

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rydapt® 25 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 25 mg Midostaurin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält circa 83 mg Ethanol und 415 mg Macrogolglycerolhydroxystearat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel (Kapsel).

Blass-orange, längliche Kapsel mit rotem Aufdruck „PKC NVR“. Die Kapsel hat eine Größe von circa 25,4 × 9,2 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rydapt wird angewendet:

- bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine FLT3-Mutation aufweisen, in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Induktion und mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit Cytarabin zur Konsolidierung und anschließend als Rydapt-Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten in kompletter Remission (siehe Abschnitt 4.2);
- als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit aggressiver systemischer Mastozytose (ASM), systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) oder Mastzelleukämie (MCL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rydapt sollte von einem in der Anwendung von Krebstherapien erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Vor der Einnahme von Midostaurin muss für AML-Patienten eine FLT3-Mutation (als interne Tandemduplikation [ITD] oder in der Tyrosinkinasedomäne [TKD]) mit einem validierten Test bestätigt werden.

Dosierung

Rydapt sollte zweimal täglich in Abständen von ungefähr 12 Stunden eingenommen werden. Die Kapseln sollten zusammen mit Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Prophylaktische Antiemetika sollten in Übereinstimmung mit der nationalen medizinischen Praxis und nach Verträglichkeit für den Patienten gegeben werden.

AML

Die empfohlene Dosis von Rydapt beträgt 50 mg oral zweimal täglich.

Rydapt wird an den Tagen 8 bis 21 der Induktions- und Konsolidierungs-Chemotherapiezyklen und anschließend bei Patienten in kompletter Remission jeden Tag als Monotherapie zur Erhaltung bis zum Rezidiv

oder bis zu 12 Zyklen von jeweils 28 Tagen gegeben (siehe Abschnitt 4.1). Bei Patienten, die eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT, *stem cell transplant*) erhalten, sollte Rydapt 48 Stunden vor der Konditionierungstherapie für die SCT abgesetzt werden.

Dosisanpassungen bei AML

Empfehlungen für Dosisänderungen von Rydapt bei Patienten mit AML sind in Tabelle 1 angegeben.

ASM, SM-AHN und MCL

Die empfohlene Anfangsdosis von Rydapt beträgt 100 mg oral zweimal täglich.

Die Behandlung sollte fortgeführt werden, solange ein klinischer Nutzen erkennbar ist oder bis eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Dosisanpassungen bei ASM, SM-AHN und MCL

Empfehlungen für Dosisänderungen von Rydapt bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL sind in Tabelle 2 auf Seite 2 angegeben.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Kommt es während der Behandlung zum Erbrechen, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis Rydapt einnehmen, sondern die nächste Dosis zur vorgesehenen Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei Patienten über 65 Jahre ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten im Alter von ≥ 60 Jahre sollte Rydapt nur bei Patienten eingesetzt werden, die für eine intensive Induktions-Chemotherapie geeignet sind und einen ausreichenden Performance-Status und keine signifikanten Komorbiditäten aufweisen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die klinische Erfahrung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen ist begrenzt und für Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium

Tabelle 1 Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Rydapt bei Patienten mit AML

Phase	Kriterien	Dosierung von Rydapt
Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie	Pulmonale Infiltrate Grad 3/4	Behandlung mit Rydapt für den Rest des Zyklus unterbrechen. Die Behandlung mit Rydapt mit derselben Dosis wieder aufnehmen, sobald sich die Infiltrate auf Grad ≤ 1 verbessert haben.
	Andere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4	Behandlung mit Rydapt unterbrechen bis sich die Toxizitäten, für die zumindest ein möglicher Zusammenhang mit Rydapt vermutet wird, auf Grad ≤ 2 verbessert haben. Anschließend die Behandlung mit Rydapt wieder aufnehmen.
	QTc-Intervall > 470 ms und ≤ 500 ms	Für den Rest des Zyklus Rydapt auf 50 mg einmal täglich reduzieren. Die Behandlung mit Rydapt mit der Anfangsdosis beim nächsten Zyklus wieder aufnehmen, wenn sich das QTc-Intervall zu Beginn dieses Zyklus auf ≤ 470 ms verbessert hat. Andernfalls mit Rydapt 50 mg einmal täglich weiterbehandeln.
	QTc-Intervall > 500 ms	Rydapt für den Rest des Zyklus absetzen oder unterbrechen. Wenn sich der QTc-Wert auf ≤ 470 ms unmittelbar vor dem nächsten Zyklus verbessert, die Behandlung mit Rydapt mit der Anfangsdosis wieder aufnehmen. Wenn sich das QTc-Intervall bei Beginn des nächsten Zyklus nicht verbessert hat, Rydapt während dieses Zyklus nicht anwenden. Rydapt kann für so viele Zyklen abgesetzt bleiben, die notwendig sind bis sich der QTc-Wert verbessert.
Nur Erhaltungstherapie	Neutropenie Grad 4 (ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l)	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis ANC ≥ 1,0 × 10 ⁹ /l, dann Behandlung mit 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei anhaltender Neutropenie (ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l) für mehr als 2 Wochen und dem Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt, ist die Behandlung mit Rydapt abzubrechen.
	Anhaltende Toxizitäten Grad 1/2	Bei anhaltenden Toxizitäten der Grade 1 oder 2, die die Patienten für unakzeptabel halten, kann eine Unterbrechung von bis zu 28 Tagen veranlasst werden.
ANC: Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>)		

Tabelle 2 Empfehlungen zur Dosisunterbrechung, Reduzierung und Abbruch von Rydapt bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL

Kriterien	Dosierung von Rydapt
Eine ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten ohne MCL, oder eine ANC niedriger als 0,5 × 10 ⁹ /l, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn einen Wert für ANC von 0,5–1,5 × 10 ⁹ /l hatten	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis ANC ≥ 1,0 × 10 ⁹ /l, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn die niedrige ANC länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht.
Eine Thrombozytenzahl niedriger als 50 × 10 ⁹ /l, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten ohne MCL, oder eine Thrombozytenzahl niedriger als 25 × 10 ⁹ /l, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn eine Thrombozytenzahl von 25–75 × 10 ⁹ /l hatten	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis Thrombozytenzahl höher oder gleich 50 × 10 ⁹ /l ist, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn die niedrige Thrombozytenzahl länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht.
Hämoglobin niedriger als 8 g/dl, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten ohne MCL, oder eine lebensbedrohliche Anämie, zurückzuführen auf Rydapt, bei Patienten, die bei Behandlungsbeginn einen Hämoglobinwert von 8–10 g/dl hatten	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis Hämoglobin höher oder gleich 8 g/dl ist, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn niedriges Hämoglobin länger als 21 Tage besteht und ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht.
Grad 3/4-Übelkeit und/oder Erbrechen trotz optimaler antiemetischer Therapie	Behandlung mit Rydapt 3 Tage (6 Dosen) unterbrechen, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit schrittweise auf 100 mg zweimal täglich erhöhen.
Andere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3/4	Behandlung mit Rydapt unterbrechen, bis sich das Ereignis auf Grad ≤ 2 verbessert hat, dann Behandlung mit Rydapt 50 mg zweimal täglich wieder aufnehmen. Bei guter Verträglichkeit auf 100 mg zweimal täglich erhöhen. Behandlung mit Rydapt abbrechen, wenn sich die Toxizität nicht innerhalb von 21 Tagen auf Grad ≤ 2 verbessert oder wenn eine schwere Toxizität bei einer reduzierten Dosis von Rydapt erneut auftritt.
ANC: Absolute Neutrophilenzahl (<i>Absolute Neutrophil Count</i>) CTCAE-Schweregrad (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>): Grad 1 = leichte Symptome; Grad 2 = mäßige Symptome; Grad 3 = schwere Symptome; Grad 4 = lebensbedrohliche Symptome.	

liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Exposition gegenüber Midostaurin und seinem aktiven Metaboliten CGP62221 ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wesentlich geringer als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten zur Wirksamkeit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor, um die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu empfehlen.

Akute Promyelozytenleukämie

Rydapt wurde bei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie nicht untersucht. Daher wird die Anwendung bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Rydapt sollte nicht in Kombination mit intensiven Kombinationschemotherapien zur

Behandlung von AML bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Anthrazyklinen, Fludarabin und Cytarabin, angewendet werden, da das Risiko einer verzögerten hämatologischen Regeneration besteht (wie z.B. einer verlängerten schweren Neutropenie und Thrombozytopenie) (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Art der Anwendung

Rydapt ist zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten mit einem Glas Wasser im Ganzen geschluckt werden. Sie dürfen nicht geöffnet, zerkleinert oder gekaut werden, um eine korrekte Dosierung sicherzustellen und den unangenehmen Geschmack des Kapselinhalt zu vermeiden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Einnahme von potenten CYP3A4-Induktoren, z.B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Carb-

amazepin, Enzalutamid, Phenytoin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie und Infektionen

Neutropenie ist bei Patienten aufgetreten, die Rydapt als Monotherapie und in Kombination mit einer Chemotherapie erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Schwere Neutropenie (ANC < 0,5 × 10⁹/l) war im Allgemeinen reversibel, wenn Rydapt in den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL bis zur Erholung ausgesetzt oder abgesetzt wurde. Die Zahl der weißen Blutkörperchen (*white blood cell counts*, WBCs) sollte regelmäßig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Bei Patienten, die eine unerklärliche schwere Neutropenie entwickeln, sollte die Behandlung mit Rydapt unterbrochen werden, bis ANC ≥ 1,0 × 10⁹/l beträgt, wie in den Tabelle 1 auf Seite 1 und Tabelle 2 empfohlen. Die Behandlung mit Rydapt ist bei Patienten abzubrechen, die eine wiederkehrende oder lange anhaltende schwere Neutropenie entwickeln, wenn ein Verdacht auf einen Zusammenhang mit Rydapt besteht (siehe Abschnitt 4.2).

Jede aktive schwere Infektion sollte vor Beginn der Rydapt-Monotherapie unter Kontrolle sein. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion, einschließlich jeglicher durch medizinische Geräte verursachter Infektionen, überwacht werden. Wird eine Infektion diagnostiziert, sollte rasch eine geeignete Behandlung eingeleitet und wenn nötig die Behandlung mit Rydapt abgebrochen werden.

Kardiale Dysfunktion

Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei den Studien zu ASM, SM-AHN und MCL sind Fälle von kardialer Dysfunktion, wie kongestive Herzinsuffizienz (*congestive heart failure*, CHF) (teilweise mit Todesfolge) und vorübergehende verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), aufgetreten. In der randomisierten AML-Studie wurde kein Unterschied hinsichtlich der CHF zwischen den Behandlungsarmen Rydapt + Chemotherapie und Placebo + Chemotherapie beobachtet. Bei Risikopatienten sollte Rydapt mit Vorsicht angewendet werden und die Patienten sollten engmaschig überwacht werden, indem die LVEF, falls klinisch indiziert, bestimmt wird (bei Behandlungsbeginn und während der Behandlung).

Eine erhöhte Häufigkeit von QTc-Verlängerung wurde bei mit Midostaurin behandelten Patienten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), wogegen eine mechanistische Erklärung für diese Beobachtung nicht gefunden werden konnte. Vorsicht ist angebracht bei Patienten mit dem Risiko für eine QTc-Verlängerung (z.B. aufgrund von Begleitmedikationen und/oder Elektrolytstörungen). Messungen der QT-Intervalle mittels EKG sollten erwogen werden, wenn Rydapt zusammen mit Arzneimitteln eingenommen wird, die das QT-Intervall verlängern können.

Lungentoxizität

Unter Rydapt-Monotherapie oder in Kombination mit einer Chemotherapie sind interstitielle Lungenerkrankung (*interstitial lung disease*, ILD) und Pneumonitis, in einigen Fällen mit Todesfolge, aufgetreten. Die Patienten sollten auf pulmonale Symptome überwacht werden, die auf ILD oder Pneumonitis hindeuten, und Rydapt sollte bei Patienten abgesetzt werden, die pulmonale Symptome haben, welche auf ILD oder Pneumonitis ohne infektiöse Ätiologie hindeuten und einem NCI CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) Grad ≥ 3 entsprechen.

Embryofetale Toxizität und Stillzeit

Schwangere Frauen sind auf das potenzielle Risiko für den Fötus hinzuweisen. Frauen im gebärfähigen Alter sind darauf hinzuweisen, dass sie innerhalb von 7 Tagen vor der Behandlung mit Rydapt einen Schwangerschaftstest durchführen müssen und während der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens 4 Monate lang nach dem Ende der Behandlung eine wirkungsvolle Empfängnisverhütung anwenden müssen.

Wegen möglichen schwerwiegenden Nebenwirkungen von Rydapt bei Säuglingen, die gestillt werden, dürfen Frauen während der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens 4 Monate lang nach dem Ende der Behandlung nicht stillen (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

Rydapt sollte nicht in Kombination mit intensiven Kombinationschemotherapien zur Behandlung von AML bei Kindern und Jugendlichen, einschließlich Anthrazyklinen, Fludarabin und Cytarabin, angewendet werden, da das Risiko einer verzögerten hämatologischen Regeneration besteht (wie z. B. einer verlängerten schweren Neutropenie und Thrombozytopenie) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Schwere Nierenfunktionsstörung

Vorsicht ist angebracht, wenn eine Behandlung von Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder mit Nierenerkrankung im Endstadium mit Midostaurin erwogen wird. Diese Patienten sollten aufmerksam in Hinblick auf Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen

Vorsicht ist geboten, wenn gleichzeitig mit Midostaurin Arzneimittel verschrieben werden, die starke Inhibitoren von CYP3A4 sind, wie, aber nicht beschränkt auf, Arzneimittel gegen Pilzinfektionen (z. B. Ketoconazol), bestimmte antivirale Arzneimittel (z. B. Ritonavir), Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin) und Nefazodon, denn diese können die Plasmakonzentration von Midostaurin erhöhen, vor allem dann, wenn die Behandlung mit Midostaurin (erneut) begonnen wird (siehe Abschnitt 4.5). Alternative Arzneimittel, die kein starkes Potenzial zur Hemmung von CYP3A4 haben, sollten in Betracht gezogen werden. Falls keine zufriedenstellenden therapeutischen Alternativen existieren, sollten die Patienten engmaschig auf Toxizität im Zusammenhang mit Midostaurin überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Macrogolglycerolhydroxystearat, das Magenverstimung und Durchfall hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 666 mg Alkohol (Ethanol) pro 200-mg-Dosis (maximale tägliche Dosis), entsprechend 14 Vol.-% Ethanol. Die Menge in einer 200-mg-Dosis dieses Arzneimittels entspricht 17 ml Bier oder 7 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Alkoholkranken, Epileptikern oder Leberkranken oder bei Schwangeren und Stillenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Midostaurin wird zu einem großen Teil in der Leber hauptsächlich durch die CYP3A4-Enzyme abgebaut, die durch eine Vielzahl gleichzeitig angewendeter Arzneimittel entweder induziert oder gehemmt werden können.

Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Rydapt

Arzneimittel oder Substanzen, von denen bekannt ist, dass sie die Aktivität von CYP3A4 möglicherweise beeinträchtigen, können sich auf die Plasmakonzentrationen von Midostaurin auswirken und daher auch auf die Sicherheit und/oder Wirksamkeit von Rydapt.

Starke CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Rydapt mit starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Rifampicin, Enzalutamid, Phenytoin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Starke CYP3A4-Induktoren verringern die Exposition von Midostaurin und seinen aktiven Metaboliten (CGP52421 und CGP62221). In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Induktors Rifampicin (600 mg täglich) im Steady State nach einer einzigen 50-mg-Dosis Midostaurin zu einer Verringerung der C_{max} von Midostaurin um durchschnittlich 73 % und der AUC_{inf} um durchschnittlich 96 %. CGP62221 zeigte ein ähnliches Verhaltensmuster. Die mittlere AUC_{last} von CGP52421 verringerte sich um 60 %.

Starke CYP3A4-Inhibitoren

Starke CYP3A4-Inhibitoren können die Blutkonzentration von Midostaurin erhöhen. In einer Studie mit 36 gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol im Steady State mit einer einzigen 50-mg-Dosis Midostaurin zu einer signifikanten Erhöhung der Midostaurin-Exposition (1,8-fache C_{max} -Erhöhung und 10-fache Erhöhung der AUC_{inf}) und einer 3,5-fachen Erhöhung der AUC_{inf} von CGP62221, wogegen die C_{max} der wirksamen Metaboliten (CGP62221 und CGP52421) um die Hälfte verringert wurde (siehe Abschnitt 5.2). Mit Midostaurin im Steady State (50 mg zweimal täglich über 21 Tage) und dem starken CYP3A4-Inhibitor Itraconazol im Steady State wurde bei dieser Subgruppe von Patienten (N = 7) die Exposition (C_{min}) von Midostaurin im Steady State um das 2,09-Fache erhöht. C_{min} von CGP52421

erhöhte sich um das 1,3-Fache, wogegen kein wesentlicher Einfluss auf die Exposition von CGP62221 beobachtet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Einfluss von Rydapt auf andere Arzneimittel

Substrate von CYP-Enzymen

Bei gesunden Probanden verringerte die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Bupropion (CYP2B6-Substrat) mit Mehrfachdosen von Midostaurin (50 mg zweimal täglich) im Steady State die AUC_{inf} und AUC_{last} von Bupropion um 48 % bzw. 49 % und C_{max} um 55 % im Vergleich zur Verabreichung von Bupropion allein. Dies deutet darauf hin, dass Midostaurin ein leichter Induktor von CYP2B6 ist. Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite, die CYP2B6-Substrate sind (z. B. Bupropion oder Efavirenz), sollten bei gleichzeitiger Verabreichung mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Es ist möglicherweise eine Dosisanpassung erforderlich, um eine optimale Exposition aufrechtzuerhalten.

Basierend auf *In-vitro*-Daten sind Midostaurin und seine aktiven Metaboliten CGP52421 und CGP62221 Inhibitoren von CYP1A2 und CYP2E1 und Induktoren von CYP1A2. Daher sollten Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP1A2 (z. B. Tizanidin) und CYP2E1 (z. B. Chlorzoxazon) sind, bei gleichzeitiger Verabreichung mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Es ist möglicherweise eine Dosisanpassung notwendig, um eine optimale Exposition aufrechtzuerhalten.

Substrate von Transportern

Bei gesunden Probanden erhöhte die gleichzeitige Verabreichung einer Einzeldosis Rosuvastatin (BCRP-Substrat) mit einer Einzeldosis Midostaurin (100 mg) die AUC_{inf} und die AUC_{last} von Rosuvastatin um 37 % bzw. 48 %. C_{max} war etwa doppelt so hoch (2,01-fach) wie bei der alleinigen Verabreichung von Rosuvastatin. Dies deutet darauf hin, dass Midostaurin eine leichte hemmende Wirkung auf BCRP-Substrate hat. Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite, die Substrate des Transporters BCRP sind (z. B. Rosuvastatin oder Atorvastatin), sollten bei gleichzeitiger Verabreichung mit Midostaurin mit Vorsicht angewendet werden. Es ist möglicherweise eine Dosisanpassung notwendig, um eine optimale Exposition aufrechtzuerhalten.

Hormonelle Verhütungsmittel

Es gab bei gesunden Frauen keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Mehrfachdosen von Midostaurin (50 mg zweimal täglich) im Steady State und oralen Verhütungsmitteln, die Ethinylestradiol und Levonorgestrel enthalten. Es ist daher nicht zu erwarten, dass die Zuverlässigkeit der empfängnisverhütenden Wirkung dieser Kombination durch die gleichzeitige Verabreichung von Midostaurin beeinträchtigt wird.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Bei gesunden Probanden erhöhte sich die Midostaurin-Resorption (AUC) um durchschnittlich 22 %, wenn Rydapt mit einer Standardmahlzeit gegeben wurde, und um durchschnittlich 59 %, wenn es zu einer fett-

reichen Mahlzeit gegeben wurde. Im Vergleich zur Einnahme auf nüchternen Magen wurde die Höchstkonzentration von Midostaurin (C_{max}) bei einer Einnahme mit einer Standardmahlzeit um 20% und bei einer Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 27% verringert (siehe Abschnitt 5.2).

Es wird empfohlen, Rydapt mit Nahrung einzunehmen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Rydapt im Tierversuch eine schädliche Wirkung auf den sich entwickelnden Fötus gezeigt hat. Sexuell aktiven Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung mit Rydapt einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Sie müssen während der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens 4 Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit Rydapt eine wirkungsvolle Verhütungsmethode anwenden (Methoden, die zu Schwangerschaftsraten von weniger als 1% führen).

Schwangerschaft

Wird Midostaurin bei schwangeren Frauen angewendet, so kann es zur Schädigung des Fötus kommen. Es liegen keine ausreichenden und gut kontrollierten Studien mit schwangeren Frauen vor. Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Midostaurin eine Fetotoxizität bewirkt (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Rydapt während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen müssen über das potenzielle Risiko für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Midostaurin oder seine aktiven Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Verfügbare Daten aus Tierstudien zeigten, dass Midostaurin und seine aktiven Metaboliten in die Milch von lactierenden Ratten übergehen. Es darf während der Dauer der Behandlung mit Rydapt und noch mindestens 4 Monate lang nach dem Behandlungsende nicht gestillt werden.

Fertilität

Es gibt keine Daten zu den Auswirkungen von Rydapt auf die Fertilität beim Menschen. Tierstudien mit Midostaurin zeigten eine Beeinträchtigung der Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Rydapt hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bei Patienten, die Rydapt einnehmen, wurde Schwindelgefühl und Vertigo beobachtet. Dies sollte berücksichtigt werden, wenn bei einem Patienten die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beurteilt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

AML

Die Beurteilung der Sicherheit von Rydapt (50 mg zweimal täglich) bei Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML basiert auf einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie mit 717 Patienten. Insgesamt betrug die mediane Dauer der Exposition 42 Tage (Spannweite 2 bis 576 Tage) für Patienten im Behandlungsarm Rydapt plus Standard-Chemotherapie gegenüber 34 Tage (Spannweite 1 bis 465 Tage) für Patienten im Behandlungsarm Placebo plus Standard-Chemotherapie. Für die 205 Patienten (120 im Rydapt-Arm und 85 im Placebo-Arm), die eine Erhaltungstherapie erhielten, betrug die mediane Dauer der Exposition während der Erhaltungstherapie in beiden Armen 11 Monate (16 bis 520 Tage für Patienten im Rydapt-Arm und 22 bis 381 Tage im Placebo-Arm).

Die häufigsten Nebenwirkungen im Rydapt-Arm waren febrile Neutropenie (83,4%), Übelkeit (83,4%), Dermatitis exfoliativa (61,6%), Erbrechen (60,7%), Kopfschmerzen (45,9%), Petechien (35,8%) und Pyrexie (34,5%). Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad 3/4 waren febrile Neutropenie (83,5%), Lymphopenie (20,0%), durch medizinische Geräte verursachte Infektion (15,7%), Dermatitis exfoliativa (13,6%), Hyperglykämie (7,0%) und Übelkeit (5,8%). Die häufigsten Anomalien von Laborwerten waren verringertes Hämoglobin (97,3%), verringerte ANC (86,7%), erhöhte ALT (84,2%), erhöhte AST (73,9%) und Hypokaliämie (61,7%). Die häufigsten Anomalien von Laborwerten mit Grad 3/4 waren verringerte ANC (85,8%), verringertes Hämoglobin (78,5%), erhöhte ALT (19,4%) und Hypokaliämie (13,9%).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten mit ähnlichen Raten bei Patienten im Rydapt-Arm und im Placebo-Arm auf. Die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung in beiden Armen war febrile Neutropenie (16%).

Ein Abbruch der Behandlung aufgrund einer Nebenwirkung erfolgte bei 3,1% der Patienten im Rydapt-Arm gegenüber 1,3% im Placebo-Arm. Die häufigste Nebenwirkung mit Grad 3/4, die zum Abbruch im Rydapt-Arm führte, war Dermatitis exfoliativa (1,2%).

Sicherheitsprofil in der Phase der Erhaltungstherapie

Tabelle 3 auf Seite 5 zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen über die ganze Studiendauer hinweg. Wird dagegen die Phase der Erhaltungstherapie (Monotherapie Rydapt oder Placebo) separat ausgewertet, wurde ein Unterschied hinsichtlich der Art und dem Schweregrad von Nebenwirkungen beobachtet. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen insgesamt war während der Phase der Erhaltungstherapie im Allgemeinen geringer als während der Induktions- und Konsolidierungsphase. Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen waren jedoch während der Phase der Erhaltungstherapie im Rydapt-Arm höher als im Placebo-Arm. Zu Nebenwirkungen, die während der Erhaltungstherapie häufiger im Midostaurin-Arm als im

Placebo-Arm auftraten, zählten: Übelkeit (46,4% versus 17,9%), Hyperglykämie (20,2% versus 12,5%), Erbrechen (19% versus 5,4%) und QT-Verlängerung (11,9% versus 5,4%).

Die meisten berichteten hämatologischen Anomalien traten in der Induktions- und Konsolidierungsphase auf, als die Patienten Rydapt oder Placebo in Kombination mit Chemotherapie erhielten. Die am häufigsten berichteten hämatologischen Anomalien mit Grad 3/4 bei Patienten in der Phase der Erhaltungstherapie mit Rydapt waren eine verringerte ANC (20,8% versus 18,8%) und Leukopenie (7,5% versus 5,9%).

Die in der Phase der Erhaltungstherapie berichteten Nebenwirkungen führten zum Abbruch der Behandlung bei 1,2% der Patienten im Rydapt-Arm und bei keinem Patienten im Placebo-Arm.

ASM, SM-AHN und MCL

Die Sicherheit von Rydapt (100 mg zweimal täglich) als Monotherapie bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL wurde an 142 Patienten in zwei einarmigen, offenen, multizentrischen Studien beurteilt. Die mediane Dauer der Rydapt-Exposition betrug 11,4 Monate (Spannweite: 0 bis 81 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (82%), Erbrechen (68%), Diarrhö (51%), peripheres Ödem (35%) und Fatigue (31%). Die häufigsten Nebenwirkungen mit Grad 3/4 waren Fatigue (8,5%), Sepsis (7,7%), Pneumonie (7%), febrile Neutropenie (7%) und Diarrhö (6,3%). Die häufigsten nicht-hämatologischen Anomalien von Laborwerten waren Hyperglykämie (93,7%), erhöhtes Gesamtbilirubin (40,1%), erhöhte Lipase (39,4%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (33,8%) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) (33,1%), während die häufigsten hämatologischen Anomalien von Laborwerten eine verringerte absolute Lymphozytenzahl (73,2%) und eine verringerte ANC (58,5%) waren. Die häufigsten Grad 3/4-Anomalien von Laborwerten waren eine verringerte absolute Lymphozytenzahl (45,8%), eine verringerte ANC (26,8%), Hyperglykämie (19%) und erhöhte Lipase (17,6%).

Änderungen der Dosis (Unterbrechung oder Anpassung) aufgrund von Nebenwirkungen erfolgten bei 31% der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Änderung der Dosis führten (Inzidenz $\geq 5\%$), waren Übelkeit und Erbrechen.

Nebenwirkungen, die zu einem Abbruch der Behandlung führten, traten bei 9,2% der Patienten auf, wobei es sich am häufigsten (Inzidenz $\geq 1\%$) um febrile Neutropenie, Übelkeit, Erbrechen und Pleuraerguss handelte.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit aufgelistet, wobei die häufigsten Nebenwirkungen zuerst aufgeführt werden, basierend auf folgender Konvention (CIOMS III): sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gele-

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die bei AML beobachtet wurden

Nebenwirkung	Alle Grade	Grade 3/4	Häufigkeiten
	Rydapt + Chemo n = 229 ¹ %	Rydapt + Chemo n = 345 ¹ %	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Durch medizinische Geräte verursachte Infektion	24	15,7	Sehr häufig
Infektion der oberen Atemwege	5,2	0,6	Häufig
Neutropenische Sepsis	0,9	3,5	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Febrile Neutropenie	83,4	83,5	Sehr häufig
Petechien	35,8	1,2	Sehr häufig
Lymphopenie	16,6	20	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit	15,7	0,6	Sehr häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hyperurikämie	8,3	0,6	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen			
Schlaflosigkeit	12,2	0	Sehr häufig
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	45,9	2,6	Sehr häufig
Synkope	5,2	4,6	Häufig
Tremor	3,9	0	Häufig
Augenerkrankungen			
Lidödem	3,1	0	Häufig
Herzkrankungen			
Hypotonie	14,4	5,5	Sehr häufig
Sinustachykardie	9,6	1,2	Häufig
Hypertonie	7,9	2,3	Häufig
Perikarderguss	3,5	0,6	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Epistaxis	27,5	2,6	Sehr häufig
Kehlkopfschmerzen	11,8	0,6	Sehr häufig
Interstitielle Lungenerkrankung und Pneumonitis ²	11,4	4,9	Sehr häufig
Dyspnoe	10,9	5,5	Sehr häufig
Pleuraerguss	5,7	0,9	Häufig
Nasopharyngitis	8,7	0	Häufig
Akutes Atemnotsyndrom	2,2	2,3	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	83,4	5,8	Sehr häufig
Erbrechen	60,7	2,9	Sehr häufig
Stomatitis	21,8	3,5	Sehr häufig
Schmerzen im oberen Bauchbereich	16,6	0	Sehr häufig
Hämorrhoiden	15,3	1,4	Sehr häufig
Anorektale Beschwerden	7	0,9	Häufig
Bauchbeschwerden	3,5	0	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Dermatitis exfoliativa	61,6	13,6	Sehr häufig
Hyperhidrose	14,4	0	Sehr häufig
Trockene Haut	7	0	Häufig
Keratitis	6,6	0,3	Häufig
Akute febrile neutrophile Dermatose ³	-	-	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Rückenschmerzen	21,8	1,4	Sehr häufig
Arthralgie	14	0,3	Sehr häufig
Knochenschmerzen	9,6	1,4	Häufig
Schmerzen in einer Extremität	9,6	1,4	Häufig
Nackenschmerzen	7,9	0,6	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Pyrexie	34,5	3,2	Sehr häufig
Katheter-bedingte Thrombose	3,5	2	Häufig
Untersuchungen			
Verringertes Hämoglobin*	97,3	78,5	Sehr häufig
Verringerte ANC*	86,7	85,8	Sehr häufig
Erhöhte ALT*	84,2	19,4	Sehr häufig
Erhöhte AST*	73,9	6,4	Sehr häufig

Fortsetzung auf Seite 6

gentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

AML

In Tabelle 3 sind die Häufigkeiten der Nebenwirkungen aufgeführt, die in der Phase-III-Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-mutierter AML und im Zuge der Erfahrungen nach der Markteinführung berichtet wurden.

ASM, SM-AHN und MCL

In Tabelle 4 auf Seite 6 sind die Nebenwirkungen basierend auf gepoolten Daten aus zwei Studien mit Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL aufgeführt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö wurden bei Patienten mit AML, ASM, SM-AHN und MCL beobachtet. Bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL führten diese Ereignisse bei 26% der Patienten zu Dosisanpassung oder -unterbrechung und bei 4,2% der Patienten zum Abbruch der Behandlung. Die meisten der Ereignisse traten in den ersten 6 Monaten der Behandlung auf und waren mit unterstützenden prophylaktischen Arzneimitteln gut zu beherrschen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Berichte über Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nur in sehr begrenztem Ausmaß vor. Einzeldosen von bis zu 600 mg sind mit akzeptabler akuter Verträglichkeit gegeben worden. Beobachtete Nebenwirkungen waren Diarrhö, Schmerzen im Bauchbereich und Erbrechen.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Gegenmittel für Midostaurin. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EX10

Fortsetzung Tabelle 3

Nebenwirkung	Alle Grade	Grade 3/4	Häufigkeiten
	Rydapt + Chemo n = 229 ¹ %	Rydapt + Chemo n = 345 ¹ %	
<i>Fortsetzung</i>			
Untersuchungen			
Hypokaliämie	61,7	13,9	Sehr häufig
Hyperglykämie	20,1	7	Sehr häufig
Hypernatriämie*	20	1,2	Sehr häufig
Verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm ³	19,7	5,8	Sehr häufig
Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit	12,7	2,6	Sehr häufig
Hyperkalzämie*	6,7	0,6	Häufig
Gewichtszunahme	6,6	0,6	Häufig
¹ Von Studienzentren in Nordamerika wurden für 13 vorgegebene unerwünschte Ereignisse (UEs) alle Grade dokumentiert. Für alle anderen unerwünschten Ereignisse wurden nur die Grade 3 und 4 dokumentiert. Daher sind die UEs mit allen Graden nur für Patienten an nicht-nordamerikanischen Prüfböden zusammengefasst, die UEs mit Grad 3 und 4 sind jedoch für Patienten an allen Prüfböden zusammengefasst. ² Diese Nebenwirkung wurde aufgrund von Beobachtungen nach der Markteinführung hinzugefügt. Interstitielle Lungenerkrankung wurde aus Erfahrungen mit Rydapt nach der Markteinführung aufgrund spontaner Fallberichte und Fällen in der Literatur als Nebenwirkung erkannt. In der Phase-III-Studie wurden keine Fälle von interstitieller Lungenerkrankung berichtet. ³ Diese Nebenwirkungen wurden aufgrund von Beobachtungen nach der Markteinführung hinzugefügt. * Die Häufigkeit basiert auf Laborwerten.			

Tabelle 4 Nebenwirkungen, die bei ASM, SM-AHN und MCL beobachtet wurden

Nebenwirkung	Rydapt (100 mg zweimal täglich) N = 142		Häufigkeiten
	Alle Grade %	Grade 3/4 %	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Harnwegsinfektion	13	2,8	Sehr häufig
Infektion der oberen Atemwege	11	1,4	Sehr häufig
Pneumonie	8,5	7,0	Häufig
Sepsis	7,7	7,7	Häufig
Bronchitis	5,6	0	Häufig
Oraler Herpes	4,9	0	Häufig
Zystitis	4,2	0	Häufig
Sinusitis	4,2	0,7	Häufig
Erysipel	3,5	1,4	Häufig
Herpes zoster	3,5	0,7	Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Febrile Neutropenie	7,7	7,0	Häufig
Erkrankungen des Immunsystems			
Überempfindlichkeit	2,1	0	Häufig
Anaphylaktischer Schock	0,7	0,7	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	26	1,4	Sehr häufig
Schwindelgefühl	13	0	Sehr häufig
Aufmerksamkeitsstörung	7	0	Häufig
Tremor	6,3	0	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			
Vertigo	4,9	0	Häufig
Gefäßerkrankungen			
Hypotonie	9,2	2,1	Häufig
Hämatom	6,3	0,7	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Dyspnoe	18	5,6	Sehr häufig
Husten	16	0,7	Sehr häufig
Pleuraerguss	13	4,2	Sehr häufig
Epistaxis	12	2,8	Sehr häufig
Oropharyngealschmerz	4,2	0	Häufig
Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis ¹	2,1	0	Häufig

Fortsetzung auf Seite 7

Wirkmechanismus

Midostaurin hemmt multiple Rezeptor-Tyrosinkinasen, einschließlich der beiden Kinasen FLT3 und KIT. Midostaurin hemmt den FLT3-Rezeptor-abhängigen Signalweg und induziert Zellzyklusstillstand und Apoptose bei Leukämiezellen, die FLT3-ITD- oder TKD-mutierte Rezeptoren exprimieren oder FLT3-Wildtyp-Rezeptoren überexprimieren. *In-vitro*-Daten zeigen, dass Midostaurin D816V-mutierte KIT-Rezeptoren bei Expositionswerten, die von Patienten erreicht werden (durchschnittliche erreichte Exposition ist höher als IC₅₀), hemmt. *In-vitro*-Daten zeigen, dass KIT-Wildtyp-Rezeptoren in weitaus geringerem Ausmaß bei diesen Konzentrationen (durchschnittliche erreichte Exposition ist geringer als IC₅₀) gehemmt werden. Midostaurin beeinträchtigt den anomalen KIT-D816V-vermittelten Signalweg und verhindert die Proliferation, das Überleben und die Histaminausschüttung der Mastzellen.

Außerdem hemmt Midostaurin weitere Rezeptor-Tyrosinkinasen wie PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) oder VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*), sowie Mitglieder der Serin/Threoninkinasefamilie PKC (Proteinkinase C). Midostaurin bindet an den katalytischen Abschnitt dieser Kinasen und hemmt die mitogene Signalfunktion der betreffenden Wachstumsfaktoren in den Zellen, was zu einem Wachstumsstillstand führt.

Midostaurin führte in Kombination mit chemotherapeutischen Wirkstoffen (Cytarabin, Doxorubicin, Idarubicin und Daunorubicin) zu einer synergistischen Wachstumshemmung bei FLT3-ITD-exprimierenden AML-Zelllinien.

Pharmakodynamische Wirkungen

Zwei Hauptmetaboliten, CGP62221 und CGP52421, sind in Mausmodellen und beim Menschen identifiziert worden. In Proliferationsuntersuchungen mit FLT3-ITD-exprimierenden Zellen zeigte CGP62221 eine ähnliche Potenz wie die Ausgangsverbindung, dagegen war CGP52421 ungefähr 10-mal weniger potent.

Kardiale Elektrophysiologie

Eine speziell dafür vorgesehene QT-Studie an 192 gesunden Probanden, die eine Dosis von 75 mg zweimal täglich erhielten, zeigte keine klinisch signifikante Verlängerung von QT durch Midostaurin und CGP62221. Die Studiendauer war jedoch nicht lang genug um die QTc-Verlängerungseffekte des langzeitwirksamen Metaboliten CGP52421 beurteilen zu können. Deshalb wurde die Veränderung von QTcF im Vergleich zur Baseline abhängig von der Konzentration von Midostaurin und beiden Metaboliten in einer Phase-II-Studie an 116 Patienten mit ASM, SM-AHN oder MCL weiter untersucht. Bei der medianen Mindestkonzentration C_{min} zeigte sich bei den mit einer Dosis von 100 mg zweimal täglich erzielten Konzentrationen weder für Midostaurin, CGP62221 oder für CGP52421 ein Potenzial zum Auslösen einer klinisch signifikanten QTcF-Verlängerung, da die oberen Grenzwerte der vorausgesagten Änderungen bei diesen Konzentrationen geringer waren als 10 ms (5,8 ms,

Fortsetzung Tabelle 4

Nebenwirkung	Rydapt (100 mg zweimal täglich) N = 142		Häufigkeiten
	Alle Grade %	Grade 3/4 %	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	82	5,6	Sehr häufig
Erbrechen	68	5,6	Sehr häufig
Diarrhö	51	6,3	Sehr häufig
Verstopfung	29	0,7	Sehr häufig
Dyspepsie	5,6	0	Häufig
Gastrointestinale Blutung	4,2	3,5	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem	35	3,5	Sehr häufig
Fatigue	31	8,5	Sehr häufig
Pyrexie	27	4,2	Sehr häufig
Asthenie	4,9	0,7	Häufig
Schüttelfrost	4,9	0	Häufig
Ödem	4,2	0,7	Häufig
Untersuchungen			
Hyperglykämie (nicht nüchtern)*	93,7	19,0	Sehr häufig
Verringerte absolute Lymphozytenzahl*	73,2	45,8	Sehr häufig
Verringerte ANC*	58,5	26,8	Sehr häufig
Erhöhtes Gesamtbilirubin*	40,1	4,9	Sehr häufig
Erhöhte Lipase*	39,4	17,6	Sehr häufig
Erhöhte AST*	33,8	2,8	Sehr häufig
Erhöhte ALT*	33,1	3,5	Sehr häufig
Erhöhte Amylase*	20,4	7,0	Sehr häufig
Verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm ¹	10,6	0,7	Sehr häufig
Gewichtszunahme	5,6	2,8	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			
Quetschung	6,3	0	Häufig
Sturz	4,2	0,7	Häufig
* Die Häufigkeit basiert auf Laborwerten.			
¹ Diese Nebenwirkungen wurden aufgrund von Beobachtungen nach der Markteinführung hinzugefügt.			

2,4 ms bzw. 4,0 ms). In der Patientenpopulation mit ASM, SM-AHN und MCL war bei 25,4 % der Patienten zumindest bei einer EKG-Messung QTcF länger als 450 ms und bei 4,7 % länger als 480 ms.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

AML

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Midostaurin in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie gegenüber Placebo plus Standard-Chemotherapie und als Monotherapie zur Erhaltung wurden bei 717 Patienten (im Alter von 18 bis 60 Jahren) in einer randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie untersucht. Patienten mit einer neu diagnostizierten AML, bei denen im Rahmen der klinischen Studie eine FLT3-Mutation bestätigt wurde, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder Midostaurin 50 mg zweimal täglich (n = 360) oder Placebo (n = 357) zu erhalten, sequentiell in Kombination mit Standard Daunorubicin (60 mg/m² täglich an den Tagen 1 bis 3)/Cytarabin (200 mg/m² täglich an den Tagen 1 bis 7) zur Induktion und hochdosiertem Cytarabin (3 g/m² alle 12 Stunden an den Tagen 1, 3, 5) zur Konsolidierung. Entsprechend der ursprünglichen Zuteilung wurde die Behandlung mit Midostaurin oder Placebo als Erhaltungs-Monotherapie über bis zu 12 zusätzliche Zyklen fortgesetzt (28 Tage/Zyklus). Während die Studie Patienten mit verschiedenen zytogenetischen Anomalien im Zusammen-

hang mit AML einschloss, waren Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (M3) oder therapiebedingter AML von der Teilnahme ausgeschlossen. Die Patienten wurden aufgrund des FLT3-Mutationsstatus stratifiziert: TKD, ITD mit Allel-Rate < 0,7 und ITD mit Allel-Rate ≥ 0,7.

Die beiden Behandlungsgruppen waren im Allgemeinen in Bezug auf die Demografie der Erkrankungsmerkmale bei Baseline ausgeglichen. Das mediane Alter der Patienten betrug 47 Jahre (Spannweite 18 bis 60 Jahre) und ein Großteil der Patienten hatte einen ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (88,3%). Die meisten Patienten hatten eine *de novo* AML (95%). Von den Patienten, für die Informationen zur ethnischen Zugehörigkeit angegeben wurden, waren 88,1 % Kaukasier. Der Großteil der Patienten (77,4 %) hatte eine FLT3-ITD-Mutation, die meisten davon (47,6 %) mit einer niedrigen Allel-Rate (< 0,7). 22,6 % der Patienten hatten eine FLT3-TKD-Mutation. Im Midostaurin-Arm waren 48 % und im Placebo-Arm 41 % männlich.

Bei Patienten, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation (SCT) durchgeführt wurde, wurde die Studienmedikation vor Beginn der Konditionierungstherapie für die SCT beendet. Die Gesamtrate von SCT war 59,4 % (214/360) bei Patienten im Studienarm Midostaurin plus Standard-Chemotherapie gegenüber 55,2 % (197/357) im Studienarm Placebo plus

Standard-Chemotherapie. Alle Patienten wurden hinsichtlich des Überlebens nachbeobachtet.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS), gemessen ab dem Datum der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursachen. Die primäre Analyse erfolgte nach einer minimalen Nachbeobachtung von ungefähr 3,5 Jahren ab Randomisierung des letzten Patienten. Die Studie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS mit einer 23-prozentigen Verringerung des Sterberisikos für Midostaurin plus Standard-Chemotherapie im Vergleich zu Placebo plus Standard-Chemotherapie (siehe Tabelle 6 auf Seite 10 und Abbildung 1 auf Seite 8).

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben (*event free survival*, EFS; ein EFS Ereignis ist definiert als Nicht-Erreichen einer kompletten Remission (*complete remission*, CR) innerhalb von 60 Tagen ab Beginn der Studientherapie oder Rezidiv oder Tod durch jegliche Ursache). Das EFS zeigte für Midostaurin plus Standard-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo plus Standard-Chemotherapie (HR: 0,78 [95%-KI: 0,66; 0,93] p = 0,0024). Das mediane EFS betrug 8,2 Monate bzw. 3,0 Monate; siehe Tabelle 5 auf Seite 9.

Es bestand ein positiver Trend für Rydapt bezüglich der Rate von kompletten Remissionen (CR) am Tag 60 im Midostaurin-Arm (58,9 % gegenüber 53,5 %; p = 0,073), welcher auch unter Berücksichtigung aller CRs während der Induktion bestehen blieb (65,0 % gegenüber 58,0 %; p = 0,027). Daneben betrug bei Patienten, die eine komplette Remission während der Induktion erreichten, die kumulative Inzidenz der Rezidive nach 12 Monaten 26 % im Midostaurin-Arm gegenüber 41 % im Placebo-Arm.

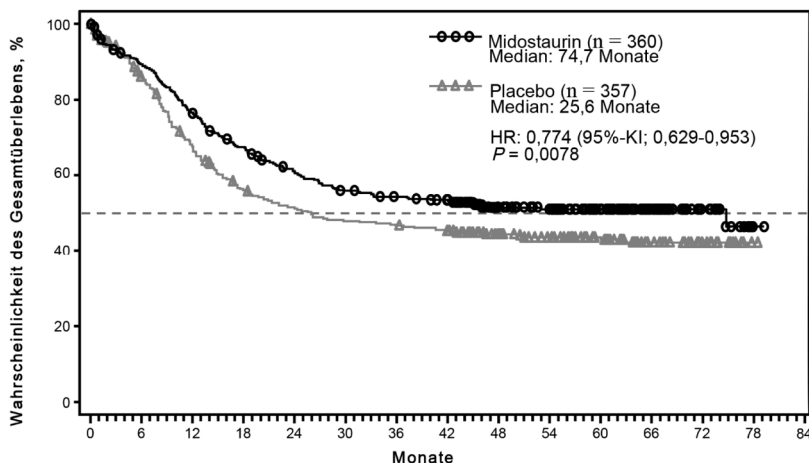
Sensitivitätsanalysen sowohl für OS als auch EFS, wenn zum Zeitpunkt der SCT zensiert wurde, unterstützten ebenfalls den besseren klinischen Nutzen von Rydapt plus Standard-Chemotherapie gegenüber Placebo.

Die Ergebnisse für OS, abhängig vom SCT-Status, sind in Abbildung 2 auf Seite 9 dargestellt. Für das EFS, bei dem komplette Remissionen innerhalb von 60 Tagen ab Beginn der Behandlung berücksichtigt wurden, betrug die HR 0,602 (95%-KI: 0,372; 0,974) für Patienten, die eine SCT erhalten haben, und 0,827 (95%-KI: 0,689; 0,993) für Patienten ohne SCT. Eine Behandlung mit Midostaurin wirkte sich dabei günstig aus.

Eine Subgruppenanalyse zeigte für Frauen keinen klaren Vorteil beim Gesamtüberleben (OS). Dagegen wurde für Frauen ein Behandlungsnutzen bei allen sekundären Wirksamkeitsendpunkten beobachtet (siehe Tabelle 6 auf Seite 10).

Die Wirksamkeit und Sicherheit für Patienten im Alter von > 60–70 Jahren wurden im Rahmen einer einarmigen, Investigator-initiierten, Phase-II-Studie mit Midostaurin in Kombination mit einer intensiven Induktion, Konsolidierung, einschließlich einer

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben, unzensiert für SCT



Risikopatienten

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

allogenen SCT, und einer Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei Patienten mit FLT3-ITD-mutierter AML untersucht. Basierend auf der finalen Auswertung betragen bei Patienten älter als 60 Jahre (128 von 440 Patienten) die EFS-Rate nach 2 Jahren (primärer Endpunkt) 34 % (95%-KI: 27; 44) und das mediane OS 22,7 Monate.

ASM, SM-AHN und MCL

Die Wirksamkeit von Midostaurin bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL, zusammenfassend als fortgeschrittene systemische Mastozytose (SM) bezeichnet, wurde in zwei offenen, einarmigen, multizentrischen Studien untersucht (insgesamt 142 Patienten).

Die Zulassungsstudie war eine multizentrische, einarmige Phase-II-Studie bei 116 Patienten mit fortgeschrittener SM (Studie CPKC412D2201). Midostaurin wurde in Dosen von 100 mg zweimal täglich bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu einer intolerablen Toxizität eingenommen. Von den 116 eingeschlossenen Patienten wurden 89 als für die Beurteilung des Ansprechens geeignet ausgewählt und bildeten die primäre Wirksamkeitspopulation. Von diesen Patienten hatten 73 ASM (57 mit einer AHN) und 16 MCL (6 mit einer AHN). Das mediane Alter in der primären Wirksamkeitspopulation war 64 Jahre, wobei ungefähr die Hälfte der Patienten ≥ 65 Jahre alt waren. Ungefähr ein Drittel (36 %) erhielten vorher eine antineoplastische Therapie gegen ASM, SM-AHN oder MCL. Bei Baseline hatten 65 % der Patienten in der primären Wirksamkeitspopulation > 1 messbares C-Finding (Thrombozytopenie, Hypoalbuminämie, Anämie, hohes Gesamtbilirubin, transfusionsabhängige Anämie, Gewichtsverlust, Neutropenie, hohes ALT oder hohes AST). Die KIT-D816-Mutation wurde bei 82 % der Patienten festgestellt.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (*overall response rate*, ORR). Die Ansprechraten wurden basierend auf den modifizierten Valent-und-Cheson-Kriterien untersucht und das Ansprechen von

einem *Steering Committee* für die Studie beurteilt. Die sekundären Endpunkte beinhalteten die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen und das Gesamtüberleben. Das Ansprechen auf Midostaurin ist in Tabelle 7 auf Seite 10 gezeigt. Aktivität wurde unabhängig von der Anzahl vorangegangener Therapien und von der Anwesenheit oder Abwesenheit einer AHN beobachtet. Ein bestätigtes Ansprechen wurde sowohl für Patienten mit einer KIT-D816V-Mutation (ORR = 63 %) als auch für Patienten mit KIT-D816V-Wildtyp oder mit unbekanntem Status (ORR = 43,8 %) beobachtet. Jedoch war das mediane Überleben bei KIT-D816V-positiven Patienten mit 33,9 Monaten (95%-KI: 20,7; 42) länger, als bei Patienten mit KIT-D816V-Wildtyp oder mit unbekanntem Status mit 10 Monaten (95%-KI: 6,9; 17,4). 46 % der Patienten wiesen eine Verringerung der Infiltration des Knochenmarks um mehr als 50 % auf und bei 58 % der Patienten verringerte sich der Serumtrypsinspiegel um mehr als 50 %. Das Volumen der Milz verringerte sich um ≥ 10 % bei 68,9 % der Patienten mit mindestens einer Untersuchung nach der Baseline (26,7 % der Patienten hatten eine Verringerung von ≥ 35 %, was einer durch Palpation festgestellten 50-prozentigen Abnahme entspricht).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 0,3 Monate (Spannweite: 0,1 bis 3,7 Monate). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 43 Monate.

Obwohl die Studie so konzipiert war, dass sie mit den modifizierten Valent-und-Cheson-Kriterien ausgewertet wird, wurde die Wirksamkeit auch in einer explorativen *post-hoc*-Analyse nach den Konsensuskriterien der 2013 International Working Group – Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment – European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM) bewertet. Das Ansprechen auf Rydapt wurde mit Hilfe eines Berechnungsalgorithmus, der ohne Adjudikation angewendet wurde, ermittelt. Von 116 Patienten

hatten 113 Patienten C-Findings, definiert durch die IWG-Responsekriterien (Aszites war als C-Finding ausgenommen). Jedes Ansprechen wurde berücksichtigt und benötigte eine Bestätigung nach 12 Wochen (siehe Tabelle 8 auf Seite 11).

Die unterstützende Studie war eine einarmige, multizentrische, offene Phase-II-Studie bei 26 Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL (CPKC412A2213). Midostaurin wurde in Dosen von 100 mg zweimal täglich in Zyklen von 28 Tagen eingenommen. Das Fehlen eines guten Ansprechens (*major response*, MR) oder eines partiellen Ansprechens (*partial response*, PR) am Ende des zweiten Zyklus bedingte den Abbruch der Studienbehandlung. Zwanzig (76,9 %) Patienten hatten ASM (17 [85 %] mit AHN) und 6 Patienten (23,1 %) hatten MCL (2 [33,3 %] mit AHN). Das mediane Alter betrug 64,5 Jahre, die Hälfte der Patienten war ≥ 65 Jahre. Bei Baseline hatten 88,5 % > 1 C-Finding und 69,2 % hatten zuvor mindestens eine antineoplastische Behandlung erhalten.

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), beurteilt mit den Valent-Kriterien während der ersten beiden Behandlungszyklen. Neunzehn Patienten (73,1 %; 95%-KI = [52,2; 88,4]) erzielten ein Ansprechen in den ersten beiden Behandlungszyklen (13 MR; 6 PR). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung war 73 Monate, wobei die mediane Dauer des Ansprechens nicht erreicht wurde. Das mediane Gesamtüberleben betrug 40,0 Monate (die Patienten wurden nur bis zu einem Jahr nach Abbruch der Behandlung auf Überleben nachbeobachtet).

Kinder und Jugendliche

In einer Phase-II-Studie wurde Midostaurin in Kombination mit einer Chemotherapie bei neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit FLT3-mutierter AML untersucht. Von den drei Patienten mit FLT3-mutierter AML, die in die Studie eingeschlossen wurden, zeigten zwei Patienten (im Alter von 10 und 14 Jahren) nach dem zweiten Induktionszyklus mit Midostaurin (30 mg/m² zweimal täglich) in Kombination mit einer Chemotherapie (mit Cytarabin 2 g/m²/Tag, Tag 1–5; Fludarabin 30 mg/m²/Tag, Tag 1–5 und Idarubicin 12 mg/m²/Tag, Tag 2, 4 und 6) dosislimitierende Toxizitäten (DLT). Beide Patienten zeigten eine deutlich verzögerte hämatologische Regeneration (d.h. eine verlängerte Thrombozytopenie mit Grad 4, die beim ersten Patienten 44 Tage andauerte und beim zweiten Patienten 51 Tage andauerte, und eine Neutropenie mit Grad 4, die beim zweiten Patienten 46 Tage andauerte). Im ersten Induktionszyklus erhielten beide Patienten Midostaurin in Kombination mit Cytarabin, Etoposid und Idarubicin.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rydapt eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von maligner Mastozytose und Mastzellleukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

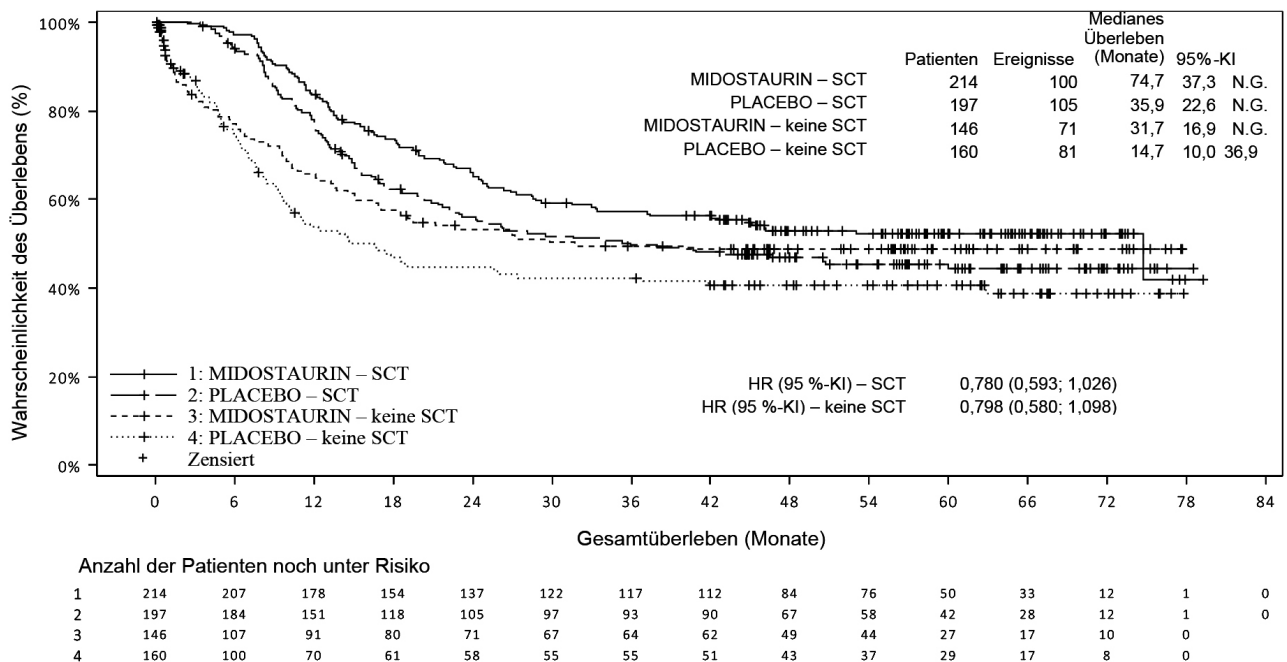
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Rydapt eine Zurückstellung von der Ver-

Tabelle 5 Wirksamkeit von Midostaurin bei AML

Wirksamkeitsparameter	Midostaurin N = 360	Placebo N = 357	HR* (95%-KI)	p-Wert [‡]
Gesamtüberleben (OS)¹				
Medianes OS in Monaten (95%-KI)	74,7 (31,5; NG)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Kaplan-Meier-Schätzung nach 5 Jahren (95%-KI)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Ereignisfreies Überleben (EFS)²				
Medianes EFS in Monaten unter Berücksichtigung von CRs innerhalb von 60 Tagen ab Beginn der Behandlung (95%-KI)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Medianes EFS in Monaten unter Berücksichtigung von CRs zu irgendeiner Zeit während der Induktion (95%-KI)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Krankheitsfreies Überleben (disease free survival, DFS)				
Medianes DFS in Monaten (95%-KI)	26,7 (19,4; NG)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Komplette Remission (CR)				
innerhalb von 60 Tagen ab Beginn der Behandlung (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NG	0,073 [§]
zu irgendeiner Zeit während der Induktion (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NG	0,027 [§]
Kumulative Inzidenz der Rezidive (cumulative incidence of relapse, CIR)				
Median (95%-KI)	NG (25,7; NG)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023

¹ primärer Endpunkt; ² wichtigster sekundärer Endpunkt; NG: Nicht geschätzt
* Hazard Ratio (HR) bestimmt anhand des Cox-Regressionsmodells, stratifiziert nach dem FLT3-Mutationsfaktor in der Randomisierung.
[‡] Einseitiger p-Wert berechnet mit dem log-rank-Test stratifiziert nach FLT3-Mutationsfaktor in der Randomisierung.
[§] Nicht signifikant

Abbildung 2 Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben bei AML, abhängig vom SCT-Status



pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von akuter myeloischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Midostaurin ist ein Arzneistoff mit guter Resorption und geringer Löslichkeit. Zwei seiner Metaboliten zeigten eine pharmakologi-

sche Aktivität (CGP52421 und CGP62221). Nach mehrfachen Dosen war die Pharmakokinetik von Midostaurin und CGP62221 zeitabhängig. Nach einem anfänglichen Anstieg in der ersten Woche wurde anschließend ein Rückgang der Konzentration bis zum Erreichen des Steady States an Tag 28 beobachtet. Die Konzentration von CGP52421 sinkt scheinbar nicht so deutlich wie die für Midostaurin und CGP62221.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Midostaurin nach der Einnahme ist nicht bekannt.

Bei Menschen erfolgt eine rasche Resorption von Midostaurin nach der Einnahme, wobei T_{max} der Gesamtradioaktivität 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme der Dosis beobachtet wurde. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Resorption durch die Patienten bei Dosie-

Tabelle 6 Übersicht für OS, EFS, CR, DFS und CIR bei AML nach Geschlecht

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

* Die Odds Ratio (Chancenverhältnis) wurde folgendermaßen berechnet: (Keine komplette Remission unter Behandlung/komplette Remission unter Behandlung)/(Keine komplette Remission unter Placebo/komplette Remission unter Placebo)
HR = Hazard Ratio; OR = Odds Ratio

Tabelle 7 Wirksamkeit von Midostaurin bei ASM, SM-AHN und MCL: Primäre Wirksamkeitspopulation

	Alle N = 89	ASM N = 16	SM-AHN N = 57	MCL N = 16
Primärer Endpunkt				
Gesamtansprechen, n (%) (95%-KI)	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)
Gutes Ansprechen, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Partielles Ansprechen, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Stabile Erkrankung (stable disease) n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Progressive Erkrankung (progressive disease) n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Sekundäre Endpunkte				
Mediane Dauer des Ansprechens, Monate (95%-KI)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (15,5; NG)	10,7 (7,4; 22,8)	NR (3,6; NG)
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95%-KI)	26,8 (17,6; 34,7)	51,1 (28,7; NG)	20,7 (16,3; 33,9)	9,4 (7,5; NG)
Kaplan-Meier-Schätzung nach 5 Jahren (95%-KI)	26,1 (14,6; 39,2)	34,8 (1,7; 76,2)	19,9 (8,6; 34,5)	33,7 (12,3; 56,8)

NG: Nicht geschätzt; NR: Nicht erreicht (Not Reached)

Für Patienten, die eine andere antineoplastische Therapie als die Studientherapie erhielten, wurde angenommen, dass sie zum Zeitpunkt der neuen Therapie einen Progress hatten.

rungen > 50 mg zweimal täglich hinsichtlich der Dosis unterproportional war.

Bei gesunden Probanden erhöhte sich nach der Einnahme einer Einzeldosis von 50 mg Midostaurin zusammen mit Nahrung die AUC von Midostaurin auf 20 800 ng*h/ml und C_{max} sank auf 963 ng/ml (siehe Abschnitt 4.5). Für CGP52421 und CGP62221 erhöhte sich in ähnlicher Weise die AUC auf 19 000 bzw. 29 200 ng*h/ml und C_{max} sank auf 172 bzw. 455 ng/ml. Die Zeit bis zum Erreichen der Höchstkonzentration wurde bei einer Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit ebenfalls verzögert. T_{max} war für alle drei Substanzen verzögert. Für Midostaurin betrug die mediane T_{max} 3 h und für CGP52421 und CGP62221 verschob sich T_{max} auf 6 bzw. 7 Stunden.

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Rydapt nach der Einnahme mit einer leichten Mahlzeit untersucht. Bei Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL betrug nach der Einnahme einer einzelnen Dosis von 100 mg Midostaurin in nicht-nüchternem Zustand AUC_{inf}, C_{max} und T_{max} für Midostaurin 49 600 ng*h/ml,

2 940 ng/ml bzw. 3 h. Für CGP52421 betrug AUC_{0-12h} und C_{max} 2 770 ng*h/ml bzw. 299 ng/ml. Für CGP62221 betrug AUC_{0-12h} und C_{max} 8 700 ng*h/ml bzw. 931 ng/ml. Nach der mehrmaligen Einnahme von Midostaurin 100 mg zweimal täglich betrug C_{min,ss} von Midostaurin im Plasma von Patienten mit AML 919 ng/ml und von Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL 1 060 ng/ml. C_{min,ss} von CGP62221 für Patienten mit AML betrug 1 610 ng/ml und für Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL 2 020 ng/ml. C_{min,ss} von CGP52421 betrug für Patienten mit AML 8 630 ng/ml und für Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL 2 860 ng/ml.

Verteilung

Midostaurin weist eine Verteilung im Gewebe mit einem geometrischen Mittel von 95,2 l (Vz/F) auf. Midostaurin und seine Metaboliten werden hauptsächlich im Plasma verteilt und weniger in den roten Blutkörperchen. *In-vitro*-Daten zeigten, dass Midostaurin zu mehr als 98 % an Plasmaproteine gebunden wird, wie z. B. Albumin, Alpha1-Säure Glykoprotein (AGP) und Lipoprotein.

Biotransformation

Midostaurin wird von CYP3A4 hauptsächlich über oxidative Wege abgebaut. Zu den Hauptbestandteilen im Plasma gehörten Midostaurin und die zwei wichtigen aktiven Metaboliten; CGP62221 (durch O-Demethylierung) und CGP52421 (durch Hydroxylierung), welche nach 96 Stunden nach einer Einzeldosis 50 mg Midostaurin 27,7 ± 2,7 % und 38,0 ± 6,6 % der gesamten Plasmaexposition ausmachten.

Elimination

Die medianen terminalen Plasmahalbwertszeiten von Midostaurin, CGP62221 und CGP52421 betragen circa 20,9 Stunden, 32,3 Stunden und 471 Stunden. Die mittlere apparente Plasma-Clearance (CL/F) betrug bei gesunden Probanden 2,4–3,1 l/h. Bei Patienten mit AML, ASM, SM-AHN und MCL lagen die populationspharmakokinetischen Schätzungen der Clearance von Midostaurin im Steady State bei 5,9 l/h bzw. 4,4 l/h. Die Ergebnisse einer Studie zum Stoffhaushalt beim Menschen deuten darauf hin, dass die fäkale Ausscheidung der wichtigste Ausscheidungsweg ist (78 % der Dosis) und hauptsächlich in Form von Metaboliten stattfindet (73 % der Dosis), während die Ausscheidung von unverändertem Midostaurin 3 % der Dosis beträgt. Nur 4 % der Dosis werden im Urin gefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Allgemeinen zeigten Midostaurin und seine Metaboliten keine größeren Abweichungen von der Dosisproportionalität nach einer Einzeldosis zwischen 25 mg und 100 mg. Jedoch war die Erhöhung der Exposition nach mehrfachen Dosen zwischen 50 mg und 225 mg pro Tag geringer als die bei Dosisproportionalität erwartete Exposition.

Nach der Einnahme mehrfacher Dosen zeigte Midostaurin eine zeitabhängige Pharmakokinetik mit einer anfänglichen Erhöhung der Plasmakonzentrationen in der ersten Woche (Mindestkonzentration C_{min}), gefolgt von einer Verringerung bis zum Steady State nach ungefähr 28 Tagen (2,5-fache Verringerung). Der genaue Mechanismus für die Verringerung der Konzentration von Midostaurin ist unklar, kann aber wahrscheinlich durch die autoinduzierende Wirkung von Midostaurin und seiner zwei aktiven Metaboliten CGP52421 und CGP62221 auf CYP3A4 bedingt sein. Die Pharmakokinetik des CGP62221-Metaboliten zeigte eine ähnliche Tendenz. Im Vergleich zu Midostaurin nach einmonatiger Behandlung erhöhen sich die CGP52421-Konzentrationen jedoch bis auf das 2,5-Fache bei ASM, SM-AHN und MCL und bis auf das 9-Fache bei AML.

In-vitro-Beurteilung des Arzneimittelwechselwirkungspotenzial

Basierend auf *In-vitro*-Daten werden Midostaurin und seine aktiven Metaboliten CGP52421 und CGP62221 als Inhibitoren von CYP1A2 und CYP2E1 und als Induktoren von CYP2B6 (durch CAR vermittelte Induktion) und CYP1A2 (durch AhR vermittelte Induktion) betrachtet.

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Midostaurin, CGP52421 und CGP62221

Tabelle 8 Wirksamkeit von Midostaurin bei ASM, SM-AHN und MCL nach IWG-MRT-ECNM Konsensuskriterien ermittelt durch Verwendung eines algorithmischen Verfahrens

	Alle ausgewerteten Patienten	ASM	SM-AHN	MCL	Subtyp unbekannt
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Gesamtansprechrate, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(95%-KI)	(20,2; 37,6)	(32,3; 83,7)	(12,2; 32,0)	(14,6; 57,0)	(0,5; 71,6)
Bestes Gesamtansprechen, n (%)					
Komplette Remission	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Partielle Remission	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Klinische Verbesserung	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Dauer des Ansprechens*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
Median (95%-KI)	NG (27,0; NG)	36,8 (10,3; 36,8)	NG (17,3; NG)	NG (4,1; NG)	NG
Gesamtüberleben					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
Median (95%-KI)	29,9 (20,3; 42,0)	51,1 (34,7; NG)	22,1 (16,8; 32,2)	22,6 (8,3; NG)	NG

* Bestätigungszeitraum für das Ansprechen: 12 Wochen

Die Analyse schließt Aszites als C-Finding aus.

Für Patienten, die eine andere antineoplastische Therapie als die Studientherapie erhielten, wurde angenommen, dass sie zum Zeitpunkt der neuen Therapie einen Progress hatten.

möglicherweise BCRP und BSEP hemmen können. Simulationen mit Physiologie-basierten pharmakokinetischen (PBPK) Modellen ergaben, dass Midostaurin in einer Dosis von 50 mg oder 100 mg zweimal täglich im Steady State wahrscheinlich keine klinisch relevante Hemmung von OATP1B verursacht.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen konnte kein wesentlicher Einfluss des Alters auf die Pharmakokinetik von Midostaurin und seiner beiden aktiven Metaboliten für Patienten zwischen 65 und 85 Jahren festgestellt werden. Bei erwachsenen Patienten mit ASM, SM-AHN und MCL oder AML ist keine Dosisanpassung von Midostaurin aufgrund des Alters erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Rydapt bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Die Pharmakokinetik von Midostaurin als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen wurde in einer Dosisescalationsstudie der Phase I mit 22 Patienten (12 im Alter von 0 bis 2 Jahren und 10 im Alter von 10 bis 17 Jahren) mit AML oder MLL-rearrangierter ALL untersucht und dabei eine populationspharmakokinetische Methode angewendet. Die Pharmakokinetik von Midostaurin war hinsichtlich der Dosis unterproportional bei Dosierungen von 30 mg/m² und 60 mg/m² nach einzelnen oder mehrfachen Dosen. Aufgrund der begrenzten Daten für die Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen kann ein Vergleich mit der Pharmakokinetik von Midostaurin bei Erwachsenen nicht angestellt werden.

Geschlecht

Basierend auf populationspharmakokinetischen Modellanalysen des Einflusses des Geschlechts auf die Clearance von Midostaurin und seiner aktiven Metaboliten ergab sich kein statistisch signifikanter Befund und die erwarteten Änderungen der Exposition (< 20 %) wurden nicht als klinisch relevant angesehen. Es ist keine Dosisanpassung von Midostaurin aufgrund des Geschlechts erforderlich.

Ethnische Zugehörigkeit

Es bestehen keine Unterschiede im pharmakokinetischen Profil zwischen kaukasischen und schwarzen Studienteilnehmern. Basierend auf einer Phase-I-Studie bei gesunden japanischen Probanden sind die pharmakokinetischen Profile von Midostaurin und seinen Metaboliten (CGP62221 und CGP52421) vergleichbar mit solchen Pharmakokinetik-Studien, die mit Kaukasiern und Schwarzen durchgeführt wurden. Es ist keine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Eine spezifische Studie zu Leberfunktionsstörungen untersuchte die systemische Exposition gegenüber Midostaurin nach Einnahme von 50 mg zweimal täglich für 6 Tage und einer Einzeldosis von 50 mg an Tag 7 bei Probanden mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung bei Baseline (Child-Pugh Klasse A bzw. B) und nach Verabreichung einer Einzeldosis von 50 mg bei Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C) im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion als Kontrollgruppe. Die Maximalkonzentration von Midostaurin wurde bei allen Gruppen zwischen 2 und 3 Stunden nach der Einnahme von einzelnen oder mehrfachen Dosen erreicht. Für gesunde Probanden betragen am Tag 1 AUC₀₋₁₂ = 8 130 ng*h/ml und C_{max} = 1 206 ng/ml.

AUC₀₋₁₂ war bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung um 39 % bzw. 36 % vermindert. Bei gesunden Probanden betrug am Tag 7 AUC_{C_{trough}} (Exposition unter der Kurve von C_{trough} von Tag 1 bis Tag 7) 5 410 ng*h/ml. Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung war sie um 35 % bzw. 20 % vermindert. AUC_{tau} war am Tag 7 um 28 % bzw. 20 % vermindert.

Die Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung hatten ein niedrigeres geometrisches Mittel für C_{max} und AUC_{inf} von Midostaurin im Vergleich zur Kontrollgruppe (C_{max}: 1 360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng*h/ml). C_{max} und AUC_{inf} von Midostaurin verringerten sich bei Probanden mit schweren Leberfunktionsstörungen im Durchschnitt um 78 % bzw. 59 %.

Abschließend wurden Langzeitdaten von Patienten mit einer populationspharmakokinetischen Methode analysiert. Ein Einfluss durch eine Leberfunktionsstörung konnte bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung in den Patientengruppen mit ASM, SM-AHN, MCL und AML nicht festgestellt werden.

Insgesamt zeigte sich keine Erhöhung der Exposition (AUC) gegenüber Midostaurin und seinen Metaboliten (CGP62221 und CGP52421) im Plasma bei Probanden mit leichter, mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion. Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung bei Baseline erforderlich. Die Exposition gegenüber Midostaurin und seinem aktiven Metaboliten CGP62221 ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wesentlich geringer als bei Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen jedoch keine ausreichenden Daten zur Wirk-

samkeit bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vor, um die Notwendigkeit einer Dosisanpassung zu empfehlen.

Nierenfunktionsstörung

Die Ausscheidung über die Niere ist ein weniger wichtiger Ausscheidungsweg für Midostaurin. Es wurde keine spezifische Studie mit Midostaurin bei Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Populationspharmakokinetische Analysen wurden unter Verwendung der Daten aus den klinischen Studien bei Patienten mit AML (n = 180) und ASM, SM-AHN und MCL (n = 141) durchgeführt. Von den 321 Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, zeigten 177 Patienten eine vorbestehende leichte (n = 113), mäßige (n = 60) oder schwere (n = 4) Nierenfunktionsstörung (15 ml/min ≤ Kreatinin-Clearance [CrCL] < 90 ml/min). 144 Patienten zeigten eine normale Nierenfunktion (CrCL > 90 ml/min) bei Baseline. Basierend auf den populationspharmakokinetischen Analysen wurde die Midostaurin-Clearance von einer Nierenfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst, weshalb bei Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund einer dosislimitierenden Toxizität konnte ein klinisch-therapeutisch relevantes Expositions-niveau in Tieren nicht erreicht werden. Alle tierexperimentellen Befunde, die im Anschluss dargestellt sind, wurden bei Midostaurin-Expositionen deutlich unterhalb der therapeutisch relevanten Exposition beobachtet.

Sicherheitspharmakologie und Toxizität bei Einzelgabe und wiederholter Gabe

Sicherheitspharmakologische Studien deuten darauf hin, dass es unwahrscheinlich ist, dass Midostaurin Vitalfunktionen des Zentralnervensystems beeinträchtigt. *In vitro* hemmte Midostaurin bis zu einer Grenze der Löslichkeit von 12 µM die hERG-Kanalaktivität nicht. Die beiden Hauptmetaboliten beim Menschen, GGP52421 und CGP62221 (ebenso bis zur Grenze der Löslichkeit getestet), hemmten den hERG-Strom mit moderatem Sicherheitsabstand. In Studien mit wiederholter Gabe an Hunden wurden bei einzelnen Tieren eine Verringerung der Herzfrequenz, eine Verlängerung des PQ-Intervalls und vereinzelt auftretende atrioventrikuläre Blocks festgestellt.

In Studien mit wiederholter Gabe waren der Gastrointestinaltrakt (Erbrechen bei Hunden und Affen, Diarrhö und Schleimhautveränderung), die Hoden (verringerte Spermatogenese), das Knochenmark (Hypozellularität) und die lymphatischen Organe (Depletion/Atrophie) die von Toxizität betroffenen Organe. Die Wirkung auf das Knochenmark und die lymphatischen Organe war begleitet von hämatologischen Veränderungen, d.h. die Verringerung der weißen Blutkörperchen, der Lymphozyten und der Erythrozytenparameter. Eine Erhöhung der Leberenzyme (ALT und AST) ohne histopathologische Korrelate wurde übereinstimmend bei Ratten, Hunden und Affen

in Langzeitstudien festgestellt, die ≥ 3 Monate dauerten.

Reproduktionstoxizität

Fertilitätsstudien bei Ratten zeigten einen Zusammenhang zwischen Midostaurin und verminderter Fertilität, Hodendegeneration und -atrophie, verminderter Spermienmotilität, Oligo- und Aspermie, erhöhten Resorptionen, einer verringerten Trächtigkeitsrate und einer verringerten Zahl von Implantationen und lebenden Embryos.

In Studien zur embryofötalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen wurde eine erhöhte Anzahl später Resorptionen, ein verringertes Gewicht des Fötus und eine geringere Skelettknochenbildung beobachtet.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung wurden eine maternale Dystokie und ein kleinerer Wurf, ein geringeres Geburtsgewicht der Jungtiere, ein beschleunigtes vollständiges Öffnen der Augen und eine verzögerte Entwicklung der akustischen Schreckreaktion beobachtet.

Studien mit Jungtieren

In einer Toxizitätsstudie bei jungen Ratten wurde Midostaurin an den Tagen 7 bis 70 nach der Geburt gegeben. Eine Verringerung des Körpergewichts, Blutungen und Infiltration der Lunge durch verschiedene Zellen und Erythrocytose/Erythrophagocytose in den mesenterischen Lymphknoten wurden beobachtet. Es gab keine Auswirkungen auf die körperliche Entwicklung, die Sinnesfunktion oder das Verhalten. Paarungsindex, Fruchtbarkeitsindex und Empfängnisraten waren bei 0, 5 und 15 mg/kg/Tag vermindert, nicht jedoch bei 2 mg/kg/Tag.

Genotoxizität

In-vitro- und *In-vivo*-Genotoxizitätsstudien mit relevanten Genotoxizitätspunkten zeigten keinen Hinweis auf mutagene oder klastogene Aktivität. Es sind keine Kanzerogenitätsstudien durchgeführt worden.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental risk assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Midostaurin das Potenzial hat, in der Umwelt persistent, bioakkumulativ und toxisch zu sein.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerolhydroxystearat
Macrogol
Ethanol
Maisöl-Mono-, Di- und Triglyceride
All-rac-alpha-Tocopherol

Kapselhülle

Gelatine
Glycerol
Titanioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172, gelb)
Eisen(III)-oxid (E 172, rot)
Gereinigtes Wasser

Drucktinte

Carmin (E 120)
Hypromellose
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PA/Alu/PVC/Alu-Blisterpackungen. Eine Blisterpackung enthält 4 Weichkapseln.

Packungen mit 56 (2 Packungen mit 28) oder 112 (4 Packungen mit 28) Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1218/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. September 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Mai 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Novartis Pharma

Rydapt® 25 mg Weichkapseln

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100

(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)

Telefax: (09 11) 273-12 160

E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com

Internet: www.infoservice.novartis.de



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt