ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rydapt 25 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 25 mg di midostaurina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula molle contiene circa 83 mg di etanolo anidro e 415 mg macrogolglicerolo idrossistearato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle (capsula)

Capsula oblunga, arancione chiaro con marchio "PKC NVR" di colore rosso. Le dimensioni della capsula sono approssimativamente 25,4 x 9,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rydapt è indicato

- in combinazione con chemioterapia standard di induzione con daunorubicina e citarabina e di consolidamento con citarabina ad alte dosi seguita, per pazienti in risposta completa, da terapia di mantenimento con Rydapt come agente singolo per pazienti adulti con leucemia mieloide acuta (LMA) di nuova diagnosi con mutazione FLT3 positiva (vedere paragrafo 4.2);
- in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con mastocitosi sistemica aggressiva (aggressive systemic mastocytosis, ASM), mastocitosi sistemica associata a neoplasie ematologiche (systemic mastocytosis with associated haematological neoplasm, SM-AHN), o leucemia mastocitaria (mast cell leukaemia, MCL).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Rydapt deve essere iniziato da un medico esperto nell'uso di terapie antitumorali.

Prima di prendere midostaurina, i pazienti con LMA devono avere la conferma della mutazione FLT3 (duplicazione interna in tandem [internal tandem duplication, ITD] o dominio tirosin-chinasico [tyrosine kinase domain, TKD]) utilizzando un test validato.

Posologia

Rydapt deve essere assunto per via orale due volte al giorno a intervalli di circa 12 ore. Le capsule devono essere assunte con cibo (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

La profilassi antiemetica deve essere somministrata in accordo con la pratica clinica locale secondo la tolleranza del paziente.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

LMA
La dose raccomandata di Rydapt è di 50 mg per via orale due volte al giorno.

Rydapt è somministrato nei giorni 8-21 dei cicli di chemioterapia di induzione e di consolidamento, e poi per pazienti in risposta completa ogni giorno in monoterapia di mantenimento fino a recidiva per un massimo di 12 cicli di 28 giorni ciascuno (vedere paragrafo 4.1). Nei pazienti che ricevono un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (stem cell transplant, SCT), Rydapt deve essere interrotto 48 ore prima del regime di condizionamento per SCT.

Modifiche della dose nella LMA
Raccomandazioni per le modifiche della dose di Rydapt in pazienti con LMA sono presentate nella Tabella 1.

Tabella 1 Raccomandazioni per la sospensione, la riduzione e l'interruzione della dose di Rydapt in pazienti con LMA

Fase	**Criteri**	**Trattamento con Rydapt**
Induzione, consolidamento e mantenimento	Infiltrati polmonari di Grado 3/4	Sospendere Rydapt per il resto del ciclo. Riprendere Rydapt alla stessa dose quando l'infiltrato si risolve a Grado ≤1.
	Altre tossicità non ematologiche di Grado 3/4	Sospendere Rydapt finché le tossicità considerate almeno possibilmente correlate a Rydapt non si sono risolte a Grado ≤2, quindi riprendere Rydapt.
	Intervallo QTc >470 ms e ≤500 ms	Diminuire Rydapt a 50 mg una volta al giorno per il resto del ciclo. Riprendere Rydapt alla dose iniziale nel ciclo successivo a condizione che l'intervallo QTc migliori fino a ≤470 ms all'inizio di quel ciclo. Altrimenti continuare Rydapt 50 mg una volta al giorno.
	Intervallo QTc >500 ms	Sospendere o interrompere temporaneamente Rydapt per il resto del ciclo. Se il QTc migliora a ≤470 ms appena prima del ciclo successivo, riprendere Rydapt alla dose iniziale. Se l'intervallo QTc non è migliorato in tempo per iniziare il ciclo successivo non somministrare Rydapt durante tale ciclo. Rydapt può essere sospeso per il numero di cicli necessario fino a miglioramento del QTc.
Solo mantenimento	Neutropenia di Grado 4 (ANC <0,5 x 10^9/l)	Sospendere Rydapt fino a ANC ≥1,0 x 10^9/l, quindi riprendere a 50 mg due volte al giorno. Se la neutropenia (ANC <1,0 x 10^9/l) persiste >2 settimane e si sospetta sia correlata a Rydapt, interrompere Rydapt.
	Tossicità persistente di Grado 1/2	Tossicità persistente di Grado 1 o 2 che i pazienti ritengono inaccettabile può richiedere una sospensione fino a 28 giorni.
ANC: conta assoluta dei neutrofili		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ASM, SM-AHN e MCL
La dose iniziale raccomandata di Rydapt è 100 mg per via orale due volte al giorno.

Il trattamento deve essere continuato fino a quando si osserva beneficio clinico o fino all'insorgenza di tossicità inaccettabile.

Modifiche della dose nell'ASM, SM-AHN e MCL
Raccomandazioni per le modifiche della dose di Rydapt in pazienti con ASM, SM-AHN e MCL sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2 Raccomandazioni per la sospensione, la riduzione e l'interruzione della dose di Rydapt in pazienti con ASM, SM-AHN e MCL

Criteri	**Trattamento con Rydapt**
ANC <1,0 x 10^9/l attribuita a Rydapt in pazienti senza MCL, o ANC inferiore a 0,5 x 10^9/l attribuita a Rydapt in pazienti con valore al basale di ANC di 0,5-1,5 x 10^9/l	Sospendere Rydapt fino a ANC ≥1,0 x 10^9/l, quindi riprendere a 50 mg due volte al giorno e, se tollerato, aumentare a 100 mg due volte al giorno. Interrompere Rydapt se la bassa ANC pesiste per >21 giorni e si sospetta sia correlata a Rydapt.
Conta piastrinica inferiore a 50 x 10^9/l attribuita a Rydapt in pazienti senza MCL, o conta piastrinica inferiore a 25 x 10^9/l attribuita a Rydapt in pazienti con conta piastrinica al basale di 25-75 x 10^9/l	Sospendere Rydapt fino a una conta piastrinica maggiore o uguale a 50 x 10^9/l, quindi riprendere Rydapt a 50 mg due volte al giorno e, se tollerato, aumentare a 100 mg due volte al giorno. Interrompere Rydapt se la bassa conta piastrinica persiste per >21 giorni e si sospetta sia correlata a Rydapt.
Emoglobina inferiore a 8 g/dL attribuita a Rydapt in pazienti senza MCL, o anemia rischiosa per la vita attribuita a Rydapt in pazienti con valore al basale di emoglobina di 8-10 g/dL	Sospendere Rydapt fino a un valore di emoglobina maggiore o uguale a 8 g/dLl, quindi riprendere Rydapt a 50 mg due volte al giorno e, se tollerato, aumentare a 100 mg due volte al giorno. Interrompere Rydapt se il basso valore di emoglobina persiste per >21 giorni e si sospetta sia correlato a Rydapt.
Nausea e/o vomito di Grado 3/4 nonostante terapia anti-emetica ottimale	Sospendere Rydapt per 3 giorni (6 dosi), quindi riprendere a 50 mg due volte al giorno e, se tollerato, aumentare gradualmente a 100 mg due volte al giorno.
Altre tossicità non ematologiche di Grado 3/4	Sospendere Rydapt finché l'evento non si è risolto a Grado ≤2, quindi riprendere Rydapt a 50 mg due volte al giorno e, se tollerato, aumentare a 100 mg due volte al giorno. Interrompere Rydapt se la tossicità non si è risolta a Grado ≤2 entro 21 giorni o se la tossicità grave si ripete a una dose ridotta di Rydapt.
ANC: conta assoluta dei neutrofili Severità CTCAE: Grado 1 = sintomi lievi; 2 = sintomi moderati; 3 = sintomi severi; 4 = sintomi rischiosi per la vita.	

Dosi dimenticate
Se si dimentica una dose, il paziente deve assumere la dose successiva all'orario previsto.

In caso di vomito il paziente non deve assumere una dose aggiuntiva di Rydapt, ma deve assumere la successiva dose prevista.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazioni speciali

Anziani (≥65 anni)

Nei pazienti di età superiore a 65 anni non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti di età ≥60 anni, Rydapt deve essere utilizzato solo in pazienti eleggibili a ricevere una chemioterapia intensiva di induzione con un adeguato stato di prestazioni e senza significative comorbilità.

Compromissione renale

Per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con compromissione renale severa l'esperienza clinica è limitata e non sono disponibili dati in pazienti con malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B) non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). L'esposizione a midostaurina e al suo metabolita attivo CGP62221 è sostanzialmente inferiore nei pazienti con compromissione epatica severa rispetto a quella nei pazienti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, nei pazienti con compromissione epatica severa non vi sono dati di efficacia sufficienti per suggerire che sia necessario un aggiustamento della dose.

Leucemia promielocitica acuta

Rydapt non è stato studiato in pazienti con leucemia promielocitica acuta e quindi il suo uso non è raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Popolazione pediatrica

Rydapt non deve essere usato in combinazione con regimi chemioterapici combinati intensivi per LMA pediatrica, comprendenti antracicline, fludarabina e citarabina, a causa del rischio di prolungato recupero ematologico (come prolungata neutropenia severa e trombocitopenia) (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Modo di somministrazione

Rydapt è per uso orale.

Le capsule devono essere inghiottite intere con un bicchiere d'acqua. Le capsule non devono essere aperte, schiacciate o masticate per assicurare il corretto dosaggio ed evitare il sapore sgradevole del contenuto della capsula.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Somministrazione concomitante di potenti induttori del CYP3A4, ad esempio rifampicina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamide, fenitoina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Neutropenia e infezioni

Neutropenia si è verificata in pazienti trattati con Rydapt in monoterapia e in combinazione con chemioterapia (vedere paragrafo 4.8). La neutropenia severa (ANC $<0,5 \times 10^9$/l) è stata in generale reversibile mediante sospensione di Rydapt fino al recupero e interruzione negli studi nella ASM, SM-AHN e MCL. La conta dei leucociti deve essere monitorata regolarmente, specialmente all'inizio del trattamento.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti che sviluppano neutropenia severa inspiegabile, il trattamento con Rydapt deve essere sospeso fino a che l'ANC è ≥1,0 x 10^9/l, come raccomandato nelle Tabelle 1 e 2. Rydapt deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano ricorrente o prolungata neutropenia severa che si sospetti sia correlata a Rydapt (vedere paragrafo 4.2).

Qualsiasi genere di infezione attiva grave deve essere sotto controllo prima di iniziare il trattamento con Rydapt in monoterapia. I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di infezione, incluse eventuali infezioni correlate a dispositivi, e se viene diagnosticata un'infezione si deve avviare prontamente un trattamento appropriato, inclusa, secondo necessità, l'interruzione di Rydapt.

Disfunzione cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia sintomatica sono stati esclusi dagli studi clinici. Eventi di disfunzione cardiaca (alcuni dei quali fatali), come insufficienza cardiaca congestizia (congestive heart failure, CHF) e diminuzioni transitorie della frazione di eiezione ventricolare sinistra (left ventricular ejection fraction, LVEF), si sono verificati negli studi nella ASM, SM-AHN e MCL. Nessuna differenza in CHF è stata osservata tra i bracci di Rydapt + chemioterapia e placebo + chemioterapia nello studio randomizzato nella LMA. In pazienti a rischio, Rydapt deve essere utilizzato con cautela e il paziente deve essere monitorato attentamente valutando l'LVEF quando clinicamente indicato (al basale e durante il trattamento).

Nei pazienti trattati con midostaurina è stata osservata una aumentata frequenza di prolungamento del QTc (vedere paragrafo 4.8), tuttavia, non è stata trovata una spiegazione meccanicistica per questa osservazione. Si richiede cautela nei pazienti a rischio di prolungamento del QTc (ad esempio a causa di medicinali concomitanti e/o squilibri elettrolitici). Valutazioni dell'intervallo QT mediante ECG devono essere considerate se Rydapt viene somministrato contemporaneamente con medicinali che possono prolungare l'intervallo QT.

Tossicità polmonare

Malattia polmonare interstiziale (interstitial lung disease, ILD) e polmonite, in alcuni casi fatali, si sono verificate in pazienti trattati con Rydapt in monoterapia o in combinazione con chemioterapia. I pazienti devono essere monitorati per sintomi polmonari indicativi di ILD o polmonite e Rydapt deve essere interrotto in pazienti che presentano sintomi polmonari indicativi di ILD o polmonite senza un'eziologia infettiva che sono ≥Grado 3 (NCI CTCAE).

Tossicità embriofetale e allattamento

Le donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto; le donne in età fertile devono essere avvisate di fare un test di gravidanza entro 7 giorni prima di iniziare il trattamento con Rydapt e di usare misure contraccetive efficaci durante il trattamento con Rydapt e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

A causa del potenziale di reazioni avverse gravi da Rydapt nei lattanti, le donne devono interrompere l'allattamento con latte materno durante il trattamento con Rydapt e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Popolazione pediatrica

Rydapt non deve essere usato in combinazione con regimi chemioterapici combinati intensivi per LMA pediatrica, comprendenti antracicline, fludarabina e citarabina, a causa del rischio di prolungato recupero ematologico (come prolungata neutropenia severa e trombocitopenia) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Compromissione renale severa

Si richiede cautela quando si considera la somministrazione di midostaurina in pazienti con compromissione renale severa o malattia renale in stadio avanzato e i pazienti devono essere attentamente monitorati per tossicità (vedere paragrafo 5.2).

Interazioni

Si richiede cautela quando in concomitanza con midostaurina si prescrivono medicinali che sono potenti inibitori del CYP3A4, come ad esempio, ma non solo, antifungini (es. ketoconazolo), certi antivirali (es. ritonavir), antibiotici macrolidi (es. claritromicina) e nefazodone perché possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di midostaurina specialmente quando si (ri-)inizia il trattamento con midostaurina (vedere paragrafo 4.5). Devono essere considerati medicinali alternativi che non inibiscano potentemente l'attività del CYP3A4. In situazioni dove non esistono alternative terapeutiche soddisfacenti, i pazienti devono essere monitorati attentamente per tossicità correlata a midostaurina.

Eccipienti

Questo medicinale contiene macrogolglicerolo idrossistearato, che può causare disturbi allo stomaco e diarrea.

Questo medicinale contiene 666 mg di alcol (etanolo) in ogni dose di 200 mg (dose massima giornaliera), che è equivalente a 14 vol. % di etanolo anidro. La quantità in una dose di 200 mg di questo medicinale è equivalente a 17 mL di birra o a 7 mL di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti. L'alcol può essere dannoso nei pazienti con problemi legati all'alcol, epilessia o problemi al fegato o durante la gravidanza o l'allattamento con latte materno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Midostaurina è sottoposta a un metabolismo epatico estensivo principalmente attraverso gli enzimi CYP3A4 che sono indotti o inibiti da un numero di medicinali concomitanti.

Effetto di altri medicinali su Rydapt

Medicinali o sostanze note per influire sull'attività del CYP3A4 possono incidere sulle concentrazioni plasmatiche di midostaurina e quindi sulla sicurezza e/o sull'efficacia di Rydapt.

Potenti induttori del CYP3A4
L'uso concomitante di Rydapt con potenti induttori del CYP3A4 (es. carbamazepina, rifampicina, enzalutamide, fenitoina, erba di San Giovanni [*Hypericum perforatum*]) è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Potenti induttori del CYP3A4 diminuiscono l'esposizione di midostaurina e dei suoi metaboliti attivi (CGP52421 and CGP62221). In uno studio in soggetti sani, la somministrazione contemporanea di rifampicina (600 mg die), potente induttore del CYP3A4, allo stato stazionario con una dose singola di midostaurina 50 mg ha diminuito la C_{max} e l'AUC_{inf} di midostaurina rispettivamente in media del 73% e del 96%. CGP62221 ha mostrato un andamento analogo. La media dell'AUC_{last} di CGP52421 è diminuita del 60%.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Potenti inibitori del CYP3A4
Potenti inibitori del CYP3A4 possono aumentare le concentrazioni ematiche di midostaurina. In uno studio con 36 soggetti sani, la somministrazione contemporanea di ketoconazolo, potente inibitore del CYP3A4, allo stato stazionario con una dose singola di midostaurina 50 mg ha portato a un aumento significativo dell'esposizione a midostaurina (aumento della C_{max} di 1,8 volte e aumento dell'AUC_{inf} di 10 volte) e un aumento dell'AUC_{inf} di CGP62221 di 3,5 volte, mentre le C_{max} dei metaboliti attivi (CGP62221 e CGP52421) sono state dimezzate (vedere paragrafo 5.2). Allo stato stazionario di midostaurina (50 mg due volte al giorno per 21 giorni), con il potente inibitore del CYP3A4 itraconazolo allo stato stazionario in un sottogruppo di pazienti (N=7), l'esposizione a midostaurina allo stato stazionario (C_{min}) è stata aumentata di 2,09 volte. La C_{min} di CGP52421 è stata aumentata di 1,3 volte, mentre non è stato osservato alcun effetto significativo nell'esposizione di CGP62221 (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di Rydapt su altri medicinali

Substrati degli enzimi CYP
In soggetti sani, la somministrazione contemporanea di una dose singola di bupropione (substrato del CYP2B6) con dosi multiple di midostaurina (50 mg due volte al giorno) allo stato stazionario ha ridotto l'AUC_{inf} e l'AUC_{last} di bupropione rispettivamente del 48% e del 49% e la C_{max} del 55% rispetto alla somministrazione di bupropione da solo. Questo indica che midostaurina è un lieve induttore del CYP2B6. Medicinali con un ristretto intervallo terapeutico che sono substrati del CYP2B6 (ad esempio bupropione o efavirenz) devono essere utilizzati con cautela quando somministrati in concomitanza con midostaurina e può essere necessario un aggiustamento della dose per mantenere un'esposizione ottimale.

Sulla base di dati *in vitro*, midostaurina e i suoi metaboliti attivi, CGP52421 e CGP62221, sono inibitori di CYP1A2 e CYP2E1 e induttori di CYP1A2. Pertanto, medicinali con un ristretto intervallo terapeutico che sono substrati del CYP1A2 (ad esempio tizanidina) e del CYP2E1 (ad esempio clorzoxazone) devono essere utilizzati con cautela quando somministrati in concomitanza con midostaurina e può essere necessario un aggiustamento della dose per mantenere un'esposizione ottimale.

Substrati dei trasportatori
In soggetti sani, la somministrazione contemporanea di una dose singola di rosuvastatina (substrato di BCRP) con una dose singola di midostaurina (100 mg) ha aumentato l'AUC_{inf} e l'AUC_{last} di rosuvastatina rispettivamente del 37% e del 48%; la C_{max} è stata approssimativamente raddoppiata (2,01 volte) rispetto alla somministrazione di rosuvastatina da sola. Questo indica che midostaurina ha un lieve effetto inibitorio sui substrati di BCRP. Medicinali con un ristretto intervallo terapeutico che sono substrati del trasportatore BCRP (ad esempio rosuvastatina o atorvastatina) devono essere utilizzati con cautela quando somministrati in concomitanza con midostaurina e può essere necessario un aggiustamento della dose per mantenere un'esposizione ottimale.

Contraccettivi ormonali
In donne sane non vi è stata alcuna interazione farmacologica-farmacocinetica clinicamente significativa tra dosi multiple di midostaurina (50 mg due volte al giorno) allo stato stazionario e contraccettvi orali contenenti etinilestradiolo e levonorgestrel. Pertanto non si prevede che l'affidabilità contraccettiva di questa combinazione sia compromessa dalla somministrazione contemporanea di midostaurina.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Interazioni con il cibo

In soggetti sani, l'assorbimento di midostaurina (AUC) era aumentato in media del 22% quando Rydapt era somministrato in concomitanza con un pasto standard, e in media del 59% quando somministrato in concomitanza con un pasto ricco di grassi. La concentrazione di picco di midostaurina (C_{max}) era ridotta del 20% con un pasto standard e del 27% con un pasto ricco di grassi rispetto a uno stomaco vuoto (vedere paragrafo 5.2).

Si raccomanda che Rydapt sia somministrato con cibo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere informate che studi sugli animali mostrano che midostaurina è dannosa per lo sviluppo del feto. Alle donne in età fertile sessualmente attive si deve consigliare di fare un test di gravidanza entro 7 giorni prima di iniziare il trattamento con Rydapt e di usare misure contraccetive efficaci (metodi con tassi di gravidanza inferiori all'1%) quando assumono Rydapt e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Rydapt.

Gravidanza

Midostaurina può causare danno fetale quando somministrata a donne in gravidanza. Non vi sono adeguati e ben controllati studi in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione in ratti e conigli hanno dimostrato che midostaurina ha indotto fetotossicità (vedere paragrafo 5.3). Rydapt non è raccomandato durante la gravidanza o in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Donne in gravidanza devono essere informate del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se midostaurina o i suoi metaboliti attivi siano escreti nel latte materno. I dati disponibili negli animali hanno mostrato che midostaurina somministrata per via orale e i suoi metaboliti attivi passano nel latte materno delle ratte. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Rydapt e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di Rydapt sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali con midostaurina hanno mostrato compromissione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Rydapt altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Capogiri e vertigini sono stati riportati in pazienti che assumono Rydapt e devono essere considerati quando si valuta la capacità di un paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

LMA
La valutazione di sicurezza di Rydapt (50 mg due volte al giorno) in pazienti con LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3 si basa su uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato verso placebo con 717 pazienti. La durata mediana complessiva dell'esposizione è stata di 42 giorni (range 2-576 giorni) per i pazienti nel braccio Rydapt più chemioterapia standard verso 34 giorni (range 1-465 giorni) per i pazienti nel braccio placebo più chemioterapia standard. Per i 205 pazienti (120 nel braccio Rydapt e 85 nel braccio placebo) che sono entrati nella fase di mantenimento, la durata mediana dell'esposizione in mantenimento è stata di 11 mesi per entrambi i bracci (16-520 giorni per i pazienti nel braccio Rydapt e 22-381 giorni nel braccio placebo).

Le reazioni avverse più frequenti nel braccio Rydapt sono state neutropenia febbrile (83,4%), nausea (83,4%), dermatite esfoliativa (61,6%), vomito (60,7%), cefalea (45,9%), petecchie (35,8%) e piressia (34,5%). Le reazioni avverse più frequenti di Grado 3/4 sono state neutropenia febbrile (83,5%), linfopenia (20,0%), infezione correlata al dispositivo (15,7%), dermatite esfoliativa (13,6%), iperglicemia (7,0%) e nausea (5,8%). Le anomalie di laboratorio più frequenti sono state diminuzione dell'emoglobina (97,3%), diminuzione della conta assoluta dei neutrofili (86,7%), aumento della alanina aminotransferasi (ALT) (84,2%), aumento della aspartato aminotransferasi (AST) (73,9%) e ipokaliemia (61,7%). Le anomalie di laboratorio più frequenti di Grado 3/4 sono state diminuzione della conta assoluta dei neutrofili (85,8%), diminuzione dell'emoglobina (78,5%), aumento della ALT (19,4%) e ipokaliemia (13,9%).

Reazioni avverse gravi si sono verificate con frequenze simili nei pazienti del braccio Rydapt verso il braccio placebo. La reazione avversa grave più frequente in entrambi i bracci è stata la neutropenia febbrile (16%).

L'interruzione a causa di qualsiasi reazione avversa si è verificata nel 3,1% dei pazienti nel braccio Rydapt verso l'1,3% nel braccio placebo. Nel braccio Rydapt la reazione avversa più frequente di Grado 3/4 che ha portato all'interruzione è stata la dermatite esfoliativa (1,2%).

Profilo di sicurezza durante la fase di mantenimento
Mentre la Tabella 3 fornisce l'incidenza di reazioni avverse per la durata totale dello studio, quando la fase di mantenimento (Rydapt in monoterapia o placebo) è stata valutata separatamente, è stata osservata una differenza nel tipo e severità delle reazioni avverse. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse è stata generalmente più bassa durante la fase di mantenimento che durante la fase di induzione e consolidamento. Tuttavia, durante la fase di mantenimento le incidenze delle reazioni avverse sono state più alte nel braccio Rydapt che nel braccio placebo. Le reazioni avverse che si sono verificate più spesso nel braccio con midostaurina rispetto a placebo durante la fase di mantenimento includevano: nausea (46,4% verso 17,9%), iperglicemia (20,2% verso 12,5%), vomito (19% verso 5,4%) e prolungamento del QT (11,9% verso 5,4%).

La maggior parte delle anomalie ematologiche riportate si è verificata durante le fasi di induzione e consolidamento quando i pazienti hanno ricevuto Rydapt o placebo in combinazione con la chemioterapia. Le più frequenti anomalie ematologiche di Grado 3/4 riportate nei pazienti durante la fase di mantenimento con Rydapt sono state diminuzione della conta assoluta dei neutrofili (20,8% verso 18,8%) e leucopenia (7,5% verso 5,9%).

Le reazioni avverse riportate durante la fase di mantenimento hanno portato all'interruzione l'1,2% dei pazienti nel braccio Rydapt e nessuno nel braccio placebo.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ASM, SM- AHN e MCL

La sicurezza di Rydapt (100 mg due volte al giorno) come monoterapia in pazienti con ASM, SM-AHN e MCL è stata valutata in 142 pazienti in due studi multicentrici in aperto a braccio singolo. La durata mediana dell'esposizione a Rydapt è stata di 11,4 mesi (range: 0-81 mesi).

Le reazioni avverse più frequenti sono state nausea (82%), vomito (68%), diarrea (51%), edema periferico (35%) e stanchezza (31%). Le reazioni avverse più frequenti di Grado 3/4 sono state stanchezza (8,5%), sepsi (7,7%), polmonite (7%), neutropenia febbrile (7%) e diarrea (6,3%). Le anomalie non ematologiche di laboratorio più frequenti sono state iperglicemia (93,7%), aumento della bilirubina totale (40,1%), aumento della lipasi (39,4%), aumento della aspartato aminotransferasi (AST) (33,8%) e aumento della alanina aminotransferasi (ALT) (33,1%), mentre le anomalie ematologiche di laboratorio più frequenti sono state diminuzione della conta assoluta dei linfociti (73,2%) e diminuzione della conta assoluta dei neutrofili (58,5%). Le anomalie di laboratorio più frequenti di Grado 3/4 sono state diminuzione della conta assoluta dei linfociti (45,8%), diminuzione della conta assoluta dei neutrofili (26,8%), iperglicemia (19%) e aumento della lipasi (17,6%).

Modifiche della dose (sospensione o aggiustamento) a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 31% dei pazienti. Le reazioni avverse più frequenti che hanno condotto a modifica della dose (incidenza ≥5%) sono state nausea e vomito.

Le reazioni avverse che hanno condotto all'interruzione del trattamento si sono verificate nel 9,2% dei pazienti. Le più frequenti (incidenza ≥1%) sono state neutropenia febbrile, nausea, vomito e versamento pleurico.

Elenco riepilogativo delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1 000, <1/100); raro (≥1/10 000, <1/1 000); molto raro (<1/10 000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

LMA

La Tabella 3 presenta la categoria di frequenza delle reazioni avverse riportate nello studio di fase III in pazienti con LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3 e durante l'esperienza post-marketing.

Tabella 3 Reazioni avverse osservate nella LMA

Reazione avversa	Tutti i gradi	Gradi 3/4	Categoria di frequenza
	Rydapt + chemio n=229[1] %	Rydapt + chemio n=345[1] %	
Infezioni ed infestazioni			
Infezione correlata al dispositivo	24	15,7	Molto comune
Infezione delle vie respiratorie superiori	5,2	0,6	Comune
Sepsi neutropenica	0,9	3,5	Non comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Neutropenia febbrile	83,4	83,5	Molto comune
Petecchie	35,8	1,2	Molto comune
Linfopenia	16,6	20	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	15,7	0,6	Molto comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Iperuricemia	8,3	0,6	Comune
Disturbi psichiatrici			
Insonnia	12,2	0	Molto comune
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	45,9	2,6	Molto comune
Sincope	5,2	4,6	Comune
Tremore	3,9	0	Comune
Patologie dell'occhio			
Edema della palpebra	3,1	0	Comune
Patologie cardiache			
Ipotensione	14,4	5,5	Molto comune
Tachicardia sinusale	9,6	1,2	Comune
Ipertensione	7,9	2,3	Comune
Versamento pericardico	3,5	0,6	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Epistassi	27,5	2,6	Molto comune
Dolore laringeo	11,8	0,6	Molto comune
Malattia polmonare interstiziale/Polmonite[2]	11,4	4,9	Molto comune
Dispnea	10,9	5,5	Molto comune
Versamento pleurico	5,7	0,9	Comune
Nasofaringite	8,7	0	Comune
Sindrome da distress respiratorio acuto	2,2	2,3	Comune
Patologie gastrointestinali			
Nausea	83,4	5,8	Molto comune
Vomito	60,7	2,9	Molto comune
Stomatite	21,8	3,5	Molto comune
Dolore addominale superiore	16,6	0	Molto comune
Emorroidi	15,3	1,4	Molto comune
Disturbo anorettale	7	0,9	Comune
Disturbo addominale	3,5	0	Comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Dermatite esfoliativa	61,6	13,6	Molto comune
Iperidrosi	14,4	0	Molto comune
Secchezza della cute	7	0	Comune
Cheratite	6,6	0,3	Comune
Dermatosi neutrofila febbrile acuta[3]	-	-	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Dolore alla schiena	21,8	1,4	Molto comune
Artralgia	14	0,3	Molto comune
Dolore osseo	9,6	1,4	Comune
Dolore a un arto	9,6	1,4	Comune
Dolore al collo	7,9	0,6	Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Piressia	34,5	3,2	Molto comune
Trombosi correlate al catetere	3,5	2	Comune
Esami diagnostici			
Emoglobina diminuita*	97,3	78,5	Molto comune
Conta assoluta dei neutrofili diminuita*	86,7	85,8	Molto comune
Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata*	84,2	19,4	Molto comune
Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata*	73,9	6,4	Molto comune
Ipokaliemia*	61,7	13,9	Molto comune
Iperglicemia	20,1	7	Molto comune
Ipernatriemia*	20	1,2	Molto comune
QT dell'elettrocardiogramma prolungato[3]	19,7	5,8	Molto comune
Tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato	12,7	2,6	Molto comune
Ipercalcemia*	6,7	0,6	Comune
Peso aumentato	6,6	0,6	Comune

[1]Per i centri clinici in Nord America, sono stati raccolti 13 eventi avversi predefiniti di ogni grado. Per tutti gli altri eventi avversi, sono stati raccolti solo i Gradi 3 e 4. Pertanto, gli eventi avversi di ogni grado sono riassunti solo per i pazienti nei centri clinici non nordamericani, mentre i Gradi 3 e 4 sono riassunti per i pazienti in tutti i centri clinici.
[2]Questa reazione avversa è stata inclusa dopo identificazione nella fase di post-commercializzazione. La malattia polmonare interstiziale deriva dall'esperienza post-commercializzazione con Rydapt tramite segnalazioni di casi spontanei e casi da letteratura. Nello studio di fase III non sono stati riportati casi di malattia polmonare interstiziale.
[3]Queste reazioni avverse sono state incluse dopo identificazione nel contesto post-commercializzazione.
* Frequenza basata su valori di laboratorio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ASM, SM-AHN e MCL

La Tabella 4 presenta la categoria di frequenza delle reazioni avverse sulla base di dati aggregati da due studi in pazienti con ASM, SM-AHN e MCL.

Tabella 4 Reazioni avverse osservate nell'ASM, SM-AHN e MCL

Reazione avversa	**Rydapt (100 mg due volte al giorno) N=142**		**Categoria di frequenza**
	Tutti i gradi %	**Gradi 3/4 %**	
Infezioni ed infestazioni			
Infezione del tratto urinario	13	2,8	Molto comune
Infezione delle vie respiratorie superiori	11	1,4	Molto comune
Polmonite	8,5	7,0	Comune
Sepsi	7,7	7,7	Comune
Bronchite	5,6	0	Comune
Herpes orale	4,9	0	Comune
Cistite	4,2	0	Comune
Sinusite	4,2	0,7	Comune
Erisipela	3,5	1,4	Comune
Herpes zoster	3,5	0,7	Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Neutropenia febbrile	7,7	7,0	Comune
Disturbi del sistema immunitario			
Ipersensibilità	2,1	0	Comune
Shock anafilattico	0,7	0,7	Non comune
Patologie del sistema nervoso			
Cefalea	26	1,4	Molto comune
Capogiri	13	0	Molto comune
Disturbi dell'attenzione	7	0	Comune
Tremore	6,3	0	Comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto			
Vertigini	4,9	0	Comune
Patologie vascolari			
Ipotensione	9,2	2,1	Comune
Ematoma	6,3	0,7	Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			
Dispnea	18	5,6	Molto comune
Tosse	16	0,7	Molto comune
Versamento pleurico	13	4,2	Molto comune
Epistassi	12	2,8	Molto comune
Dolore orofaringeo	4,2	0	Comune
Malattia polmonare interstiziale/Polmonite[1]	2,1	0	Comune
Patologie gastrointestinali			
Nausea	82	5,6	Molto comune
Vomito	68	5,6	Molto comune
Diarrea	51	6,3	Molto comune
Stipsi	29	0,7	Molto comune
Dispepsia	5,6	0	Comune
Emorragia gastrointestinale	4,2	3,5	Comune

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema periferico	35	3,5	Molto comune
Stanchezza	31	8,5	Molto comune
Piressia	27	4,2	Molto comune
Astenia	4,9	0,7	Comune
Brividi	4,9	0	Comune
Edema	4,2	0,7	Comune
Esami diagnostici			
Iperglicemia (non a digiuno)*	93,7	19,0	Molto comune
Conta assoluta dei linfociti diminuita*	73,2	45,8	Molto comune
Conta assoluta dei neutrofili diminuita*	58,5	26,8	Molto comune
Bilirubina totale aumentata*	40,1	4,9	Molto comune
Lipasi aumentata*	39,4	17,6	Molto comune
Aspartato aminotransferasi (AST) aumentata*	33,8	2,8	Molto comune
Alanina aminotransferasi (ALT) aumentata *	33,1	3,5	Molto comune
Amilasi aumentata*	20,4	7,0	Molto comune
QT dell'elettrocardiogramma prolungato[1]	10,6	0,7	Molto comune
Peso aumentato	5,6	2,8	Comune
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			
Contusioni	6,3	0	Comune
Cadute	4,2	0,7	Comune

* Frequenza basata su valori di laboratorio.
[1]Queste reazioni avverse sono state incluse dopo identificazione nel contesto post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie gastrointestinali
Nausea, vomito e diarrea sono state osservate nei pazienti con LMA, ASM, SM-AHN e MCL. Nei pazienti con ASM, SM-AHN e MCL questi eventi hanno portato all'aggiustamento o alla sospensione della dose nel 26% dei pazienti e all'interruzione nel 4,2% dei pazienti. La maggior parte degli eventi si è verificata entro i primi 6 mesi di trattamento e sono stati gestiti con il supporto di medicinali profilattici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze di sovradosaggio riportate nell'uomo sono molto limitate. Dosi singole fino a 600 mg sono state somministrate con tollerabilità acuta accettabile. Le reazioni avverse osservate sono state diarrea, dolore addominale e vomito.

Non è noto un antidoto specifico per midostaurina. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per segni o sintomi di reazioni avverse, e si deve iniziare un appropriato trattamento sintomatico e di supporto.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01EX10

Meccanismo d'azione

Midostaurina inibisce molteplici recettori delle tirosin chinasi, comprese le chinasi FLT3 e KIT. Midostaurina inibisce il segnale del recettore FLT3 e induce l'arresto del ciclo cellulare e l'apoptosi nelle cellule leucemiche che esprimono i recettori mutanti FLT3 ITD o TKD o sovra-esprimono i recettori FLT3 wild-type. Dati *in vitro* indicano che midostaurina inibisce i recettori KIT con mutazione D816V a livelli di esposizione raggiunti nei pazienti (esposizione media raggiunta più alta della IC_{50}). Dati *in vitro* indicano che i recettori KIT wild-type sono inibiti in misura minore a queste concentrazioni (esposizione media raggiunta più bassa della IC_{50}). Midostaurina interferisce con i segnali aberranti mediati dai KIT D816V e inibisce proliferazione, sopravvivenza e rilascio di istamina dei mastociti.

Inoltre midostaurina inibisce molti altri recettori delle tirosin chinasi come recettore dei fattori di crescita derivati dalle piastrine (platelet derived growth factor receptor, PDGFR) o recettore dei fattori di crescita endoteliali vascolari 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2), così come i membri delle serina/treonina chinasi della famiglia PKC (protein chinasi C). Midostaurina si lega al dominio catalitico di queste chinasi e inibisce nelle cellule il segnale mitogenico dei rispettivi fattori di crescita con conseguente arresto della crescita.

Midostaurina in associazione a agenti chemioterapici (citarabina, doxorubicina, idarubicina e daunorubicina) ha determinato un'inibizione sinergica della crescita nelle linee cellulari di LMA esprimenti FLT3-ITD.

Effetti farmacodinamici

Due principali metaboliti sono stati identificati in modelli murini e umani, cioè CGP62221 e CGP52421. In saggi di proliferazione con cellule esprimenti FLT3-ITD, CGP62221 ha mostrato simile potenza rispetto al composto originale, tuttavia CGP52421 è stato di circa 10 volte meno potente.

Elettrofisiologia cardiaca
Uno studio dedicato al QT in 192 pazienti con una dose di 75 mg due volte al giorno non ha rivelato prolungamento clinicamente significativo del QT da parte di midostaurina e CGP62221 ma la durata dello studio non è stata sufficientemente lunga per stimare gli effetti sul prolungamento del QTc del metabolita ad azione prolungata CGP52421. Pertanto, la variazione rispetto al basale del QTcF con la concentrazione di midostaurina e di entrambi i metaboliti è stata ulteriormente esplorata in uno studio di fase II in 116 pazienti con ASM, SM-AHN e MCL. Alle concentrazioni mediane di picco C_{min} alla dose di 100 mg due volte al giorno, né midostaurina, CGP62221 né CGP52421 hanno mostrato un potenziale nel causare un prolungamento clinicamente significativo del QTcF, poiché i limiti superiori della variazione prevista a questi livelli di concentrazione sono stati inferiori a 10 millisecondi (rispettivamente 5,8, 2,4 e 4,0 millisecondi). Nella popolazione con ASM, SM-AHN e MCL, il 25,4% dei pazienti ha avuto almeno una misurazione ECG con un QTcF maggiore di 450 ms a il 4,7% maggiore di 480 ms.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Efficacia e sicurezza clinica

LMA

L'efficacia e la sicurezza di midostaurina in combinazione con chemioterapia standard rispetto a placebo più chemioterapia standard e come monoterapia di mantenimento sono state studiate in 717 pazienti (18-60 anni di età) in uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco. I pazienti con LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3, determinata come da studio clinico, sono stati randomizzati (1:1) per ricevere midostaurina 50 mg due volte al giorno (n=360) o placebo (n=357) in modo sequenziale in combinazione con trattamento standard di induzione con daunorubicina (60 mg/m^2 die nei giorni 1-3) / citarabina (200 mg/m^2 die nei giorni 1-7) e di consolidamento con citarabina ad alte dosi (3 g/m^2 ogni 12 ore nei giorni 1, 3, 5), seguita dal trattamento continuativo con midostaurina o placebo secondo l'assegnazione iniziale per ulteriori 12 cicli (28 giorni/ciclo). Mentre lo studio ha incluso pazienti con diverse anomalie citogenetiche correlare alla LMA, sono stati esclusi i pazienti con leucemia promielocitica acuta (M3) o LMA secondaria alla terapia. I pazienti sono stati stratificati secondo lo status della mutazione FLT3: TKD, ITD con rapporto allelico <0,7 e ITD con rapporto allelico ≥0,7.

I due gruppi di trattamento erano generalmente bilanciati rispetto ai dati demografici delle caratteristiche della malattia al basale. L'età mediana era 47 anni (range: 18-60 anni), la maggioranza dei pazienti aveva un performance status ECOG di 0 o 1 (88,3%), e la maggior parte dei pazienti aveva LMA *de novo* (95%). Dei pazienti con informazioni disponibili sulla razza, l'88,1% era caucasico. La maggioranza dei pazienti (77,4%) aveva mutazioni FLT3-ITD, la maggior parte dei quali (47,6%) con un basso rapporto allelico (<0,7), e il 22,6% dei pazienti aveva mutazioni FLT3-TKD. Gli uomini erano il 48% nel braccio midostaurina e il 41% nel braccio placebo.

I pazienti che sono stati sottoposti al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (SCT) hanno interrotto il trattamento in studio prima di iniziare il regime di condizionamento per SCT. Il tasso complessivo di SCT è stato del 59,4% (214/360) per i pazienti nel braccio midostaurina più chemioterapia standard rispetto al 55,2% (197/357) nel braccio placebo più chemioterapia standard. Tutti i pazienti sono stati seguiti per la sopravvivenza.

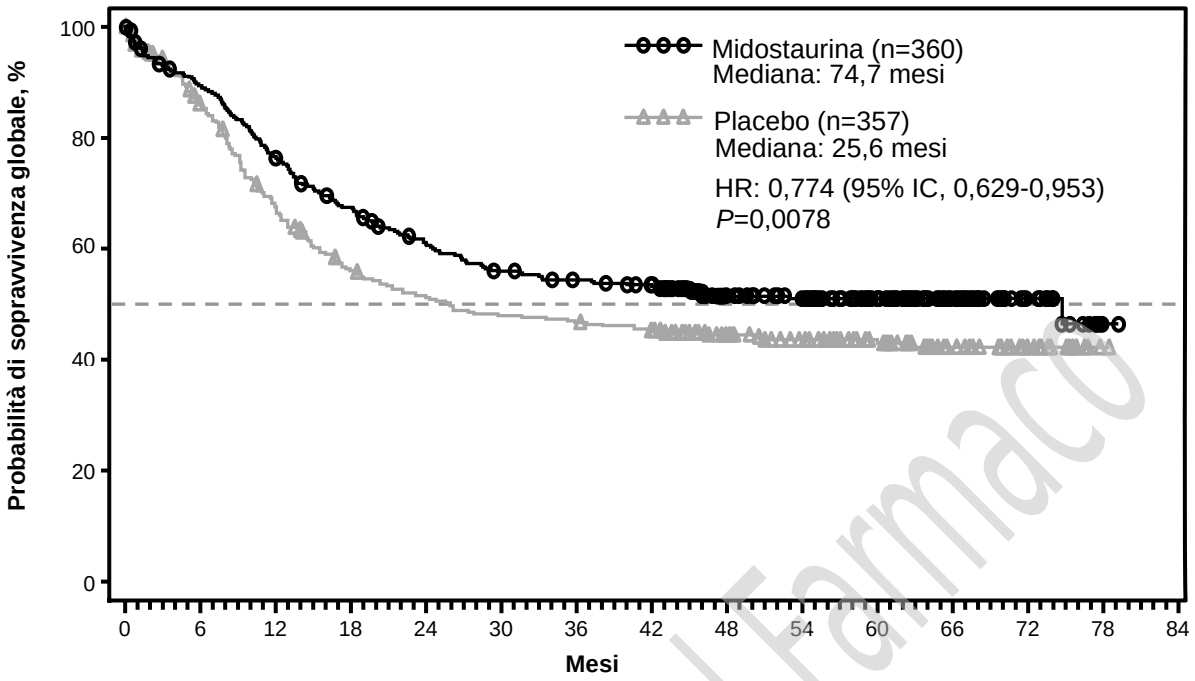
L'endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale (overall survival, OS), misurata dalla data di randomizzazione fino al decesso da qualsiasi causa. L'analisi primaria è stata condotta dopo un follow-up minimo di circa 3,5 anni dopo la randomizzazione dell'ultimo paziente. Lo studio ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'OS con una riduzione del rischio di morte del 23% per midostaurina più chemioterapia standard rispetto a placebo più chemioterapia standard (vedere Tabella 6 e Figura 1).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale, non censurate per SCT



Pazienti a rischio

Mesi	**0**	**6**	**12**	**18**	**24**	**30**	**36**	**42**	**48**	**54**	**60**	**66**	**72**	**78**	**84**
Midostaurina	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

L'endpoint secondario principale era la sopravvivenza libera da eventi (event free survival, EFS; un evento EFS è definito come un insuccesso a ottenere una remissione completa (complete remission, CR) entro 60 giorni dall'inizio della terapia in studio, o recidiva o decesso da qualsiasi causa). La EFS ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo per midostaurina più chemioterapia standard rispetto a placebo più chemioterapia standard (HR:0,78 [95% IC, 0,66-0,93] p = 0,0024), e una EFS mediana rispettivamente di 8,2 mesi e 3,0 mesi; vedere Tabella 5.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Tabella 5 Efficacia di midostaurina nella LMA

Parametro di efficacia	Midostaurina n=360	Placebo n=357	HR* (95% IC)	P-value¥
Sopravvivenza globale (OS)[1]				
OS mediana in mesi (95% IC)	74,7 (31,5, NS)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	<0,0078
Stime di Kaplan Meier a 5 anni (95% IC)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
Sopravvivenza libera da eventi (EFS)[2]				
EFS mediana in mesi, considerando CR entro 60 giorni dall'inizio del trattamento (95% IC)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
EFS mediana in mesi, considerando CR in qualsiasi momento durante l'induzione (95% IC)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
Sopravvivenza libera da malattia (disease free survival, DFS)				
DFS mediana in mesi (95% IC)	26,7 (19,4, NS)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
Remissione completa (CR)				
entro 60 giorni dall'inizio del trattamento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NS	0,073§
in qualsiasi momento durante l'induzione (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NS	0,027§
Incidenza cumulativa di recidiva (cumulative incidence of relapse, CIR)				
Mediana (95% IC)	NS (25,7, NS)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023

[1]endpoint primario; [2]endpoint secondario principale; NS: Non Stimata
*Hazard ratio (HR) stimato utilizzando il modello di regressione di Cox stratificato in base al fattore di randomizzazione della mutazione FLT3.
¥1-sided p-value calcolato utilizzando il test log-rank stratificato in base al fattore di randomizzazione della mutazione FLT3.
§Non Significativo

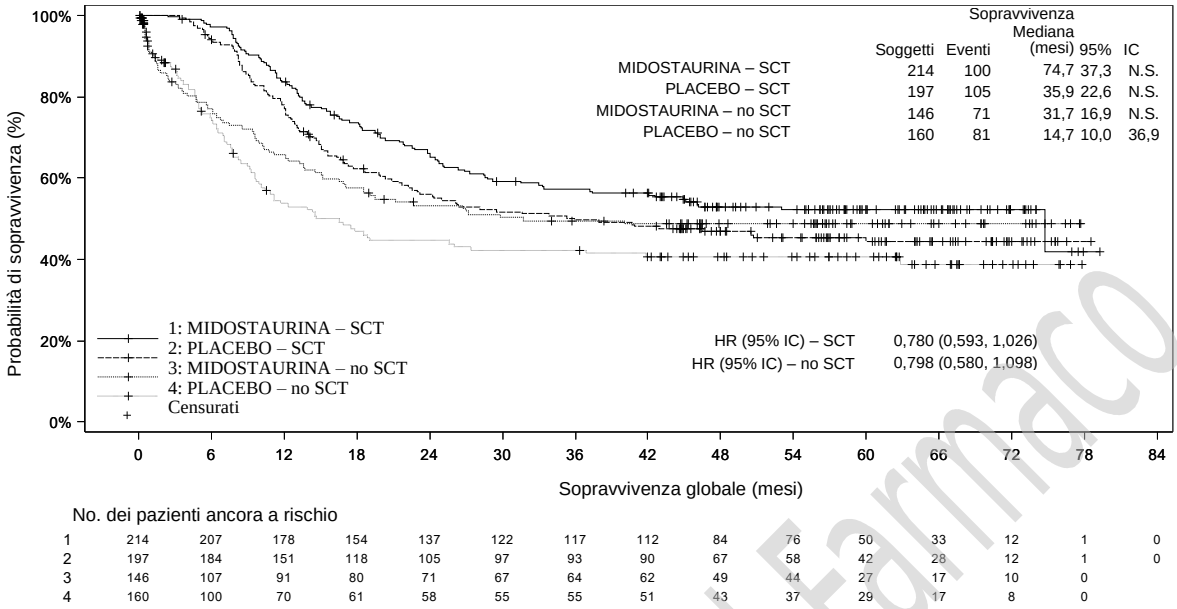
Una tendenza a favore di midostaurina è stata osservata per il tasso della CR entro il giorno 60 per il braccio midostaurina (58,9% verso 53,5%; p = 0,073) che è continuata quando sono state considerate tutte le CR durante l'induzione (65,0% verso 58,0%; p = 0,027). Inoltre, nei pazienti che hanno raggiunto una remissione completa durante l'induzione, l'incidenza cumulativa di recidiva a 12 mesi è stata del 26% nel braccio midostaurina verso il 41% nel braccio placebo.

Anche le analisi di sensibilità sia per OS sia per EFS censurate al tempo del SCT hanno supportato il beneficio clinico con midostaurina più chemioterapia standard rispetto a placebo.

I risultati per OS secondo lo stato di SCT sono riportati nella Figura 2. Per EFS, considerando le remissioni complete entro 60 giorni dall'inizio della terapia in studio, l'HR era 0,602 (95% IC: 0,372, 0,974) per i pazienti con SCT e 0,827 (95% IC: 0,689, 0.993) per i pazienti senza SCT, a favore di midostaurina.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Figura 2 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza globale secondo lo stato di SCT nella LMA



In un'analisi di sottogruppo, nessun beneficio apparente di OS è stato osservato nelle donne, tuttavia, un beneficio del trattamento è stato osservato nelle donne in tutti gli endpoint secondari di efficacia (vedere Tabella 6).

Tabella 6 Quadro generale di OS, EFS, CR, DFS e CIR per sesso nella LMA

Endpoint	**Globale 95% IC**	**Uomini 95% IC**	**Donne 95% IC**
OS (HR)	0,774 (0,629, 0,953)	0,533 (0,392, 0,725)	1,007 (0,757, 1,338)
EFS (induzione della CR) (HR)	0,728 (0,613, 0,866)	0,660 (0,506, 0,861)	0,825 (0,656, 1,037)
Induzione della CR (OR)	0,743* (0,550, 1,005)	0,675* (0,425, 1,072)	0,824* (0,552, 1,230)
DFS (induzione della CR) (HR)	0,663 (0,516, 0,853)	0,594 (0,408, 0,865)	0,778 (0,554, 1,093)
CIR (induzione della CR) (HR)	0,676 (0,515, 0,888)	0,662 (0,436, 1,006)	0,742 (0,516, 1,069)
*Odds ratio calcolato come (Nessuna remissione completa con trattamento/ Remissione completa con trattamento) / (Nessuna remissione completa con placebo/ Remissione completa con placebo) HR= Hazard ratio; OR=odds ratio			

L'efficacia e la sicurezza di midostaurina in combinazione con terapia intensiva di induzione e consolidamento, compreso SCT allogenico, e terapia di mantenimento come agente singolo in pazienti di età compresa tra i 60 e i 70 anni con LMA con mutazione FLT3-ITD sono state valutate come parte di uno studio di fase II, a braccio singolo, condotto da ricercatori indipendenti. Sulla base dell'analisi finale, il tasso di EFS a 2 anni (endpoint primario) è stato del 34% (95% IC: 27, 44) e la OS mediana è stata di 22,7 mesi nei pazienti di età superiore ai 60 anni (128 pazienti su 440).

ASM, SM-AHN e MCL

L'efficacia di midostaurina in pazienti con ASM, SM-AHN e MCL, complessivamente descritte come mastocitosi sistemica (SM) in stadio avanzato, è stata valutata in due studi multicentrici in aperto a braccio singolo (142 pazienti in totale).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Lo studio registrativo è stato uno studio multicentrico di fase II a braccio singolo in 116 pazienti con SM in stadio avanzato (Studio CPKC412D2201). Midostaurina è stata somministrata per via orale a 100 mg due volte al giorno fino progressione della malattia o tossicità intollerabile. Dei 116 pazienti arruolati, 89 sono stati considerati eleggibili per la valutazione della risposta e hanno costituito la popolazione per l'efficacia primaria. Di questi, 73 pazienti avevano ASM (57 con AHN) e 16 pazienti avevano MCL (6 con AHN). L'età mediana nella popolazione per l'efficacia primaria era di 64 anni, con circa metà dei pazienti di età ≥65 anni. Circa un terzo (36%) aveva ricevuto precedente terapia antineoplastica per ASM, SM-AHN e MCL. Nella popolazione per l'efficacia primaria, al basale il 65% dei pazienti aveva ≥1 reperto-C misurabile (trombocitopenia, ipoalbuminemia, anemia, bilirubina totale elevata, anemia trasfusione dipendente, perdita di peso, neutropenia, ALT elevata o AST elevata). La mutazione D816V di KIT è stata rilevata nell'82% dei pazienti.

L'endpoint primario era la percentuale della risposta globale (overall response rate, ORR). Le percentuali delle risposte sono state valutate in base ai criteri modificati di Valent e Cheson e le risposte sono state assegnate da un comitato di esperti dello studio. Gli endpoint secondari comprendevano la durata della risposta, il tempo alla risposta e la sopravvivenza globale. Le risposte a midostaurina sono riportate nella Tabella 7. L'attività è stata osservata indipendentemente dal numero di precedenti terapie e dalla presenza o assenza di AHN. Risposte confermate sono state osservate sia in pazienti con mutazione KIT D816V positiva (ORR=63%) sia in pazienti con KIT D816V wild type o non noto (ORR=43,8%). Tuttavia, la sopravvivenza mediana per i pazienti con KIT D816V positivo è stata più lunga, cioè 33,9 mesi (95% IC: 20,7, 42), rispetto ai pazienti con KIT D816V wild type o non noto, cioè 10 mesi (95% IC: 6,9, 17,4). Il quarantasei per cento dei pazienti ha avuto una diminuzione di infiltrazione nel midollo osseo che ha superato il 50% e il 58% ha avuto una diminuzione dei livelli di triptasi sierica che ha superato il 50%. Il volume della milza è diminuito del ≥10% nel 68,9% dei pazienti con almeno una valutazione post-basale (il 26,7% dei pazienti ha avuto una riduzione del ≥35%, che si correla con un 50% di riduzione alla palpazione).

Il tempo mediano alla risposta è stato di 0,3 mesi (range: 0,1-3,7 mesi). La durata mediana del follow-up è stata di 43 mesi.

Tabella 7 Efficacia di midostaurina nell'ASM, SM-AHN e MCL: popolazione per efficacia primaria

	Tutti N=89	**ASM N=16**	**SM-AHN N=57**	**MCL N=16**
Endpoint primario				
Risposta globale, n (%) (95% IC)	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)
Risposta maggiore, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Risposta parziale, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Malattia stabile, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Malattia progressiva, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Endpoint secondari				
Durata mediana della risposta, mesi (95% IC)	18,6 (9,9, 34,7)	36,8 (5,5, NS)	10,7 (7,4, 22,8)	NR (3,6, NS)
Sopravvivenza globale mediana, mesi (95% IC)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NS)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NS)
Stime di Kaplan-Meier a 5 anni (95% IC)	26,1 (14,6, 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3, 56,8)

NS: Non Stimata, NR: Non Raggiunta
I pazienti che hanno ricevuto terapia antineoplastica non in studio sono stati considerati come se fossero in progressione al momento della nuova terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Sebbene lo studio fosse stato disegnato per essere valutato con i criteri modificati di Valent e Cheson, secondo un'analisi esplorativa *post-hoc*, l'efficacia è stata valutata anche sulla base dei criteri stabiliti dall'International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM) del 2013. La risposta a Rydapt è stata determinata usando un algoritmo computazionale applicato senza alcuna aggiudicazione. Dei 116 pazienti, 113 avevano un reperto-C definito secondo i criteri di risposta IWG (escludendo le asciti come un reperto-C). Tutte le risposte sono state considerate e hanno richiedono una conferma a 12 settimane (vedere Tabella 8).

Tabella 8 Efficacia di midostaurina nell'ASM, SM-AHN e MCL secondo i criteri stabiliti dall'IWG-MRT-ECNM usando un approccio algoritmico

	Tutti i pazienti valutati	**ASM**	**SM-AHN**	**MCL**	**Sottotipo non noto**
	N=113	**N=15**	**N=72**	**N=21**	**N=5**
Percentuale di risposta globale, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95% IC)	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
Migliore risposta globale, n (%)					
Remissione completa	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Remissione parziale	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Miglioramento clinico	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Durata della risposta*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediana (95% IC)	NS (27,0, NS)	36,8 (10,3, 36,8)	NS (17,3, NS)	NS (4,1, NS)	NS
Sopravvivenza globale					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
mediana (95% IC)	29,9 (20,3, 42,0)	51,1 (34,7, NS)	22,1 (16,8, 32,2)	22,6 (8,3, NS)	NS

*Periodo di conferma per le risposte: 12 settimane
L'analisi esclude le asciti come un reperto-C.
I pazienti che hanno ricevuto terapia antineoplastica non in studio sono stati considerati come se fossero in progressione al momento della nuova terapia.

Lo studio di supporto è stato uno studio multicentrico di fase II in aperto a braccio singolo di 26 pazienti con ASM, SM-AHN e MCL (CPKC412A2213). Midostaurina è stata somministrata per via orale a 100 mg due volte al giorno in cicli da 28 giorni. La mancanza di una risposta maggiore (major response, MR) o di una risposta parziale (partial pesponse, PR) alla fine del secondo ciclo ha richiesto l'interruzione del trattamento in studio. Venti (76,9%) pazienti avevano ASM (17 [85%] con AHN) e 6 pazienti (23,1%) avevano MCL (2 [33,3%] con AHN). L'età mediana era di 64,5 anni con metà dei pazienti di età ≥65 anni. Al basale, l'88,5% aveva >1 reperto-C e il 69,2% aveva ricevuto almeno una precedente terapia antineoplastica.

L'endpoint primario era la ORR valutata in base ai criteri di Valent durante i primi due cicli di trattamento. Diciannove pazienti (73,1%; 95% IC=[52,2, 88,4]) hanno ottenuto una risposta durante i primi due cicli di trattamento (13 MR; 6 PR). La durata mediana del follow-up è stata di 73 mesi, la durata mediana della risposta non è stata raggiunta. La sopravvivenza globale mediana è stata di 40,0 mesi (i pazienti sono stati seguiti per la sopravvivenza solo per un anno dopo l'interruzione del trattamento).

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazione pediatrica

In uno studio di fase II, midostaurina è stata studiata in combinazione con chemioterapia in pazienti pediatrici con LMA con FLT3-mutato di nuova diagnosi. Tra i tre pazienti con LMA con FLT3-mutato arruolati nello studio, due pazienti (di 10 e 14 anni di età) hanno manifestato tossicità limitante la dose (DLTs) dopo il secondo ciclo di induzione con midostaurina (a 30 mg/m^2 due volte al giorno) in combinazione con chemioterapia (contenente citarabina 2 g/m^2/die, nei giorni 1-5; fludarabina 30 mg/m^2/die, nei giorni 1-5 e idarubicina 12 mg/m^2/die, nei giorni 2, 4 e 6). Entrambi i pazienti hanno mostrato recuperi ematologici notevolmente ritardati (cioè prolungata trombocitopenia di grado 4 durata per 44 giorni nel primo paziente e 51 giorni nel secondo paziente e neutropenia di grado 4 durata per 46 giorni nel secondo paziente). Nel primo ciclo di induzione entrambi i pazienti avevano ricevuto midostaurina in combinazione con citarabina, etoposide e idarubicina.

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rydapt in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della mastocitosi maligna e la leucemia mastocitaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Rydapt in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della leucemia mieloide acuta (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Midostaurina è un composto con buon assorbimento e scarsa solubilità. Due dei suoi metaboliti hanno mostrato attività farmacologica (CGP52421 e CGP62221). A seguito di dosi multiple, la farmacocinetica di midostaurina e CGP62221 è risultata tempo-dipendente, con un aumento iniziale osservato nella prima settimana, seguito da un declino delle concentrazioni fino a raggiungere lo stato stazionario il giorno 28. Le concentrazioni di CGP52421 non appaiono diminuire così significativamente come quelle di midostaurina e CGP62221.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di midostaurina a seguito di somministrazione orale non è nota.

Nell'uomo, l'assorbimento di midostaurina era rapido dopo somministrazione per via orale, con T_{max} della radioattività totale osservata a 1-3 ore dopo la dose. L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha indicato che a dosi >50 mg due volte al giorno l'assorbimento nei pazienti era meno che proporzionale alla dose.

In soggetti sani, dopo somministrazione di una dose singola di midostaurina 50 mg con il cibo, l'AUC di midostaurina era aumentata a 20 800 ng*h/mL e la C_{max} era ridotta a 963 ng/mL (vedere paragrafo 4.5). Analogamente, per CGP52421 e CGP62221 l'AUC era aumentata rispettivamente a 19 000 e 29 200 ng*h/mLe la C_{max} era ridotta rispettivamente a 172 e 455 ng/mL. Il tempo alla concentrazione di picco era ritardato anche in presenza di un pasto ricco di grassi. La T_{max} era ritardata per tutti i prodotti, la T_{max} mediana di midostaurina era di 3 h e per CGP52421 e CGP62221 la T_{max} era ritardata rispettivamente a 6 e 7 ore.

Negli studi clinici, l'efficacia e la sicurezza di Rydapt sono state investigate dopo somministrazione con un pasto leggero. Dopo somministrazione orale di una dose singola da 100 mg di midostaurina a stomaco pieno in pazienti con ASM, SM-AHN e MCL, AUC_{inf}, C_{max} e T_{max} per midostaurina erano rispettivamente 49 600 ng*h/mL, 2 940 ng/mL e 3 h. Per CGP52421, AUC_{0-12h} e C_{max} erano rispettivamente 2 770 ng*h/mL e 299 ng/mL. Per CGP62221, AUC_{0-12h} e C_{max} erano rispettivamente 8 700 ng*h/mL e 931 ng/mL. Dopo dosi orali multiple da 100 mg bid di midostaurina le $C_{min,ss}$ plasmatiche di midostaurina nei pazienti con LMA e ASM, SM-AHN, MCL erano rispettivamente 919 e 1 060 ng/mL. Le $C_{min, ss}$ di CGP62221 nella LMA e nella popolazione ASM, SM-AHN, MCL erano rispettivamente 1 610 ng/mL e 2 020 ng/mL. Le $C_{min, ss}$ di CGP52421 nella LMA e nella popolazione ASM, SM-AHN, MCL erano rispettivamente 8 630 ng/mL e 2 860 ng/mL.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Distribuzione

Midostaurina ha una distribuzione tissutale di media geometrica di 95,2 l (Vz/F). Midostaurina e i suoi metaboliti sono distribuiti principalmente nel plasma piuttosto che nei globuli rossi. Dati *in vitro* hanno mostrato che più del 98% di midostaurina è legato alle proteine plasmatiche, come albumina, α-1 glicoproteina acida (AGP) e lipoproteine.

Biotrasformazione

Midostaurina è metabolizzata dal CYP3A4 principalmente tramite percorsi ossidativi. I principali componenti plasmatici comprendono midostaurina e i due principali metaboliti attivi, CGP62221 (tramite O-demetilazione) e CGP52421 (tramite idrossilazione), che rappresentano rispettivamente il 27,7±2,7% e il 38,0±6,6% dell'esposizione totale plasmatica a 96 ore dopo una dose singola di midostaurina 50 mg.

Eliminazione

Le emivite terminali mediane di midostaurina, CGP62221 e CGP52421 nel plasma sono circa 20,9, 32,3 e 471 ore. In soggetti sani la clearance plasmatica apparente media (CL/F) è stata di 2,4-3,1 l/h. In pazienti con LMA e ASM, SM-AHN e MCL, le stime della farmacocinetica di popolazione per la clearance di midostaurina allo stato stazionario sono state rispettivamente di 5,9 l/h e di 4,4 l/h. I risultati dello studio sull'equilibrio di massa nell'uomo hanno indicato che l'escrezione fecale è la principale via di escrezione (78% della dose), e per lo più come metaboliti (73% della dose), mentre midostaurina invariata rappresenta il 3% della dose. Solo il 4% della dose è recuperato nelle urine.

Linearità/Non linearità

In generale, midostaurina e i suoi metaboliti non hanno mostrato deviazione maggiore dalla proporzionalità della dose dopo una singola dose nell'intervallo 25 mg-100 mg. Tuttavia, vi è stato un aumento dell'esposizione inferiore alla proporzionalità della dose dopo dosi multiple giornaliere nell'intervallo di dose 50 mg-225 mg.

In seguito a dosi multiple per via orale, midostaurina ha evidenziato una farmacocinetica tempo-dipendente con un aumento iniziale delle concentrazioni plasmatiche durante la prima settimana (picco C_{min}) seguito da un declino con un tempo allo stato stazionario dopo circa 28 giorni (diminuzione di 2,5 volte). Mentre non è chiaro l'esatto meccanismo per il declino della concentrazione di midostaurina, è probabile che ciò sia causato dalle proprietà di auto-induzione di midostaurina e dei suoi due metaboliti attivi CGP52421 e CGP62221 sul CYP3A4. La farmacocinetica del metabolita CGP62221 ha mostrato un andamento simile. Tuttavia, le concentrzioni di CGP52421 sono aumentate fino a 2,5 volte nella ASM, SM-AHN e MCL e fino a 9 volte nella LMA, rispetto a midostaurina dopo un mese di trattamento.

Valutazione *in vitro* del potenziale di interazione farmacologica
Sulla base di dati *in vitro*, midostaurina e i suoi metaboliti attivi, CGP52421 e CGP62221, sono considerati inibitori di CYP1A2 e CYP2E1 e induttori di CYP2B6 (induzione mediata da CAR) e CYP1A2 (induzione mediata da AhR).

Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che midostaurina, CGP52421 e CPG62221 possono potenzialmente inibire BCRP e BSEP. Simulazioni che utilizzano modelli di farmacocinetica a base fisiologica (PBPK) hanno previsto che è improbabile che midostaurina somministrata a una dose di 50 mg o 100 mg due volte al giorno allo stato stazionario provochi un'inibizione clinicamente rilevante di OATP1B.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani
Sulla base di analisi di farmacocinetica di popolazione, per i pazienti di età compresa tra 65 e 85 anni non è stato identificato alcun impatto significativo dell'età sulla farmacocinetica di midostaurina e dei suoi due metaboliti attivi. Nei pazienti adulti con ASM, SM-AHN e MCL o LMA, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midostaurina in base all'età.

Pazienti pediatrici
Nei bambini e negli adolescenti l'uso di Rydapt non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Nei pazienti pediatrici la farmacocinetica di midostaurina in monoterapia è stata esplorata in uno studio di fase I di incremento della dose su 22 pazienti (12 di età da 0 a 2 anni e 10 di età da 10 a 17 anni) con LMA o leucemia linfoblastica acuta (LLA) con riarrangiamento del gene MLL (Mixed Lineage Leukemia) utilizzando un approccio di farmacocinetica di popolazione. La farmacocinetica di midostaurina era meno che proporzionale alla dose con le dosi di 30 mg/m^2 e 60 mg/m^2 dopo dosi singole e multiple. A causa dei limitati dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici, nessun confronto può essere fatto con la farmacocinetica di midostaurina negli adulti.

Sesso
Sulla base delle analisi, secondo il modello di farmacocinetica di popolazione, degli effetti del sesso sulla clearance di midostaurina e dei suoi metaboliti attivi non vi è stato alcun risultato statisticamente significativo e i cambiamenti previsti in termini di esposizione (<20%) non sono stati ritenuti clinicamente rilevanti. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midostaurina in base al sesso.

Razza/etnia
Non ci sono differenze nel profilo farmacocinetico fra soggetti caucasici e neri. Sulla base di un studio di fase I in volontari sani giapponesi, i profili farmacocinetici di midostaurina e dei suoi metaboliti (CGP62221 e CGP52421) sono simili rispetto a quelli osservati in altri studi di farmacocinetica condotti in caucasici e neri. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose di midostaurina in base all'etnia.

Compromissione epatica
L'esposizione sistemica a midostaurina dopo somministrazione orale di 50 mg due volte al giorno per 6 giorni e una singola dose di 50 mg il giorno 7 in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (rispettivamente Child Pugh di classe A o B) al basale e in seguito alla somministrazione di una singola dose di 50 mg in soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh di classe C) rispetto a soggetti di controllo con normale funzionalità epatica, è stata valutata in uno studio dedicato alla compromissione epatica. La massima concentrazione di midostaurina è stata raggiunta tra 2 e 3 ore dopo somministazione di dosi singole o ripetute per tutti gruppi. Il giorno 1, nei soggetti sani l'AUC_{0-12} e la C_{max} erano rispettivamente 8 130 ng*h/mL e 1 206 ng/mL. Nei soggetti con leggera e moderata compromissione epatica l'AUC_{0-12} era diminuita rispettivamente del 39% e del 36%. Il giorno 7, nei soggetti sani l'$AUC_{Ctrough}$ (esposizione sotto la curva di C_{trough} dal giorno 1 al giorno 7) era 5 410 ng*h/mL e nei soggetti con leggera e moderata compromissione epatica era diminuita rispettivamente del 35% e del 20%. Il giorno 7, l'AUC_{tau} era diminuita rispettivamente del 28% e del 20%.

I soggetti con compromissione epatica severa avevano una media geometrica della C_{max} e l'AUC_{inf} di midostaurina inferiori rispetto al gruppo di controllo (C_{max}: 1 360 ng/mL, AUC_{inf}: 30 100 ng.h//mL). Nei soggetti con compromissione epatica severa la C_{max} e l'AUC_{inf} di midostaurina sono diminuite in media rispettivamente del 78% e del 59%.

Infine, i dati a lungo termine dei pazienti sono stati analizzati utilizzando un approccio di farmacocinetica di popolazione. Nessun impatto della compromissione epatica può essere identificato nei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica nelle popolazioni con ASM, SM-AHN, MCL e LMA.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Complessivamente, non vi è stato un aumento nell'esposizione (AUC) a midostaurina plasmatica e ai suoi metaboliti (CGP62221 and CGP52421) in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata o severa rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale. L'esposizione a midostaurina e al suo metabolita attivo CGP62221 è sostanzialmente inferiore nei pazienti con compromissione epatica severa rispetto a quella nei pazienti con normale funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, nei pazienti con compromissione epatica severa non ci sono dati di efficacia sufficienti per suggerire che sia necessario un aggiustamento della dose.

Compromissione renale
Per midostaurina l'eliminazione renale è una via minore di eliminazione. Nessuno studio dedicato alla compromissione renale è stato condotto per midostaurina. Analisi di farmacocinetica di popolazione sono state condotte utilizzando dati da studi clinici in pazienti con LMA (n=180) e ASM, SM-AHN e MCL (n=141). Dei 321 pazienti inclusi, 177 pazienti mostravano una preesistente lieve (n=113), moderata (n=60) o severa (n=4) compromissione renale (15 mL/min ≤ clearance della creatinina [CrCL] <90 mL/min). 144 pazienti mostravano al basale una normale funzionalità renale (CrCL >90 mL/min). Sulla base delle analisi di farmacocinetica di popolazione, la clearance della midostaurina non è stata influenzata significativamente dalla compromissione renale e, pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa di tossicità dose-limitante, negli animali non è stato possibile raggiungere un'esposizione ai livelli clinici terapeutici. Tutti i risultati sugli animali descritti di seguito sono stati osservati con un'esposizione a midostaurina significativamente inferiore ai livelli terapeutici.

Sicurezza farmacologica e tossicità a dosi singole e ripetute

Gli studi di sicurezza farmacologica indicano che è improbabile che midostaurina interferisca con le funzioni vitali del sistema nervoso centrale. *In vitro*, midostaurina non ha inibito l'attività del canale hERG fino al limite di solubilità di 12 µM. I due principali metaboliti umani GGP52421 e CGP62221 (testati anch'essi al limite di solubilità) hanno inibito la corrente hERG con moderati margini di sicurezza. Negli studi a dosi ripetute nel cane, una diminuzione della frequenza cardiaca, il prolungamento dell'intervallo P-Q e blocchi atrioventricolari a occorrenza sporadica sono stati osservati in singoli animali.

Negli studi a dosi ripetute, organi bersaglio per tossicità erano il tratto gastrointestinale (emesi nei cani e nelle scimmie, diarrea e alterazioni mucose), i testicoli (diminuzione della spermatogenesi), il midollo osseo (ipocellularità) e gli organi linfoidi (deplezione/atrofia). L'effetto sul midollo osseo e sugli organi linfoidi è stato accompagnato da cambiamenti ematologici di diminuzione dei globuli bianchi, linfociti e parametri eritrocitari. Un aumento degli enzimi epatici (ALT e AST) è stato costantemente osservato nei ratti, e nei cani e nelle scimmie in studi a lungo termine della durata di ≥3 mesi. Non ci sono state corrispondenti alterazioni patologiche nel fegato. Inibizione della spermatogenesi è stata osservata nei cani a dosi ≥3 mg/kg, senza correlati istopatologici.

Tossicità riproduttiva

In uno studio sulla fertilità nei ratti, midostaurina è stata associata a riduzione della fertilità, degenerazione e atrofia testicolare, riduzione della motilità degli spermatozoi, oligo- e aspermia, aumento dei riassorbimenti, diminuzione del tasso di gravidanza, del numero di impianti e di embrioni vivi.

In studi sullo sviluppo embrio-fetale nei ratti e nei conigli, sono stati osservati aumento nel numero di riassorbimenti tardivi, riduzione del peso dei feti e riduzione della ossificazione scheletrica.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale, sono stati notati distocia materna e ridotte dimensioni della nidiata, pesi corporei più bassi dei piccoli, apertura completa degli occhi accelerata e ontogenesi ritardata del riflesso di trasalimento dopo stimolo sonoro.

Studi su animali giovani

In uno studio di tossicità in ratti giovani, midostaurina è stata somministrata dal giorno 7 al giorno 70 post parto. Sono stati osservati riduzione del peso corporeo, emorragia e infiltrazione di cellule miste nei polmoni e eritrocitosi/eritrofagocitosi nei linfonodi mesenterici. Non vi sono stati effetti sullo sviluppo fisico, sulla funzionalità sensoriale o sulla funzionalità comportamentale. L'indice di accoppiamento, l'indice di fertilità e i tassi di concepimento sono risultati ridotti a 0, 5 e 15 mg/kg/die, ma non a 2 mg/kg/die.

Genotossicità

Studi di genotossicità *in vitro* e *in vivo* comprendenti i relativi endpoint di genotossicità non hanno evidenziato attività mutagenica o clastogenica. Non sono stati effettuati studi di carcinogenesi.

Valutazione del rischio ambientale (*Environmental risk assessment*, ERA)

Gli studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che midostaurina ha il potenziale di essere persistente, bioaccumulabile e tossica per l'ambiente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Macrogolglicerolo idrossistearato
Macrogol
Etanolo anidro
Mono-di-trigliceridi di olio di mais
dl-alfa-tocoferolo

Involucro della capsula

Gelatina
Glicerolo
Titanio diossido (E171)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido rosso (E172)
Acqua purificata

Inchiostro dell'impressione

Carminio (E120)
Ipromellosa
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PA/Al/PVC/Al. Un blister contiene 4 capsule molli.

Confezioni contenenti 56 (2 confezioni da 28) o 112 (4 confezioni da 28) capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1218/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 settembre 2017
Data del rinnovo più recente: 30 maggio 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Norimberga
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/10/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).