hypericum perforatum*]) ile eşzamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3). Kuvvetli CYP3A4 indükleyicileri midostaurin ve metabolitlerine (CGP52421 ve CGP62221) maruziyeti azaltır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, kuvvetli CYP3A4 indükleyicisi rifampisinin (günde 600 mg) tek bir 50 mg'lık midostaurin dozuyla eşzamanlı olarak uygulanması, midostaurin C_{maks} değerini %73 ve EAA_{sonsuz} değerini %96 düşürmüştür. CGP62221 de benzer bir patern sergilemiştir. CGP52421'in EAA_{son} değeri %60 azalmıştır.

Kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri:

Kuvvetli CYP3A4 inhibitörleri midostaurinin kandaki konsantrasyonlarını arttırabilir. 36 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, kuvvetli CYP3A4 inhibitörü ketokonazol ile tek bir RYDAPT dozunun eşzamanlı uygulanması, midostaurin maruziyetinde anlamlı bir artışa (1,8 kat C_{maks} artışı ve 10 kat EAA_{sonsuz} artışı) yol açmıştır; diğer yandan, aktif metabolitler CGP62221 ve CGP52421'in pik konsantrasyonları yarı yarıya azalmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Bir hasta alt kümesinde (N=7) midostaurin, güçlü CYP3A4 inhibitörü

itrakonazol ile birlikte kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşmış iken (21 gün süreyle günde iki kez 50 mg), midostaurin kararlı durum maruziyeti (C_{min}) 2.09-kat artmıştır. CGP52421'in C_{min} değeri 1,3 kat artmış, CGP62221 maruziyeti üzerinde ise herhangi bir etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

RYDAPT'ın diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

CYP enzimlerinin substratları

Sağlıklı gönüllülerde, kararlı durumda çoklu dozlarda midostaurin (günde iki kez 50 mg) ile tek doz bupropionun (CYP2B6 substratı) birlikte uygulanması, tek başına bupropion uygulaması ile karşılaştırıldığında bupropion EAA_{inf} ve EAA_{son} değerlerini sırasıyla %48 ve %49 ve C_{max} değerini %55 azaltmıştır. Bu, midostaurinin hafif bir CYP2B6 indükleyicisi olduğunu göstermektedir. CYP2B6'nın substratları olan dar bir terapötik aralığa sahip tıbbi ürünler (örn. bupropion veya efavirenz), midostaurin ile birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalılardır ve optimal maruziyeti sürdürmek için doz ayarlaması gerektirebilirler.

İn vitro verilere göre, midostaurin ve aktif metabolitleri CGP52421 ve CGP62221, CYP1A2 ve CYP2E1 inhibitörleri ve CYP1A2 indükleyicileridir. Bu nedenle, CYP1A2 (örn. tizanidin) ve CYP2E1'in (örn. klorzoksazon) substratları olan dar bir terapötik aralığa sahip tıbbi ürünler, midostaurin ile birlikte uygulandığında dikkatli kullanılmalılardır ve optimal maruziyeti sürdürmek için doz ayarlaması gerektirebilirler.

Taşıyıcıların substratları

Sağlıklı gönüllülerde, tek doz rosuvastatinin (BCRP substratı) tek doz midostaurin (100 mg) ile birlikte uygulanması, rosuvastatin EAA_{inf} ve EAA_{son} değerlerini sırasıyla %37 ve %48 oranında artırmıştır; Tek başına rosuvastatin uygulamasına kıyasla C_{max} yaklaşık iki kat (2,01 kat) artmıştır. Bu, midostaurinin BCRP substratları üzerinde hafif bir inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Taşıyıcı BCRP'nin substratları olan dar bir terapötik aralığa sahip tıbbi ürünler (örn. rosuvastatin veya atorvastatin), midostaurin ile birlikte uygulandıklarında dikkatli kullanılmalıdırlar ve optimal maruziyeti sürdürmek için doz ayarlaması gerektirebilirler.

Hormonal kontraseptifler

Sağlıklı kadınlarda, kararlı durumda çoklu midostaurin dozları (günde iki kez 50 mg) ile etinil estradiol ve levonorgestrel içeren oral kontraseptifler arasında klinik olarak anlamlı farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimi olmamıştır. Bu nedenle, midostaurinin birlikte uygulanmasının bu kombinasyonun kontraseptif güvenilirliğini tehlikeye atması beklenmemektedir.

Besinlerle etkileşimler

Sağlıklı gönüllülerde midostaurin emilimi (EAA), RYDAPT standart bir öğünle birlikte uygulandığında ortalama % 22 ve yağ açısından zengin bir öğünle birlikte uygulandığında ortalama % 59 artmıştır. Pik midostaurin konsantrasyonu (C_{maks}), açken yapılan uygulamayla karşılaştırıldığında, standart bir öğünle %20 ve yağ açısından zengin bir öğünle % 27 azalmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

RYDAPT'ın yemek ile alınması önerilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar, hayvan çalışmalarında midostaurinin gelişen fötus açısından zararlı olduğunun gösterildiği konusunda bilgilendirilmelidir. Çocuk doğurma potansiyeline sahip cinsel açıdan aktif kadınların RYDAPT tedavisine başlamadan önceki 7 gün içinde bir gebelik testi yaptırmaları ve RYDAPT kullanırken ve RYDAPT ile tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri (%1'den daha düşük gebelik oranlarına neden olan yöntemler) kullanmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Midostaurin, gebe bir kadına uygulandığında fetal hasara yol açabilir. Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen üreme çalışmalarında, midostaurinin fetotoksisiteye neden olduğu gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). RYDAPT gebelik sırasında ya da doğum kontrol yöntemleri kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda önerilmemektedir. Gebe kadınlar, fetusun maruz kalacağı potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

RYDAPT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Midostaurinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar midostaurinin sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da RYDAPT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve RYDAPT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

RYDAPT ile tedavi sırasında ve tedavi sonlandırıldıktan sonra 4 ay boyunca bebek emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

RYDAPT'ın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır. Midostaurin ile gerçekleştirilen hayvan çalışmaları bozulmuş fertilite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

RYDAPT'ın araç ve makine kullanımı üzerinde minör etkileri bulunmaktadır. RYDAPT kullanan hastalarda sersemlik hali ve vertigo bildirilmiştir ve hastanın araç ve makine kullanma becerisi değerlendirilirken bunların göz önünde bulundurulması gerekir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

AML

Yeni tanısı konmuş FLT3-mutasyonlu AML'si olan hastalarda RYDAPT'ın güvenlilik değerlendirmesi (günde iki kere 50 mg), 717 hastadan oluşan bir faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmayı temel almaktadır. RYDAPT artı standart kemoterapi kolundaki hastalar için toplam medyan maruziyet süresi 42 gün (aralık 2 ila 576 gün) ve plasebo artı standart kemoterapi kolundaki hastalar için 34 gündür (aralık 1 ila 465 gün). İdame fazına

girmiş 205 hasta için (RYDAPT kolunda 120 ve plasebo kolunda 85) medyan maruziyet süresi her iki kol için 11 ay (RYDAPT kolundaki hastalar için 16 ila 520 gün; plasebo kolundaki hastalar için 22 ila 381 gün) olarak belirlenmiştir.

RYDAPT kolunda en sık gözlenen advers reaksiyonlar febril nötropeni (% 83,4), mide bulantısı (% 83,4), eksfolyatif dermatit (% 61,6), kusma (% 60,7), baş ağrısı (% 45,9), peteşi (% 35,8) ve yüksek ateş (% 34,5) olmuştur. En sık derece 3/4 advers reaksiyonlar febril nötropeni (% 83,5), lenfopeni (% 20,0), cihazla ilişkili enfeksiyon (% 15,7), eksfolyatif dermatit (% 13,6), hiperglisemi (% 7) ve bulantı (% 5,8) olmuştur. En sık laboratuvar anormalliklerinin hemoglobin düşüşü (% 97,3), ANC düşüşü (% 86,7), ALT artışı (% 84,2), AST artışı (% 73,9) ve hipokalemi (% 61,7) olduğu belirlenmiştir. En sık derece 3/4 laboratuvar anormalliklerinin ANC düşüşü (% 85,8), hemoglobin düşüşü (% 78,5), ALT artışı (% 19,4) ve hipokalemi (% 13,9) olduğu görülmüştür.

Ciddi advers reaksiyonlar RYDAPT ve plasebo kollarında benzer oranda hastalarda meydana gelmiştir. Her iki kolda da en sık görülen advers reaksiyon febril nötropeni (% 16) olmuştur.

Herhangi bir advers reaksiyon nedeniyle çalışma bırakma, RYDAPT kolundaki hastaların % 3,1'inde ve plasebo kolundaki hastaların % 1,3'ünde meydana gelmiştir. RYDAPT kolunda çalışmanın bırakılmasına yol açan ve en sık gözlenen Derece 3/4 advers reaksiyon eksfolyatif dermatittir (% 1,2).

İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL

142 hastayı kapsayan tek kollu, açık etiketli, çok merkezli iki çalışmada, ilerlemiş SM'si olan hastalarda tekli ajan olarak RYDAPT'ın güvenliliği (günde iki kere 100 mg) değerlendirilmiştir. RYDAPT'a medyan maruziyet süresi 11,4 aydır (aralık: 0 ila 81 ay).

En sık gözlenen advers reaksiyonlar mide bulantısı (% 82), kusma (% 68), ishal (% 51), periferik ödem (% 35) ve yorgunluktur (% 31). En sık gözlenen Derece 3/4 advers reaksiyonlar yorgunluk (% 8,5), sepsis (% 7,7), pnömoni (% 7), febril nötropeni (% 7) ve ishaldir (% 6,3). En sık gözlenen ve hematolojik olmayan laboratuar anormallikleri hiperglisemi (% 93,7), toplam bilirubin artışı (% 40,1), lipaz artışı (% 39,4), AST artışı (% 33,8) ve ALT artışı (% 33,1) olarak belirlenmiştir; diğer yandan, en sık gözlenen hematolojik laboratuar anormallikleri mutlak lenfosit sayısında düşüş (% 73,2) ve ANC düşüşü (% 58,5) olduğu görülmüştür. En sık gözlenen Derece 3/4 laboratuar anormallikleri mutlak lenfosit sayısında düşüş (% 45,8), ANC düşüşü (% 26,8), hiperglisemi (% 19) ve lipaz artışı (% 17,6) olmuştur.

Hastaların % 31'inde advers reaksiyonlar nedeniyle doz değişiklikleri (kesinti ya da ayarlama) yapılmıştır. Doz değişikliğine yol açan (insidans ≥% 5) ve en sık gözlenen advers reaksiyonlar mide bulantısı ve kusmadır.

Hastaların % 9,2'sinde tedavinin bırakılmasına yol açan advers reaksiyonlar meydana gelmiştir. En sık gözlenenler (insidans ≥%1) febril nötropeni, mide bulantısı, kusma ve plevra efüzyonudur.

Tablo haline getirilmiş advers reaksiyonların listeleri

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers reaksiyonlar sıklığa göre sıralanmaktadır ve en sık reaksiyonlar ilk olarak yazılmaktadır. Buna ek olarak, aşağıdaki terimler (CIOMS III) kullanılarak, her bir advers reaksiyon için ilgili sıklık kategorisi de sunulmaktadır:

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek

(≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

AML:

Tablo 3'te, yeni tanısı konmuş, FLT3-mutasyonlu AML hastaları üzerinde gerçekleştirilen faz III çalışmada ve pazarlama sonrası elde edilen deneyimler esnasında bildirilen advers reaksiyonların sıklık kategorileri gösterilmektedir.

Tablo 3 AML'de gözlenen advers reaksiyonlar

Advers reaksiyon	**Tüm dereceler**	**Derece 3/4**	**Sıklık kategorisi**
	Rydapt + kemoterapi n=229[1] %	**Rydapt + kemoterapi n=345[1] %**	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
Cihazla bağlantılı enfeksiyonlar	24	15,7	Çok yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonu	5,2	0,6	Yaygın
Nötropenik sepsis	0,9	3,5	Yaygın olmayan
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Febril nötropeni	83,4	83,5	Çok yaygın
Peteşi	35,8	1,2	Çok yaygın
Lenfopeni	16,6	20	Çok yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Aşırı duyarlılık	15,7	0,6	Çok yaygın
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			
Hiperürikasemi	8,3	0,6	Yaygın
Psikiyatrik hastalıklar			
İnsomnia	12,2	0	Çok yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	45,9	2,6	Çok yaygın
Senkop	5,2	4,6	Yaygın
Tremor	3,9	0	Yaygın
Göz hastalıkları			
Göz kapağı ödemi	3,1	0	Yaygın
Kardiyak hastalıkları			
Hipotansiyon	14,4	5,5	Çok yaygın
Sinüs taşikardisi	9,6	1,2	Yaygın
Hipertansiyon	7,9	2,3	Yaygın
Perikard efüzyonu	3,5	0,6	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Epistaksis	27,5	2,6	Çok yaygın
Laringeal ağrı	11,8	0,6	Çok yaygın
İnterstisyel akciğer hastalığı ve pnömonit[2]	11,4	4,9	Çok yaygın
Dispne	10,9	5,5	Çok yaygın
Nazofarenjit	5,7	0,9	Yaygın
Plevral efüzyon	8,7	0	Yaygın

Akut respiratuvar distres sendromu	2,2	2,3	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar			
Mide bulantısı	83,4	5,8	Çok yaygın
Kusma	60,7	2,9	Çok yaygın
Stomatit	21,8	3,5	Çok yaygın
Üst abdominal ağrı	16,6	0	Çok yaygın
Hemoroidler	15,3	1,4	Çok yaygın
Anorektal rahatsızlık	7	0,9	Yaygın
Abdominal rahatsızlık	3,5	0	Yaygın
Deri ve derialtı doku hastalıkları			
Eksfolyatif dermatit	61,6	13,6	Çok yaygın
Hiperhidroz	14,4	0	Çok yaygın
Deride kuruma	7	0	Yaygın
Keratit	6,6	0,3	Yaygın
Akut febril nötrofilik dermatoz[3]	-	-	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Sırt ağrısı	21,8	1,4	Çok yaygın
Artralji	14	0,3	Çok yaygın
Kemik ağrısı	9,6	1,4	Yaygın
Uzuvlarda ağrı	9,6	1,4	Yaygın
Boyun ağrısı	7,9	0,6	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Pireksi	34,5	3,2	Çok yaygın
Kateter ile bağlantılı tromboz	3,5	2	Yaygın
Araştırmalar			
Hemoglobin düşüşü*	97,3	78,5	Çok yaygın
ANC düşüşü*	86,7	85,8	Çok yaygın
ALT artışı*	84,2	19,4	Çok yaygın
AST artışı*	73,9	6,4	Çok yaygın
Hipokalemi*	61,7	13,9	Çok yaygın
Hiperglisemi*	20,1	7	Çok yaygın
Hipernatremi*	20	1,2	Çok yaygın
Elektrokardiyogramda uzamış QT süresi[3]	19,7	5,8	Çok yaygın
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması	12,7	2,6	Çok yaygın
Hiperkalsemi*	6,7	0,6	Yaygın
Kilo artışı	6,6	0,6	Yaygın

[1] Kuzey Amerika'daki deneme merkezleri için, önceden belirlenmiş 13 advers olay için tüm dereceler derlenmiştir. Diğer tüm advers olaylar için sadece 3. ve 4. dereceler derlenmiştir. Bu nedenle, tüm dereceli advers olaylar yalnızca Kuzey Amerika dışındaki araştırma merkezlerindeki hastaları kapsayacak şekilde özetlenirken, Derece 3 ve 4 tüm deneme merkezlerindeki hastaları kapsamaktadır.

[2] Bu advers reaksiyon, pazarlama sonrası ortamda belirlendikten sonra dahil edilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı, spontan vaka raporları ve literatür vakaları yoluyla RYDAPT ile pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilmiştir. Faz III çalışmasında hiçbir interstisyel

akciğer hastalığı vakası bildirilmemiştir.
[3] Bu advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası ortamda belirlendikten sonra dahil edilmiştir.
*Sıklık, laboratuvar değerlerine dayanmaktadır.

İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL:

Tablo 4'te, ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'si olan hastalarda gerçekleştirilen iki çalışmadan elde edilen birleştirilmiş verilere dayalı advers reaksiyonların sıklık kategorileri gösterilmektedir.

Tablo 4 İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'de gözlenen advers reaksiyonlar

Advers reaksiyon	**Rydapt (günde 2 kez 100 mg) N=142**		**Sıklık kategorisi**
	Tüm dereceler %	**Derece ¾ %**	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			
İdrar yolu enfeksiyonu	13	2,8	Çok yaygın
Üst solunum yolu enfeksiyonu	11	1,4	Çok yaygın
Pnömoni	8,5	7,0	Yaygın
Sepsis	7,7	7,7	Yaygın
Bronşit	5,6	0	Yaygın
Oral herpes	4,9	0	Yaygın
Sistit	4,2	0	Yaygın
Sinüzit	4,2	0,7	Yaygın
Erizipel	3,5	1,4	Yaygın
Herpes zoster	3,5	0,7	Yaygın
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Febril nötropeni	7,7	7,0	Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Aşırı duyarlılık	2,1	0	Yaygın
Anafilaktik şok	0,7	0,7	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları			
Baş ağrısı	26	1,4	Çok yaygın
Sersemlik	13	0	Çok yaygın
Dikkat dağınıklığı	7	0	Yaygın
Tremor	6,3	0	Yaygın
Kulak ve iç kulak hastalıkları			
Vertigo	4,9	0	Yaygın
Vasküler hastalıklar			
Hipotansiyon	9,2	2,1	Yaygın
Hematom	6,3	0,7	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			
Dispne	18	5,6	Çok yaygın
Öksürük	16	0,7	Çok yaygın
Plevral efüzyon	13	4,2	Çok yaygın
Epistaksis	12	2,8	Çok yaygın

Orofaringeal ağrı	4,2	0	Yaygın
İnterstisyel akciğer hastalığı ve pnömonit[1]	2,1	0	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar			
Mide bulantısı	82	5,6	Çok yaygın
Kusma	68	5,6	Çok yaygın
İshal	51	6,3	Çok yaygın
Kabızlık	29	0,7	Çok yaygın
Dispepsi	5,6	0	Yaygın
Gastrointestinal kanama	4,2	3,5	Yaygın
Genel hastalıklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Periferik ödem	35	3,5	Çok yaygın
Yorgunluk	31	8,5	Çok yaygın
Pireksi	27	4,2	Çok yaygın
Asteni	4,9	0,7	Yaygın
Titreme	4,9	0	Yaygın
Ödem	4,2	0,7	Yaygın
Araştırmalar			
Hiperglisemi (açken değil)*	93,7	19,0	Çok yaygın
Mutlak lenfosit düşüşü*	73,2	45,8	Çok yaygın
ANC düşüşü*	58,5	26,8	Çok yaygın
Total bilirubin artışı*	40,1	4,9	Çok yaygın
Lipaz artışı*	39,4	17,6	Çok yaygın
AST artışı*	33,8	2,8	Çok yaygın
ALT artışı*	33,1	3,5	Çok yaygın
Amilaz artışı*	20,4	7,0	Çok yaygın
Elektrokardiyogramda uzamış QT süresi [1]	10,6	0,7	Çok yaygın
Kilo artışı	5,6	2,8	Yaygın
Yaralanma, zehirlenme ve prosedür komplikasyonları			
Konfüzyon	6,3	0	Yaygın
Düşme	4,2	0,7	Yaygın
*Sıklık, laboratuvar değerlerine dayanmaktadır. [1] Bu advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası ortamda belirlendikten sonra dahil edilmiştir.			

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Gastrointestinal hastalıklar

AML, İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL hastalarında bulantı, kusma ve ishal gözlenmiştir. İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL hastalarında bu olaylar, hastaların % 26'sında doz ayarlamasına veya dozlara ara verilmesine ve hastaların % 4,2'sinde tedavinin kesilmesine yol açmıştır. Olayların büyük kısmı tedavinin ilk 6 ayında meydana gelmiştir ve destekleyici profilaktik ilaçlarla iyi bir şekilde kontrol altına alınmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarda doz aşımıyla ilgili olarak bildirilen deneyim sınırlıdır. 600 mg'a kadar tekli dozlar kabul edilebilir bir akut tolerabiliteyle uygulanmıştır. Gözlenen advers reaksiyonlar ishal, karın ağrısı ve kusma olmuştur.

Midostaurin için bilinen spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda hasta, advers reaksiyonların işaret ve belirtileri bakımından yakından izlenmeli ve uygun destekleyici tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EX10

Etki mekanizması:

Midostaurin FLT3 ve KIT kinaz dahil olmak üzere birden fazla reseptör tirozin kinazı inhibe eder. Midostaurin, ITD ve TKD mutant reseptörlerin ekspresyonunu ya da yabanıl tip reseptörlerin aşırı ekspresyonunu yapan lösemik hücrelerde FLT3 reseptör sinyalleşmesini inhibe eder ve hücre döngüsünü durdurarak apoptozu indükler. *In vitro* veriler midostaurinin hastalarda elde edilen maruziyet düzeylerinde D816V mutant KIT reseptörlerini inhibe ettiğini göstermektedir (ortalama elde edilen maruziyet > IC_{50}). *In vitro* veriler KIT yabanıl tip reseptörlerinin, bu konsantrasyonlarda çok daha düşük ölçüde inhibe edildiğine işaret etmektedir (ortalama elde edilen maruziyet < IC_{50}). Midostaurin, aberan KIT D816V aracılı sinyalleşmeye müdahale eder ve mast hücre proliferasyonunu, sağkalımını ve histamin serbestlenmesini inhibe eder.

Midostaurin ayrıca PDGFR (trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü) ya da VEGFR2 (vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2) gibi birçok diğer reseptör tirozin kinazı ve ayrıca serin/treonin kinaz ailesi PKC'nin (protein kinaz C) bazı üyelerini de inhibe eder. Midostaurin bu kinazların katalitik alanına bağlanır ve hücrelerdeki ilgili büyüme faktörlerinin mitojenik sinyalleşmesini inhibe ederek büyümenin durmasına yol açar.

Midostaurin, kemoterapötik ajanlarla (sitarabin, doksorubisin, idarubisin ve daunorubisin) kombinasyon halinde, FLT3-ITD ekspresyonu yapan AML hücre hatlarında sinerjik büyüme inhibisyonuna yol açmıştır.

Farmakodinamik etkiler:

Mürin modellerinde ve insanlarda iki temel metabolit belirlenmiştir: CGP62221 ve CGP52421. FLT3-ITD ekspresyonu yapan hücrelerle gerçekleştirilen proliferasyon deneylerinde, CGP62221 ana bileşiğe benzer bir potens sergilemiştir; diğer yandan, CGP52421 yaklaşık 10 kat daha az potent bulunmuştur.

Kardiyak elektrofizyoloji:

Günde iki kere 75 mg dozla 192 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirilen bir QT çalışmasında, midostaurin ve CGP62221 ile klinik açıdan anlamlı QT uzaması gözlenmemiştir; ancak çalışma süresi, uzun etkili metabolit CGP52421'in QTc uzaması etkilerini tahmin etmek için yeterince uzun değildir. Dolayısıyla midostaurinin ve her iki metabolitin konsantrasyonuyla birlikte QTcF'deki başlangıca göre değişim, ilerlemiş SM,

SM-AHN ve MCL'si olan 116 hastada gerçekleştirilen bir faz II çalışmada daha ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Günde iki kere 100 mg dozda ulaşılan medyan pik C_{min} konsantrasyonlarda, midostaurin, CGP62221 ya da CGP52421, klinik açıdan anlamlı QTcF uzamasına yol açma potansiyeli sergilememiştir; çünkü bu konsantrasyon düzeylerinde öngörülen değişimin üst sınırları 10 milisaniyeden düşüktür (sırasıyla 5,8, 2,4 ve 4 ms). İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL popülasyonunda hastaların %25,4'ü 450 ms'den yüksek ve %4,7'si 480 ms'den yüksek QTcF ile en az bir EKG ölçümüne sahiptir.

Klinik etkililik:

AML

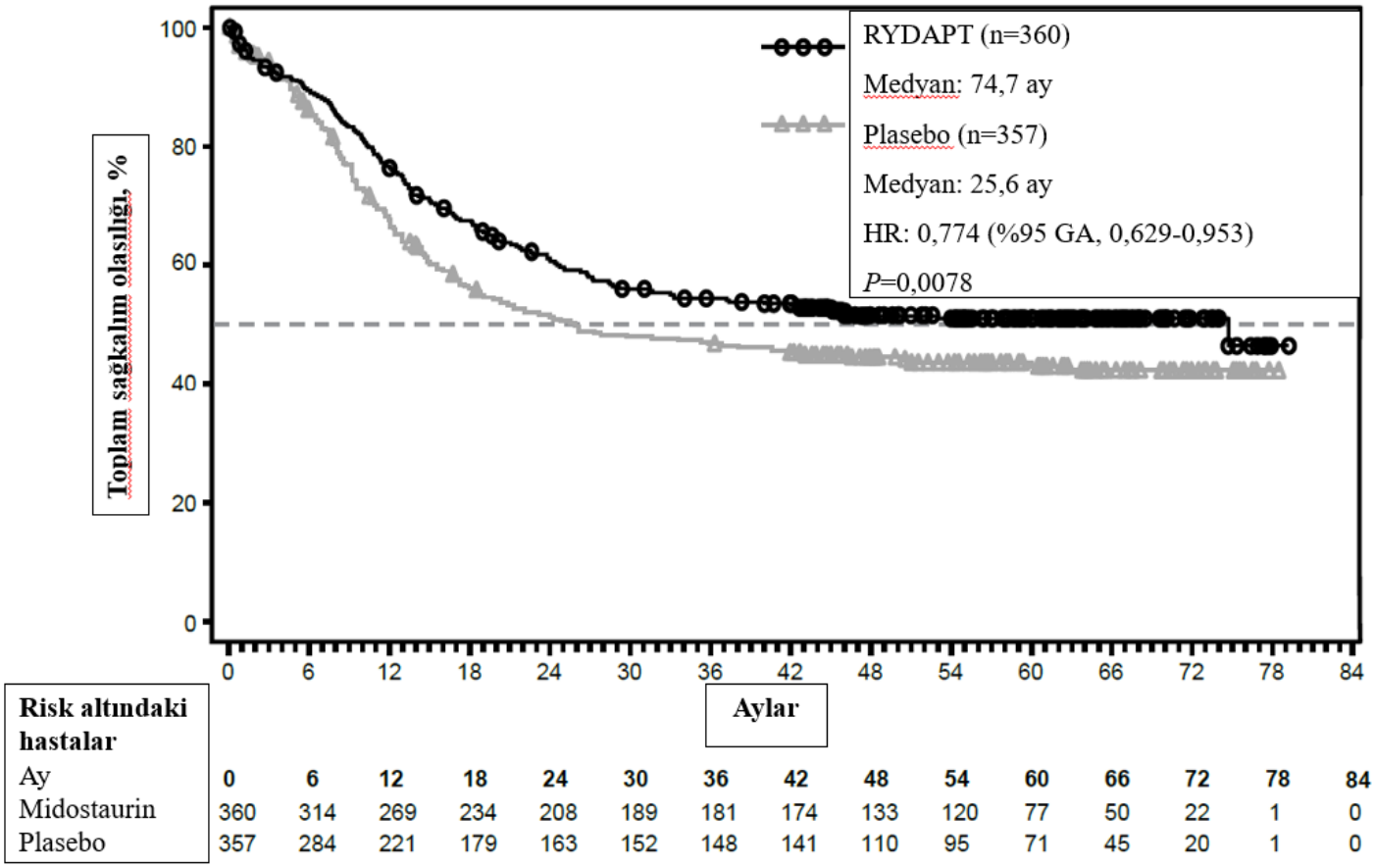
Plasebo artı standart kemoterapi karşısında standart kemoterapiyle kombinasyon halinde ve ayrıca tekli ajan idame tedavisi olarak midostaurinin etkililik ve güvenliliği, bir randomize, çift kör, faz III çalışmada 717 hasta üzerinde (18 ila 60 yaş) araştırılmıştır. Bir klinik çalışma deneyimi ile belirlenmiş, yeni tanı konmuş FLT3-mutasyonlu AML hastaları, ardışık olarak, standart daunorubisin (1.-3. günlerde günlük 60 mg/m^2) / sitarabin (1.-7. günlerde günlük 200 mg/m^2) indüksiyonu ve yüksek doz sitarabin (1., 3., 5. günlerde 12 saatte 1 3 g/m^2) konsolidasyonu ile kombinasyon halinde günde iki kere 50 mg midostaurin (n=360) veya plasebo (n=357) (1:1) ve bunu takiben 12 siklusa kadar (28 gün/siklus) başlangıç randomizasyonuna göre kesintisiz midostaurin ya da plasebo tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. Çalışma çeşitli AML ile ilişkili sitogenetik anormallikleri olan hastaları içerse de, akut premiyelositik lösemisi (M3) ya da tedaviye bağlı AML'si olan hastalar hariç tutulmuştur. Hastalar FLT3 mutasyon durumuna göre sınıflandırılmıştır: TKD, <0,7 allelik oranla ITD ve ≥0,7 allelik oranla ITD.

İki tedavi grubu, hastalık özellikleriyle ilgili başlangıç demografikleri açısından genel olarak dengelenmiştir. Hastaların medyan yaşı 47'dir (aralık: 18 ila 60 yıl), hastaların çoğunda ECOG performans durumu 0 veya 1'dir (% 88,3) ve hastaların çoğunluğunda yeni tanı AML söz konusudur (% 95). Irk bilgisi bildirilmiş olan hastalar arasında % 88,1'i beyaz ırka mensuptur. Hastaların çoğunda (% 77,4) FLT3-ITD mutasyonları olduğu, çoğunluğunda (% 47,6) allelik oranının düşük olduğu (<0,7) hastaların % 22,6'sında FLT3-TKD mutasyonları olduğu belirlenmiştir. Midostaurin kolunda hastaların % 48'i, plasebo kolunda ise hastaların % 41'i erkektir.

Hematopoietik kök hücre nakline (SCT) devam eden hastalar, kök hücre infüzyonundan önce ya da infüzyon sırasında çalışma tedavisi almayı bırakmıştır. Genel SCT oranı midostaurin artı standart kemoterapi kolunda % 59,4 (214/360) ve plasebo artı standart kemoterapi kolunda % 55,2 (197/357) olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar sağkalım açısından takip edilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak ölçülen genel sağkalımdır (OS). Birincil analiz, son hastanın randomizasyonundan itibaren minimum yaklaşık 3,5 yıllık bir takipten sonra yapılmıştır. Çalışmada, plasebo artı standart kemoterapi karşısında midostaurin artı standart kemoterapi için ölüm riskinde % 23'lük bir azalmaya birlikte OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (bkz. Tablo 6 ve Şekil 1).

Şekil 1 Genel sağkalım için Kaplan-Meier eğrisi, SCT için sansürlenmemiş



Kritik ikincil sonlanım noktası olaysız sağkalımdır (EFS; bir EFS olayı, protokol tedavisi başlatıldıktan sonraki 60 gün içinde tam remisyon (CR) elde edememe, relaps ya da herhangi bir nedenle ölüm olarak tanımlanmıştır). EFS, plasebo artı standart kemoterapi ile karşılaştırıldığında midostaurin artı standart kemoterapiyle istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir (HR: 0,78 [% 95 GA, 0,66 ila 0,93] p = 0,0024), ve medyan EFS sırasıyla 3 ay ila 8,2 ay; bkz. Tablo 5.

Tablo 5 Midostaurinin AML'de etkililiği

Etkililik Parametresi	**Midostaurin n=360**	**Plasebo n=357**	**HR* (%95 GA)**	**P-değeri¥**
Genel Sağkalım (OS)[1]				
Medyan OS (ay) (%95 GA)	74,7 (31,5-NE)	25,6 (18,6-42,9)	0,77 (0,63-0,95)	0,0078
5. yılda Kaplan-Meier tahminleri (%95 GA)	0,51 (0,45-0,56)	0,43 (0,38-0,49)		
Olaysız Sağkalım (EFS)[2]				
Tedavi başlangıcından sonraki 60 gün içinde CR'ler göz önünde bulundurularak medyan EFS (ay) (%95 GA)	8,2 (5,4-10,7)	3,0 (1,9-5,9)	0,78 (0,66-0,93)	0,0024
İndüksiyon sırasında herhangi bir zamandaki CR'ler göz önünde bulundurularak medyan EFS (ay) (%95 GA)	10,2 (8,1-13,9)	5,6 (2,9-6,7)	0,73 (0,61-0,87)	0,0001

Hastalıksız Sağkalım (DFS)				
Medyan DFS (ay) (%95 GA)	26,7 (19,4-NE)	15,5 (11,3-23,5)	0,71 (0,55-0,92)	0,0051
Tam Remisyon (CR)				
Tedavi başlangıcından sonraki 60 gün içinde (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073[§]
İndüksiyon sırasında herhangi bir zamanda (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027[§]
Kümülatif relaps insidansı (CIR)				
Medyan (%95 GA)	NE (25,7-NE)	17,6 (12,7-46,3)	0,68 (0,52-0,89)	0,0023

[1] birincil sonlanım noktası. [2] kilit ikincil sonlanım noktası; NE: Hesaplanmamıştır

*Randomizasyon FLT3 mutasyon faktörüne göre sınıflandırılmış Cox regresyon modeli kullanılarak tahmin edilmiş tehlike oranı (HR)

[¥]Randomizasyon FLT3 mutasyon faktörüne göre sınıflandırılmış log-sıra testi kullanılarak hesaplanmış tek taraflı p-değeri

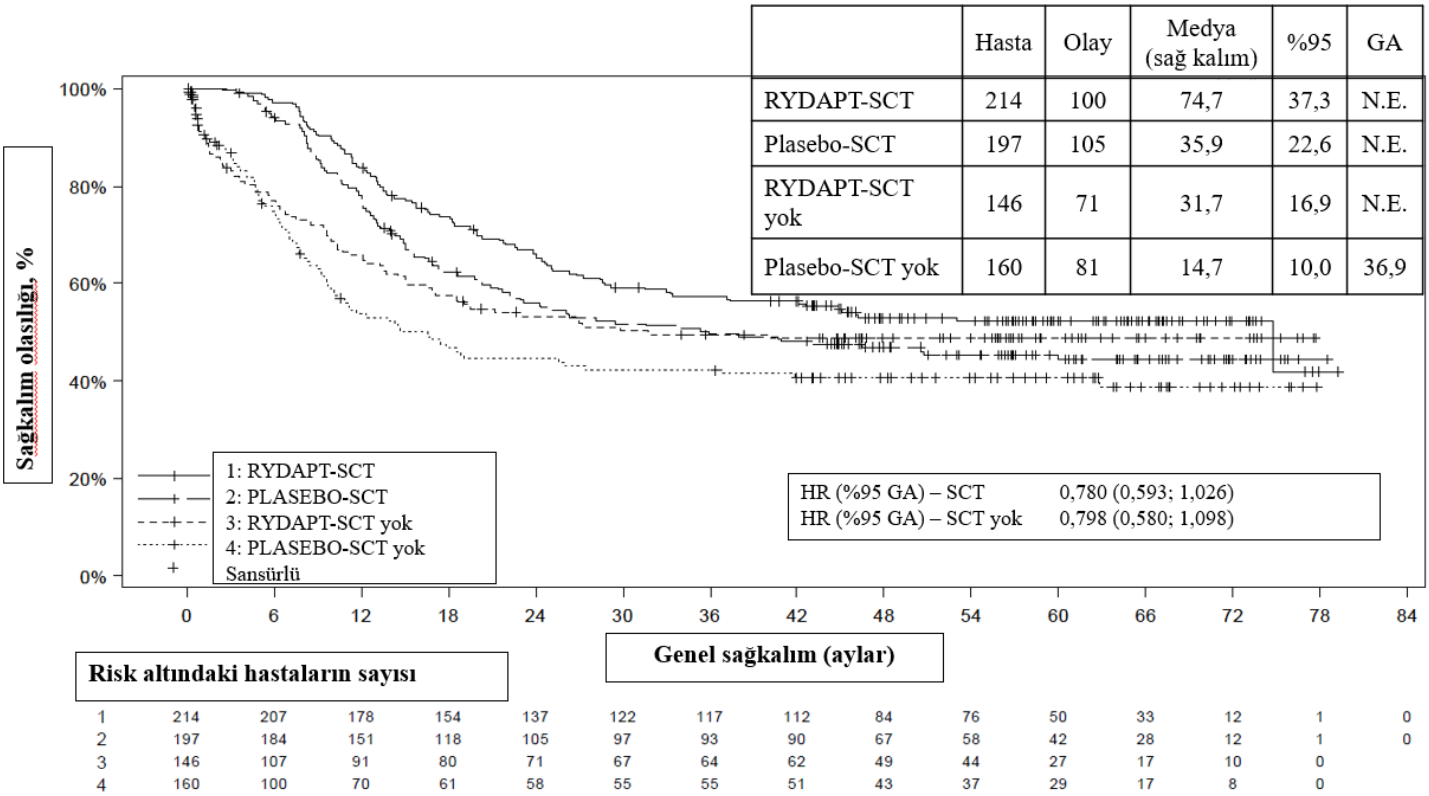
[§] Anlamlı değil

Midostaurin kolu için gün 60 itibariyle CR oranı bakımından midostaurin lehine olan (% 58,9 karşısında % 53,5; p=0,073), indüksiyon sırasındaki tüm CR'ler göz önünde bulundurulduğunda devam eden (% 65 karşısında % 58; p=0,027) bir trend söz konusu olmuştur. Buna ek olarak, indüksiyon sırasında tam remisyon elde eden hastalarda, 12. aydaki kümülatif relaps insidansı midostaurin kolunda % 26 karşısında plasebo kolunda % 41 bulunmuştur.

SCT zamanında sansürlenen gerek OS gerekse EFS için duyarlılık analizleri de, plaseboya kıyasla midostaurin artı standart kemoterapi ile klinik faydayı desteklemiştir.

SCT durumuna göre OS sonuçları Şekil 2'de gösterilmektedir. EFS için, çalışma tedavisi başladıktan sonraki 30 gün içindeki remisyonlar göz önünde bulundurulduğunda, HR değeri SCT'li hastalar için 0,602 (% 95 GA: 0,372-0,974) ve SCT'siz hastalar için 0,827 (% 95 GA: 0,689-0,993) olarak midostaurin lehine sonuç vermiştir.

Şekil 2 AML'de SCT durumuna göre genel sağkalım için Kaplan Meier eğrisi



	Hasta	Olay	Medya (sağ kalım)	%95	GA
RYDAPT-SCT	214	100	74,7	37,3	N.E.
Plasebo-SCT	197	105	35,9	22,6	N.E.
RYDAPT-SCT yok	146	71	31,7	16,9	N.E.
Plasebo-SCT yok	160	81	14,7	10,0	36,9

Bir alt grup analizinde kadınlarda göze çarpan bir OS faydası gözlenmemiştir ancak tüm ikincil etkililik sonlanım noktalarında bir tedavi faydası gözlenmiştir (bkz. Tablo 6).

Tablo 6 AML'de cinsiyete göre OS, EFS, CR, DFS ve CIR'a genel bakış

Sonlanım noktası	**Genel %95 GA**	**Erkekler %95 GA**	**Kadınlar %95 GA**
OS (HR)	0,774 (0,629-0,953)	0,533 (0,392-0,725)	1,007 (0,757-1,338)
EFS (CR indüksiyon) (HR)	0,728 (0,613-0,866)	0,660 (0,506-0,861)	0,825 (0,656-1,037)
CR indüksiyon (OR)	0,743* (0,550-1,005)	0,675* (0,425-1,072)	0,824* (0,552-1,230)
DFS (CR indüksiyon) (HR)	0,663 (0,516-0,853)	0,594 (0,408-0,865)	0,778 (0,554-1,093)
CIR (CR indüksiyon) (HR)	0,676 (0,515-0,888)	0,662 (0,436-1,006)	0,742 (0,516-1,069)
*Olasılık oranı şu şekilde hesaplanmıştır (Tedavide tam remisyon yok/ Tedavide tam remisyon var) / (Plaseboda tam remisyon yok/ Plaseboda tam remisyon var HR= Tehlike oranı; OR=olasılık oranı			

60-70 yaş arası hastalardaki etkililik ve güvenlilik, FLT3-ITD mutasyonlu AML hastalarında allojenik SCT dahil konsolidasyon, tekli ajan idame tedavisi ve yoğun indüksiyon ile kombinasyon halinde midostaurinin incelendiği faz II, tek kollu, araştırmacı tarafından başlatılan bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nihai analize göre, 2 yılda (birincil sonlanım

notası) EFS oranı %34 (%95 CI: 27, 44) ve 60 yaşından büyük hastalarda (440 hastadan 128'i) medyan genel sağkalım 22,7 aydır.

İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL

Hep birlikte ilerlemiş sistemik mastositoz (SM) olarak anılan ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'li hastalarda midostaurinin etkililiği, açık etiketli, tek kollu ve çok merkezli iki çalışmada (toplam 142 hasta) değerlendirilmiştir.

Pivotal çalışma, ilerlemiş SM'si olan 116 hasta üzerinde gerçekleştirilen çok merkezli, tek kollu bir faz II çalışmadır (Çalışma CPKC412D2201). Midostaurin, hastalık progresyonu ya da tolere edilemeyen toksisiteye kadar günde iki kere 100 mg olarak oral yoldan uygulanmıştır. Kaydedilen 116 hastanın 89'u yanıt değerlendirmesi için uygun kabul edilmiştir ve birincil etkililik popülasyonunu oluşturmuştur. Bunların içinde 73 hastada ilerlemiş SM (57'sinde AHNMD) ve 16'sında MCL (6'sında AHNMD) tespit edilmiştir. Birincil etkililik popülasyonunda medyan yaş 64'tür ve hastaların yarısı ≥65'tir. Hastaların yaklaşık üçte biri (%36) ilerlemiş SM, SM-AHN veya MCL için daha önce anti-neoplastik tedavi görmüştür. Başlangıçta birincil etkililik popülasyonunda, hastaların % 65'inde ≥1 ölçülebilir C bulgusu (trombositopeni, hipoalbuminemi, anemi, yüksek total bilirubini, transfüzyona bağımlı anemi, kilo kaybı, nötropeni, yüksek ALT veya AST) belirlenmiştir. Hastaların % 82'sinde KIT D816V mutasyonu tespit edilmiştir.

Birincil sonlanım noktası toplam yanıt oranıdır (ORR). Yanıt oranları değiştirilmiş Valent ve Cheson kriterlerine göre değerlendirilmiş ve yanıtlar bir çalışma yürütme komitesi tarafından doğrulanmıştır. İkincil sonlanım noktaları şunları kapsamaktadır: yanıt süresi, yanıta kadar geçen süre ve toplam sağkalım. Midostaurinin yanıtları Tablo 7'de sunulmaktadır. KIT D816V durumundan, daha önceki tedavilerin sayısından ve bir AHNMD'nin varlığı ya da yokluğundan bağımsız olarak aktivite gözlenmiştir. Gerek KIT D816V mutasyonu pozitif hastalarda (ORR=% 63) gerekse KIT D816V yabanıl tip veya bilinmeyen hastalarda (ORR=% 43,8) doğrulanmış yanıtlar gözlenmiştir. Bununla birlikte KIT D816V pozitif hastalar 33,9 ay (% 95 GA: 20,7-42) için medyan sağkalım KIT D816V yabanıl tip veya bilinmeyen hastalara kıyasla (10 ay (% 95 GA: 6,9-17,4) daha uzun olmuştur. Hastaların % 46'sında kemik iliği filtrasyonunda % 50'yi aşan azalma ve % 58'sinde serum triptaz düzeylerinde % 50'yı aşan azalma olmuştur. Dalak hacmi, en az 1 başlangıç sonrası değerlendirmesi olan hastaların % 68,9'unda ≥%10 azalmıştır (hastaların % 26,7'sinde ≥% 35 azalma vardır; bu da palpasyonla % 50 azalmaya tekabül etmektedir).

Yanıta kadar geçen medyan süre 0,3 aydır (aralık: 0,1 ila 3,7 ay). Medyan takip süresi 43 aydır.

Tablo 7 İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'de RYDAPT'ın etkililiği: birincil etkililik popülasyonu

	Tümü N=89	**İlerlemiş SM N=16**	**SM-AHN N=57**	**MCL N=16**
Birincil sonlanım noktası				
Genel yanıt, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(%95 GA)	(48,6-69,8)	(47,6-92,7)	(44,1-70,9)	(24,7-75,3)
Majör yanıt, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Kısmi yanıt, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabil hastalık, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)

	Tümü N=89	İlerlemiş SM N=16	SM-AHN N=57	MCL N=16
Progresif hastalık, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
İkincil sonlanım noktaları				
Medyan yanıt süresi, ay (%95 GA)	18,6 (9,9-34,7)	36,8 (5,5-NE)	10,7 (7,4-22,8)	NR (3,6-NE)
Medyan genel sağkalım, ay (%95 GA)	26,8 (17,6-34,7)	51,1 (28,7-NE)	20,7 (16,3-33,9)	9,4 (7,5-NE)
5 yılda Kaplan-Meier tahminleri (%95 GA)	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: Tahmin Edilmemiştir; NR: Ulaşılmamıştır Çalışma dışı anti-neoplastik tedavi alan hastaların, yeni tedavide progrese olduğu kabul edilmiştir.				

Her ne kadar çalışma, modifiye Valent ve Cheson kriterlerine göre değerlendirilmek üzere tasarlanmış olsa da, post hoc açıklayıcı analiz olarak etkililik 2013 International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research ve Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM) konsensus kriterlerine göre de değerlendirilmiştir. RYDAPT'a yanıt herhangi bir hüküm olmadan uygulanan bir kompütasyonel algoritma kullanılarak tespit edilmiştir. 116 hastanın 113'ünde IWG yanıt kriterlerine göre belirlenen C bulguları söz konusu olmuştur (C bulgusu olarak assit hariç tutularak). Tüm yanıtlar göz önünde bulundurulmuş ve 12 haftalık doğrulama gerektirmiştir (bkz. Tablo 8).

Tablo 8 Algoritmik yaklaşım kullanılarak IWG-MRT-ECNM konsensus kriterlerine göre midostaurinin ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'de etkililiği

	Değerlendirilen tüm hastalar	İlerlemiş SM	SM-AHN	MCL	Bilinmeyen alt tip
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Genel yanıt oranı, n (%)	32 (28,3)	9 (60)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20)
(%95 GA)	(20,2-37,6)	(32,3-83,7)	(12,2-32)	(14,6-57)	(0,5-71,6)
En iyi genel yanıt, n (%)					
Tam remisyon	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Kısmi remisyon	17 (15)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20)
Klinik düzelme	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Yanıt süresi *					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0)
medyan (%95 GA)	NE (27-NE)	36,8 (10,3-36,8)	NE (17,3-NE)	NE (4,1-NE)	NE
Genel sağkalım					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0)

medyan (%95 GA)	29,9 (20,3-42)	51,1 (34,7-NE)	22,1 (16,8-32,2)	22,6 (8,3-NE)	NE
* Yanıtlar için doğrulama süresi: 12 hafta Analizde C bulgusu olarak assit dışlanmaktadır. Çalışma dışı anti-neoplastik tedavi alan hastaların, yeni tedavide progrese olduğu kabul edilmiştir.					

Destekleyici çalışma, ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'si olan 26 hasta üzerinde gerçekleştirilmiş bir tek kollu, çok merkezli, açık etiketli bir faz II çalışmadır (CPKC412A2213). Midostaurin 28 günden oluşan sikluslarda günde iki kere 100 mg olarak oral yoldan uygulanmıştır. İkinci siklus sonunda majör yanıt (MR) ya da kısmı yanıtın (PR) olmaması, çalışma tedavisinin bırakılmasına yol açmıştır. 20 (% 76,9) hastada ilerlemiş SM (17'sinde [% 85] AHNMD) ve 6 hastada (% 23,1) MCL vardır (2'sinde [% 33,3] AHNMD). Medyan yaş 64,5'tir ve hastaların yarısı ≥65 yaşındadır. Başlangıçta hastaların % 88,5'inde >1 C bulgusu belirlenmiştir ve hastaların % 69,2'sine daha önce en az bir tane anti-neoplastik rejim uygulanmıştır.

Birincil sonlanım noktası, tedavinin ilk iki siklusu sırasında Valent kriterleri tarafından değerlendirilmiş ORR'dir. On dokuz hasta (% 73,1; % 95 GA = [52,2-88,4]), tedavinin ilk iki siklusu sırasında bir yanıta ulaşmıştır (13 MR; 6 PR). Medyan takip süresi 73 aydır ve medyan yanıt süresine ulaşılmamıştır. Medyan genel sağkalım 40 aydır (hastalar, tedavi bırakıldıktan sonra sağkalım için yalnızca en fazla bir yıl takip edilmiştir).

Pediyatrik popülasyon

Bir Faz II çalışmada, midostaurin, FLT3 mutasyonlu yeni tanı konmuş AML'li pediyatrik hastalarda kemoterapi ile kombinasyon halinde araştırılmıştır. Çalışmaya katılan üç FLT3 mutasyonlu AML hastasından, 2 hastada (10 ve 14 yaş) kemoterapi (1-5 günde 2 g/m^2/gün sitarabin, 1-5 günde 30 mg/m^2/gün fludarabin ve 2.,4. ve 6. günlerde 12 mg/m^2/gün idarubisini içeren) ile kombinasyon halinde midostaurinin ikinci indüksiyon döngüsünden sonra (günde iki kez 30 mg/m^2) doz sınırlayıcı toksisiteler (DLT'ler) gözlemlenmiştir. Her iki hasta da, belirgin şekilde gecikmiş hematolojik iyileşmeler göstermiştir (örn., birinci hastada tedavide 44 gün , ikinci hastada tedavide 51 gün süren uzun süreli 4. derece trombositopeni ve ikinci hastada tedavide 46 gün süren 4. derece nötropeni). Her iki hastaya da birinci indüksiyon döngüsünde sitarabin, etoposid ve idarubisin ile kombinasyon halinde midostaurin uygulanmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Midostaurin iyi emilim ve kötü çözünürlüğe sahip bir bileşiktir. Metabolitlerinden ikisi farmakolojik aktiviteler göstermiştir (CGP52421 ve CGP62221). Çoklu dozlardan sonra midostaurin ve CGP62221'in farmakokinetiği zamana bağlı olmuş, yaklaşık ilk haftada bir ilk artış gözlenmiş, bunu 28. günde konsantrasyonlarda kararlı duruma ulaşana dek bir düşüş izlemiştir. CGP52421 konsantrasyonlarının midostaurin ve CGP62221 kadar anlamlı ölçüde azaldığı görülmemektedir.

Emilim:

Oral uygulama sonrasında midostaurinin mutlak biyoyararlanımı bilinmemektedir.

İnsanlarda midostaurinin oral uygulama sonrası emilimi hızlıdır ve toplam radyoaktivitenin t_{maks}'ı dozdan 1-3 saat sonra gözlenmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hastalarda

emilimin günde iki kez 50 mg'ın üzerindeki dozlarda dozla orantılı değerden düşük olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde, tek doz 50 mg midostaurinin tok karnına uygulanmasından sonra midostaurinin EAA değeri 20800 ng*s/mL'ye yükselmiş ve C_{maks} değeri 963 ng/mL'ye düşmüştür (bkz. Bölüm 4.5). Benzer şekilde CGP52421 ve CGP62221 için de EAA değeri sırasıyla 19000 ve 29200 ng*s/mL'ye yükselmiş ve C_{maks} değeri 172 ve 455 ng/mL'ye düşmüştür. Ayrıca, yüksek oranda yağ içeren bir öğünle birlikte pik konsantrasyona kadar geçen süre uzamıştır. t_{maks} tüm entiteler için uzamış, midostaurin medyan t_{maks} değeri 3 saat olmuş, CGP52421 ve CGP62221 için t_{maks} değeri sırasıyla 6 ve 7 saate uzamıştır. Klinik çalışmalarda RYDAPT'ın etkililiği ve güvenliliği, hafif bir öğünle uygulama sonrasında incelenmiştir. İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL hastalarında tok karnına midostaurinin 100 mg'lık tek dozunun uygulanmasının ardından midostaurinin EAA_{sonsuz}, C_{maks} ve t_{maks} değerleri sırasıyla 49600 ng*s/mL, 2940 ng/mL ve 3 saat olmuştur. CGP52421 için $EAA_{0\text{-}12s}$ ve C_{maks} değerleri sırasıyla 2770 ng*s/mL ve 299 ng/mL bulunmuştur. CGP62221 için ise $EAA_{0\text{-}12s}$ ve C_{maks} değerleri sırasıyla 8700 ng*s/mL ve 931 ng/mL olmuştur. Midostaurinin günde iki kez 100 mg oral dozlarından sonra AML ve İlerlemiş SM, SMAHN, MCL hastalarında $C_{min,ss}$ plazma midostaurin değerleri sırasıyla 919 ve 1060 ng/mL olmuştur. AML ve ilerlemiş SM, SM-AHN, MCL popülasyonunda CGP62221'in $C_{min,ss}$ değeri sırasıyla 1610 ng/mL ve 2020 ng/mL bulunmuştur. AML ve ilerlemiş SM, SM-AHN, MCL popülasyonunda ise CGP52421'in değeri sırasıyla 8630 ng/mL ve 2860 ng/mLölçülmüştür.

Dağılım:

Midostaurin, 95,2 L (Vz/F) geometrik ortalamasıyla yüksek bir doku dağılımına sahiptir. Midostaurin ve metabolitleri, eritrositlerden ziyade büyük oranda plazmada dağılır. *In vitro* veriler, midostaurinin, albümin, α1-asit glikoprotein (AGP) ve lipoprotein gibi plazma proteinlerine % 98'den yüksek bir oranda bağlandığını göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Midostaurin temelde oksidatif yolaklarla olmak üzere CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilir.

Başlıca plazma bileşenleri midostaurin ve iki majör aktif metabolit olan CGP62221 (O-demetilasyon yoluyla) ve CGP52421'i (hidroksilasyon yoluyla) içermiş olup bunlar, midostaurinin 50 mg'lık tek dozundan 96 saat sonra toplam plazma maruziyetinin sırasıyla % 27,7 ± 2,7'si ve % 38 ± 6,6'sını oluşturmaktadır.

Eliminasyon:

Midostaurin, CGP62221 ve CGP52421'in plazmadaki medyan terminal yarı-ömrü yaklaşık olarak 20,9, 32,3 ve 471 saattir. Sağlıklı gönüllülerde görünür plazma klirensi (CL/F) 2,4-3,1 l/saat bulunmuştur. AML ve ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL hastalarında kararlı durumda midostaurin klirens için popülasyon farmakokinetiği tahminleri 5,9 l/s ve 4,4 l/s olmuştur. İnsan Kütle Denge çalışmasının bulguları, fekal atılımın, büyük oranda metabolitleri şeklinde (dozun % 73'ü) olmak üzere, temel atılım yolu olduğunu göstermiştir (dozun % 78'i); diğer yandan değişmemiş midostaurin, dozun % 3'ünü oluşturmaktadır. Dozun yalnızca % 4'ü idrarda tespit edilmiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Genel olarak midostaurin ve metabolitleri, 25 mg ila 100 mg aralığındaki tek bir dozdan sonra doz-oransallığından önemli bir sapma göstermemiştir. Diğer yandan, günde 50 mg ila 225 mg

aralığındaki çoklu dozlardan sonra maruziyette doz oransallığından daha düşük bir artış olmuştur.

Çoklu oral dozları takiben, midostaurin zamana bağlı bir farmakokinetik sergilemiştir; ilk haftada plazma konsantrasyonlarında bir başlangıç artışı olmuş (pik C_{min}) ve daha sonra bunu, yaklaşık 28 gün sonraki kararlı duruma kadar zaman içinde bir azalma takip etmiştir (2,5 kat azalma). Midostaurinin azalan konsantrasyonlarının kesin mekanizması net olmamakla birlikte olasılıkla midostaurin ve iki aktif metaboliti CGP52421 ve CGP62221'in CYP3A4 üzerindeki oto-indüksiyon özelliklerinden kaynaklanmaktadır. CGP62221 metabolitinin farmakokinetiği benzer bir eğilim sergilemiştir. Diğer yandan, bir aylık tedaviden sonra midostaurin ile karşılaştırıldığında, CGP52421 konsantrasyonları, ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL için 2,5 kata kadar ve AML için 9 kata kadar artış göstermiştir.

İlaç-ilaç etkileşim potansiyelinin *in vitro* değerlendirmesi

In vitro verilere dayanarak, midostaurin ve aktif metabolitleri olan, CGP52421 ve CGP62221'in CYP1A2 ve CYP2E1'nin inhibitörleri ve CYP2B6 (CAR aracılı indüksiyon) ve CYP1A2'nin (AhR aracılı indüksiyon) indükleyicileri oldukları kabul edilir.

In vitro deneyler, midostaurinin, CGP52421 ve CPG62221'in BCRP ve BSEP'yi potansiyel olarak inhibe edebileceğini göstermiştir. Fizyolojik temelli farmakokinetik (PBPK) modellerinin kullanıldığı simülasyonlar, kararlı durumda günde iki kez 50 mg veya 100 mg dozda verilen midostaurinin klinik olarak anlamlı OATP1B inhibisyonuna neden olmasının olası olmadığını öngörmüştür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Farmakokinetik analizlere dayalı olarak, 65 ile 85 yaş arası hastalarda midostaurin ve iki aktif metabolitinin farmakokinetiği üzerinde yaşın önemli bir etkisi tanımlanmamıştır. İlerlemiş SM, SM-AHN ve MCL ya da AML'si olan yetişkin hastalarda, herhangi bir midostaurin doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik hastalar

RYDAPT'ın çocuklar ve adölesanlarda kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.2). Pediyatrik hastalarda midostaurinin farmakokinetiği, bir popülasyon farmakokinetiği yaklaşımı kullanılarak, AML ya da MLL-rearranged ALL'li 22 hastada (12'si 0-2 yaş ve 10'u 10-17 yaş) gerçekleştirilen bir faz I, doz yükseltme monoterapi çalışmasında araştırılmıştır. Midostaurinin farmakokinetiği, tek ve çoklu dozlardan sonra 30 mg/m^2 ve 60 mg/m^2 dozları ile doz orantısaldan düşük olmuştur. Pediyatrik hastalardaki sınırlı farmakokinetik veriler nedeniyle, erişkinlerdeki midostaurin farmakokinetiği ile bir karşılaştırma yapılamamaktadır.

Cinsiyet

Midostaurin ve aktif metabolitlerinin klirensi üzerinde cinsiyetin etkisiyle ilgili popülasyon farmakokinetik model analizlerine dayalı olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir bulgunun olmadığı görülmüş ve maruziyette beklenen değişikliklerin (<%20) klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmüştür. Cinsiyete dayalı olarak midostaurin doz ayarlaması gerekli değildir.

Irk

Beyaz ve Siyah gönüllüler arasında farmakokinetik profil açısından farklılık yoktur. Sağlıklı Japon gönüllüler üzerinde gerçekleştirilen bir faz I çalışmaya göre, Beyazlar ve Siyahlar üzerinde gerçekleştirilen diğer farmakokinetik çalışmalarda gözlenenlerle karşılaştırıldığında,

midostaurinin ve metabolitlerinin (CGP62221 ve CGP52421) farmakokinetik profilleri benzerdir. Etnisiteye dayalı olarak midostaurin doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği olan hastalar

Özel bir karaciğer yetmezliği çalışmasında, başlangıçta hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği (sırasıyla, Child-Pugh Sınıf A veya B) olan hastalarda 6 gün boyunca günde iki kez 50 mg ve 7. günde tek bir 50 mg dozun oral yoldan uygulanmasından sonra ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh Sınıf C) 50 mg'lık tek doz uygulamasını takiben midostaurinin sistemik maruziyeti, normal karaciğer fonksiyonuna sahip kontroller ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Tüm gruplar için tek veya tekrarlanan dozların ardından 2 ila 3 saat sonra maksimum midostaurin konsantrasyonuna ulaşılmıştır. 1. günde, EAA_{0-12} ve C_{maks}, sağlıklı gönüllüler için sırasıyla 8130 ng*sa/mL ve 1206 ng/mL olmuştur. EAA_{0-12}, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %39 ve %36 oranında azalmıştır. 7. günde, $EAA_{Çukur}$ (1. günden 7. güne $C_{çukur}$ eğrisi altındaki maruziyet) sağlıklı gönüllülerde 5410 ng*sa/mL iken hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla %35 ve %20 azalmıştır. EAA_{tau} da 7. günde sırasıyla %28 ve %20 azalmıştır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan gönüllülerin, kontrol grubuna kıyasla daha düşük geometrik ortalama C_{max} ve midostaurin EAA_{inf} değerlerine sahip olduğu görülmüştür (C_{maks}: 1360 ng/mL, EAA_{inf}: 30100 ng.sa/mL). Midostaurinin C_{max} ve EAA_{inf} değerleri şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sırasıyla ortalama %78 ve %59 azalmıştır.

Son olarak, hastalardan elde edilen uzun vadeli veriler bir popülasyon farmakokinetiği yaklaşımı kullanılarak analiz edilmiştir. İlerlemiş SM, SM-AHN, MCL ve AML popülasyonlarında hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda karaciğer yetmezliğinin herhangi bir etkisi tanımlanamamıştır.

Genel olarak, normal karaciğer fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla hafif, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma midostaurin ve metabolitlerine (CGP62221 ve CGP52421) maruziyette (EAA) bir artış olmamıştır. Başlangıçta hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda midostaurin ve aktif metaboliti CGP62221'e maruziyet, normal karaciğer fonksiyonu olan hastalara göre önemli ölçüde daha düşüktür (bkz. Bölüm 4.2). Bununla birlikte, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olduğunu düşündürecek yeterli etkililik verisi bulunmamaktadır.

Böbrek yetmezliği olan hastalar

Renal eliminasyon, midostaurin eliminasyonu için minör bir yolaktır. Midostaurin için özel bir böbrek yetmezliği çalışması yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetiği analizleri, AML'li (n=180) ve ilerlemiş SM, SM-AHN ve MCL'li (n=141) hastalarda yapılan klinik çalışmalarda elde edilen veriler kullanılarak yürütülmüştür. Dahil edilen 321 hastanın 177'sinde daha önceden var olan hafif (n=113), orta (n=60) ya da şiddetli (n=4) böbrek yetmezliği (15 mL/dak. ≤ kreatinin klirensi [CrCL] <90 mL/dak.) bulunduğu görülmüştür. 144 hastada başlangıçta normal böbrek fonksiyonu (CrCL>90 mL/dak.) görülmüştür. Popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayalı olarak, midostaurin klirensi böbrek yetmezliğinden anlamlı oranda etkilenmemiştir ve dolayısıyla hafif ila orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Doz sınırlayıcı toksisite nedeniyle hayvanlarda klinik terapötik maruziyet düzeylerine ulaşılamamıştır. Aşağıda tarif edilen tüm hayvan bulguları, terapötik düzeylerin önemli ölçüde altındaki midostaurin maruziyetinde gözlenmiştir.

Güvenlilik farmakolojisi ve tekli/tekrarlı doz toksisitesi

Güvenlilik farmakolojisi çalışmaları, midostaurinin merkezi sinir sisteminin hayati fonksiyonlarını etkileme olasılığının olmadığına işaret etmektedir. *In vitro* şartlarda midostaurin, 12 µM çözünürlük sınırına kadar hERG kanal aktivitesini inhibe etmemektedir. İki temel insan metaboliti GGP52421 ve CGP6221 (bunlar da çözünürlük sınırında test edilmiştir), hERG akımını ılıman güvenlilik marjları ile inhibe etmiştir. Köpeklerde yapılan tekrarlı doz çalışmalarında, ayrı hayvanlarda kalp atım hızında düşüş, P-Q aralığında uzama ve düzensiz bir şekilde ortaya çıkan atriyoventriküler blok görülmüştür.

Tekrarlı doz çalışmalarında toksisite için hedef organlar; gastrointestinal sistem (köpeklerde ve maymunlarda emezis, ishal ve mukozal değişim), testisler (spermatogenezde azalma), kemik iliği (hiposelülarite) ve lenfoid organlardır (deplesyon/atrofi). Kemik iliği ve lenfoid organlar üzerindeki etkiye, lökositleri, lenfositler ve eritrositik parametrelerde düşme gibi hematolojik değişimler eşlik etmiştir. ≥3 aylık süreye sahip uzun vadeli çalışmalarda, sıçanlar, köpekler ve maymunlarda tutarlı olarak karaciğer enzimlerinde (ALT ve AST) histopatolojik karşılığı olmayan bir artış görülmüştür.

Üreme toksisitesi

Sıçanlardaki fertilite çalışmasında midostaurin, fertilitede azalma, testiküler dejenerasyon ve atrofi, sperm motilitesinde azalma, oligospermi ve aspermi, rezorpsiyon artışı, gebelik oranında azalma, implant sayısında ve canlı embriyo sayısında azalma ile ilişkilendirilmiştir.

Sıçan ve tavşanlardaki embriyo-fetal gelişim çalışmalarında geç rezorpsiyon sayısında artış, fetal ağırlıkta azalma ve iskelet ossifikasyonunda azalma gözlenmiştir.

Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal distosi ve doğrulan yavru sayısında azalma, daha düşük yavru beden ağırlıkları, hızlanmış tam göz açılması ve gecikmiş auriküler ürkme ontogenezi kaydedilmiştir.

Jüvenil hayvan çalışmaları

Jüvenil sıçanlarda gerçekleştirilen bir toksisite çalışmasında, midostaurin doğumdan sonraki 7. gün ila 70. günler arasında uygulanmıştır. Vücut ağırlığında azalma, akciğerlerde hemoraji ve mikst hücre infiltrasyonu ve mezenterik lenf nodlarında eritrositoz/eritrofagositoz görülmüştür. Fiziksel gelişim, duyusal fonksiyon, davranışsal veya üreme fonksiyonu üzerinde etki olmamıştır. Çiftleşme indeksi, fertilite indeksi ve konsepsiyon oranları 0, 5 ve 15 mg/kg/gün dozlarında azalırken 2 mg/kg/dozunda bu etkiler görülmemiştir.

Genotoksisite

Önemli genotoksisite sonlanım noktalarını içeren *in vitro* ve *in vivo* genotoksisite çalışmaları, mutajenik ya da klastojenik aktivite kanıtına işaret etmemiştir. Karsinojenisite çalışmaları yürütülmemiştir.

Çevresel risk değerlendirmesi (ERA)

Çevresel risk değerlendirmesi çalışmalarında, midostaurinin kalıcı, biyoakümülatif ve çevreye toksik etki potansiyeli olduğu gözlemlenmiştir.

6. FARMASÖTİK BİLGİLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Makrogolgliserol hidroksistearat

Makrogol

Susuz etanol

Mısır yağı mono-di-trigliseritleri

All-rac-α-tokoferol

Jelatin (Domuz kaynaklı)

Gliserol

Titanyum dioksit (E171)

Demir oksit sarı (E172)

Demir oksit kırmızı (E172)

Saf su

Karmin (E120) (Cochenille louse kaynaklı)

Hipromelloz 2910

Propilen glikol

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30^{o}C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız. Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; 4 yumuşak kapsül içeren PA/AL/PVC blisterler

112 (4x28) yumuşak kapsül içeren çoklu paketler

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/499

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

17.09.2018

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ