

## Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 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 macroglicerolo 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 mastocitica (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 chinasi [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.

##### 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.
Solo mantenimento	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.
	Neutropenia di Grado 4 (ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Sospendere Rydapt fino a ANC ≥1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, quindi riprendere a 50 mg due volte al giorno. Se la neutropenia (ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /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

##### 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 <sup>9</sup> /l attribuita a Rydapt in pazienti senza MCL, o ANC inferiore a 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l attribuita a Rydapt in pazienti con valore basale di ANC di 0,5-1,5 x 10 <sup>9</sup> /l	Sospendere Rydapt fino a ANC ≥1,0 x 10 <sup>9</sup> /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 persiste per >21 giorni e si sospetta sia correlata a Rydapt.
Conta piastrinica inferiore a 50 x 10 <sup>9</sup> /l attribuita a Rydapt in pazienti senza MCL, o conta piastrinica inferiore a 25 x 10 <sup>9</sup> /l attribuita a Rydapt in pazienti con conta piastrinica basale di 25-75 x 10 <sup>9</sup> /l	Sospendere Rydapt fino a una conta piastrinica maggiore o uguale a 50 x 10 <sup>9</sup> /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 minacciosa per la vita attribuita a Rydapt in pazienti con valore basale di emoglobina di 8-10 g/dl	Sospendere Rydapt fino a un valore di emoglobina maggiore o uguale a 8 g/dl, 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 antiemetica 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 potenzialmente letali.

#### 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.

#### Popolazioni speciali

##### Anziani (≥65 anni)

Nei pazienti di età superiore a 65 anni non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). L'esperienza con midostaurina nei pazienti con LMA di età compresa tra i 60 e i 70 anni è limitata e nei pazienti con LMA di età superiore ai 70 anni è assente. 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). Non è stato completato alcuno studio in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.4).

##### 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 x 10<sup>9</sup>/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.

Nei pazienti che sviluppano neutropenia severa inspiegabile, il trattamento con Rydapt deve essere sospeso fino a che l'ANC è ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/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 che sono  $\geq$  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 contraccettive efficaci durante il trattamento con Rydapt e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo contraccettivo di barriera.

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).

#### Compromissione epatica severa

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

#### 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 16,9 ml di birra o a 7,0 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 steady-state 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%.

#### 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 steady-state 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 steady-state di midostaurina (50 mg due volte al giorno per 21 giorni), con il potente inibitore del CYP3A4 itraconazolo allo steady-state in un sottogruppo di pazienti (N=7), l'esposizione a midostaurina allo steady state ( $C_{min}$ ) 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

Midostaurina non è un inibitore del CYP3A4 *in vivo*. La farmacocinetica di midazolam (substrato del CYP3A4) non è stata influenzata dalla somministrazione per tre giorni di midostaurina in soggetti sani.

Sulla base dei dati *in vitro*, midostaurina e/o i suoi metaboliti hanno il potenziale di inibire gli enzimi CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4/5.

Sulla base dei dati *in vitro*, midostaurina e/o i suoi metaboliti hanno il potenziale di indurre gli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5. *In vitro* midostaurina ha inibito OATP1B1, BCRP e P-glicoproteina (P-gp) (vedere paragrafo 5.2). La combinazione di dati di auto-induzione *in vivo* di midostaurina dopo dosi ripetute e l'aumento dei livelli plasmatici di 4beta-idrossicolesterolo suggerisce che midostaurina può essere almeno un induttore moderato del CYP3A4 *in vivo*.

Non sono stati condotti studi *in vivo* per indagare l'induzione e l'inibizione di enzimi e trasportatori da parte di midostaurina e dei metaboliti attivi. Medicinali con un ristretto intervallo terapeutico che sono substrati di CYP1A2 (ad esempio tizanidina), CYP2D6 (ad esempio codeina), CYP2C8 (ad esempio paclitaxel), CYP2C9 (ad esempio warfarina), CYP2C19 (ad esempio omeprazolo), CYP2E1 (ad esempio cloroxazone), CYP3A4/5 (ad esempio tacrolimus), CYP2B6 (ad esempio efavirenz), P-gp (ad esempio paclitaxel), BCRP (ad esempio atorvastatina) o OATP1B1 (ad esempio digossina) devono essere utilizzati con cautela quando somministrati in concomitanza con midostaurina e può essere necessario un aggiustamento della dose per mantenere un'esposizione ottimale (vedere paragrafo 5.2).

Attualmente non è noto se midostaurina può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, e quindi le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo contraccettivo di barriera (vedere paragrafo 4.6).

#### 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 contraccettive efficaci (metodi con tassi di gravidanza inferiori all'1%) quando assumono Rydapt e per almeno 4 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Rydapt. Attualmente non è noto se midostaurina può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali, e quindi le donne che usano contraccettivi ormonali devono aggiungere un metodo contraccettivo di barriera.

## 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.

## **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 al medicinale più frequenti nel braccio Rydapt sono state neutropenia febbrile (83,4%), nausea (83,4%), dermatite esfoliativa (61,6%), vomito (60,7%), mal di testa (45,9%), petecchie (35,8%) e piressia (34,5%). Le reazioni avverse al medicinale 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 il 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 al medicinale 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 al medicinale. L'incidenza complessiva delle reazioni avverse al medicinale 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 al medicinale sono state più alte nel braccio Rydapt che nel braccio placebo. Le reazioni avverse al medicinale 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 al medicinale riportate durante la fase di mantenimento hanno portato all'interruzione l'1,2% dei pazienti nel braccio Rydapt e nessuno nel braccio placebo.

#### 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 al medicinale più frequenti sono state nausea (82%), vomito (68%), diarrea (51%), edema periferico (35%) e stanchezza (31%). Le reazioni avverse al medicinale 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 al medicinale si sono verificate nel 31% dei pazienti. Le reazioni avverse al medicinale più frequenti che hanno condotto a modifica della dose (incidenza  $\geq 5\%$ ) sono state nausea e vomito.

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

#### Elenco riepilogativo delle reazioni avverse al medicinale

Le reazioni avverse al medicinale sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA. All'interno di ciascuna classe di sistema e organo, le reazioni avverse al medicinale sono riportate in ordine decrescente di frequenza, usando la seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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.

#### LMA

La Tabella 3 presenta la categoria di frequenza delle reazioni avverse al medicinale riportate nello studio di fase III in pazienti con LMA di nuova diagnosi con mutazione FLT3.

#### ASM, SM-AHN e MCL

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

#### 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.

**Tabella 3. Reazioni avverse al medicinale osservate nello studio clinico nella LMA**

Reazione avversa al medicinale	Tutti i gradi	Gradi 3/4	Categoria di frequenza
	Rydapt + chemio n=229 <sup>1</sup> %	Rydapt + chemio n=345 <sup>1</sup> %	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Infezione correlata al dispositivo	24	15,7	Molto comune
Infezione delle alte vie respiratorie	5,2	0,6	Comune
Sepsi neutropenica	0,9	3,5	Non comune
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Neutropenia febbrile	83,4	83,5	Molto comune
Petecchie	35,8	1,2	Molto comune
Linfopenia	16,6	20	Molto comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
Ipersensibilità	15,7	0,6	Molto comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>			
Iperuricemia	8,3	0,6	Comune
<b>Disturbi psichiatrici</b>			
Insomnia	12,2	0	Molto comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Mal di testa	45,9	2,6	Molto comune
Sincope	5,2	4,6	Comune
Tremore	3,9	0	Comune
<b>Patologie dell'occhio</b>			
Edema palpebrale	3,1	0	Comune
<b>Patologie cardiache</b>			
Ipotensione	14,4	5,5	Molto comune
Tachicardia sinusale	9,6	1,2	Comune
Iperensione	7,9	2,3	Comune
Versamento pericardico	3,5	0,6	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
Epistassi	27,5	2,6	Molto comune
Dolore laringeo	11,8	0,6	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
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
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
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>			
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
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			
Dolore alla schiena	21,8	1,4	Molto comune
Artralgia	14	0,3	Molto comune
Dolore osseo	9,6	1,4	Comune
Dolore alle estremità	9,6	1,4	Comune
Dolore al collo	7,9	0,6	Comune
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
Piressia	34,5	3,2	Molto comune
Trombosi correlate al catetere	3,5	2	Comune
<b>Esami diagnostici</b>			
Diminuzione dell'emoglobina*	97,3	78,5	Molto comune
Diminuzione della conta assoluta dei neutrofili*	86,7	85,8	Molto comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT)*	84,2	19,4	Molto comune
Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST)*	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
Prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata	12,7	2,6	Molto comune
Ipercalcemia*	6,7	0,6	Comune
Aumento del peso	6,6	0,6	Comune

<sup>1</sup> 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.

\* Frequenza basata su valori di laboratorio.

**Tabella 4. Reazioni avverse al medicinale osservate negli studi clinici nell'ASM, SM-AHN e MCL**

Reazione avversa al medicinale	Rydapt (100 mg due volte al giorno) N=142		Categoria di frequenza
	Tutti i gradi %	Gradi 3/4 %	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>			
Infezione del tratto urinario	13	2,8	Molto comune
Infezione delle alte vie respiratorie	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
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			
Neutropenia febbrile	7,7	7,0	Comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			
Ipersensibilità	2,1	0	Comune
Shock anafilattico	0,7	0,7	Non comune
<b>Patologie del sistema nervoso</b>			
Mal di testa	26	1,4	Molto comune
Capogiri	13	0	Molto comune
Disturbi dell'attenzione	7	0	Comune
Tremore	6,3	0	Comune
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			
Vertigini	4,9	0	Comune
<b>Patologie vascolari</b>			
Ipotensione	9,2	2,1	Comune
Ematoma	6,3	0,7	Comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			
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
<b>Patologie gastrointestinali</b>			
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
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			
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
<b>Esami diagnostici</b>			
Iperglicemia (non a digiuno)*	93,7	19,0	Molto comune
Diminuzione della conta assoluta dei linfociti*	73,2	45,8	Molto comune
Diminuzione della conta assoluta dei neutrofili*	58,5	26,8	Molto comune
Aumento della bilirubina totale*	40,1	4,9	Molto comune
Aumento della lipasi*	39,4	17,6	Molto comune
Aumento della aspartato aminotransferasi (AST)*	33,8	2,8	Molto comune
Aumento della alanina aminotransferasi (ALT)*	33,1	3,5	Molto comune
Aumento dell'amilasi*	20,4	7,0	Molto comune
Aumento di peso	5,6	2,8	Comune
<b>Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura</b>			
Contusioni	6,3	0	Comune
Cadute	4,2	0,7	Comune

\* Frequenza basata su valori di laboratorio.

#### 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 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.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01XE39

#### 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 PDGFR (platelet derived growth factor receptor, recettore dei fattori di crescita derivati dalle piastrine) o VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, recettore dei fattori di crescita endoteliali vascolari 2), 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 combinazione con 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 di causare 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.

#### Efficacia clinica

##### LMA

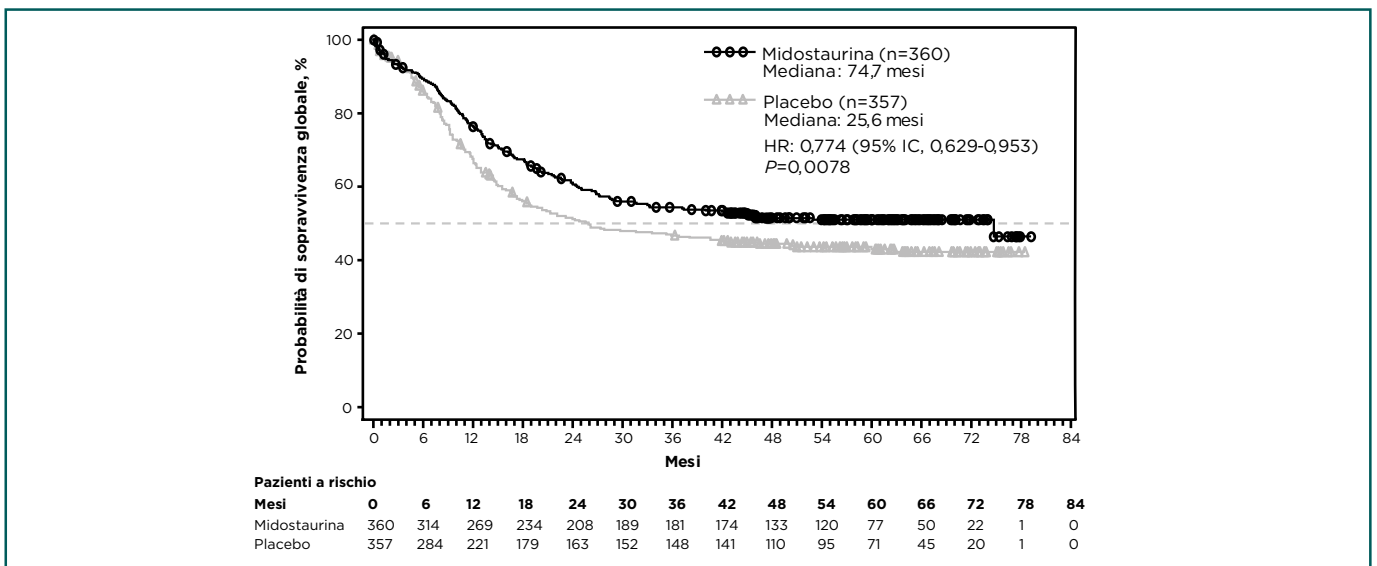
L'efficacia e la sicurezza di midostaurina in combinazione con chemioterapia standard rispetto a placebo più chemioterapia standard e come monoterapia di mantenimento sono state studiate in 717 pazienti (18-60 anni di età) in uno studio randomizzato di fase III, in doppio cieco. I pazienti con LMA di 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<sup>2</sup> die nei giorni 1-3) / citarabina (200 mg/m<sup>2</sup> die nei giorni 1-7) e di consolidamento con citarabina ad alte dosi (3 g/m<sup>2</sup> 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 correlate 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).

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



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.

**Tabella 5. Efficacia di midostaurina nella LMA**

Parametro di Efficacia	Midostaurina n=360	Placebo n=357	HR* (95% IC)	P-value*
<b>Sopravvivenza globale (OS)<sup>1</sup></b> OS mediana in mesi (95% IC) Stime di Kaplan Meier a 5 anni (95% IC)	74,7 (31,5, NS) 0,51 (0,45, 0,56)	25,6 (18,6, 42,9) 0,43 (0,38, 0,49)	0,77 (0,63, 0,95)	<0,0078
<b>Sopravvivenza libera da eventi (EFS)<sup>2</sup></b> 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
<b>Sopravvivenza libera da malattia (disease free survival, DFS)</b> 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
<b>Remissione completa (CR)</b> entro 60 giorni dall'inizio del trattamento (%) in qualsiasi momento durante l'induzione (%)	212 (58,9) 234 (65,0)	191 (53,5) 207 (58,0)	NS NS	0,073 <sup>§</sup> 0,027 <sup>§</sup>
<b>Incidenza cumulativa di recidiva (cumulative incidence of relapse, CIR)</b> Mediana (95% IC)	NS (25,7, NS)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023

<sup>1</sup> endpoint primario; <sup>2</sup> 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.

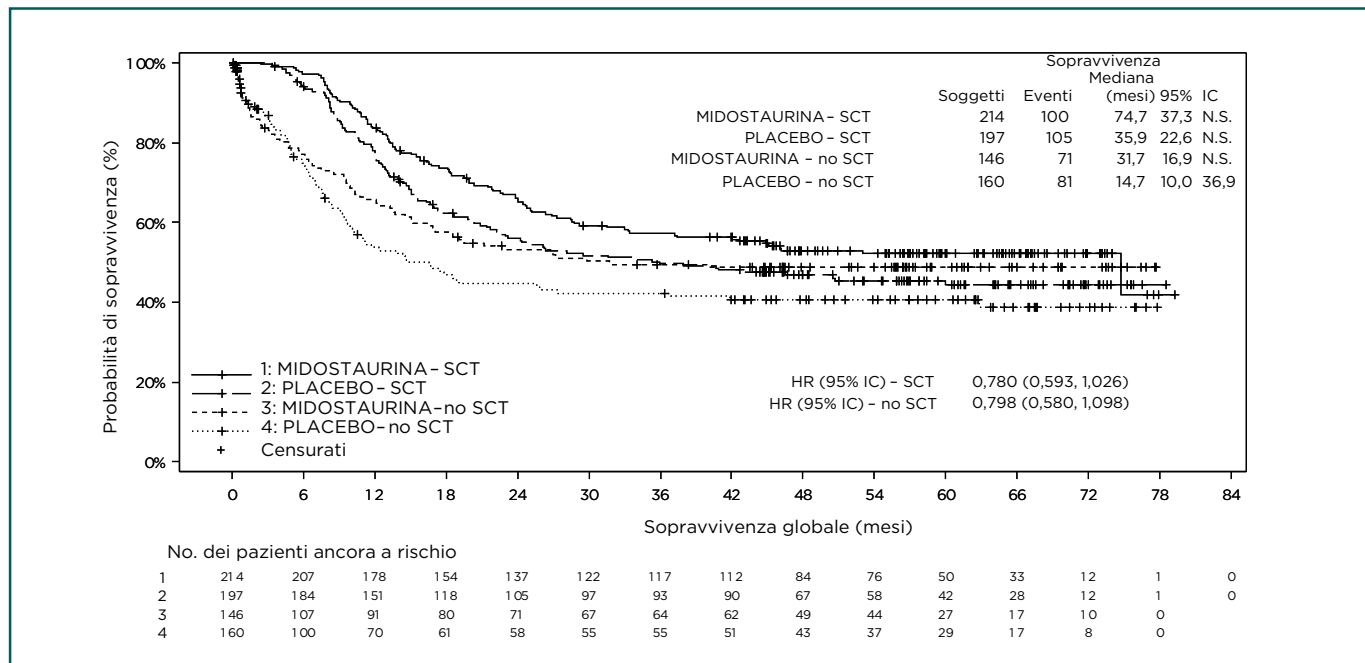
<sup>†</sup> 1-sided p-value calcolato utilizzando il test log rank stratificato in base al fattore di randomizzazione della mutazione FLT3.

<sup>§</sup> 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.

**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 in uno studio di fase II, a braccio singolo, condotto da ricercatori indipendenti. Sulla base di un'analisi *ad interim*, il tasso di EFS a 2 anni (endpoint primario) è stato del 27,1% (95% IC: 16,6, 44,1) e la OS mediana è stata di 15,5 mesi nei pazienti di età superiore ai 60 anni (46 pazienti su 145).

#### 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).

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 a 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  $\geq 65$  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  $\geq 1$  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  $\geq 10\%$  nel 68,9% dei pazienti con almeno una valutazione post basale (il 26,7% dei pazienti ha avuto una riduzione del  $\geq 35\%$ , 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**

Parametro di Efficacia	Tutti N=89	ASM N=16	SM-AHN N=57	MCL N=16
<b>Endpoint primario</b>				
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)
<b>Endpoint secondari</b>				
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.

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 richiesto 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**

Parametro di Efficacia	Tutti i pazienti valutati N=113	ASM N=15	SM-AHN N=72	MCL N=21	Sottotipo non noto N=5
<b>Percentuale di risposta globale, n (%)</b> (95% IC)	32 (28,3) (20,2, 37,6)	9 (60,0) (32,3, 83,7)	15 (20,8) (12,2, 32,0)	7 (33,3) (14,6, 57,0)	1 (20,0) (0,5, 71,6)
<b>Migliore risposta globale, n (%)</b>					
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
<b>Durata della risposta*</b>					
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
<b>Sopravvivenza globale</b>					
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 response, 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  $\geq 65$  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).

#### 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<sup>2</sup> due volte al giorno) in combinazione con chemioterapia (contenente citarabina 2 g/m<sup>2</sup>/die, nei giorni 1-5; fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup>/die, nei giorni 1-5 e idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup>/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 dei 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 mastocitica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

L'Agenzia europea dei 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 steady-state 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<sub>max</sub> 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 20800 ng\*h/ml e la C<sub>max</sub> era ridotta a 963 ng/ml (vedere paragrafo 4.5). Analogamente, per CGP52421 e CGP62221 l'AUC era aumentata rispettivamente a 19000 e 29200 ng\*h/ml e la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> era ritardata per tutti i prodotti, la T<sub>max</sub> mediana di midostaurina era di 3 h e per CGP52421 e CGP62221 la T<sub>max</sub> 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<sub>inf</sub>, C<sub>max</sub> e T<sub>max</sub> per midostaurina erano rispettivamente 49600 ng\*h/ml, 2940 ng/ml e 3 h. Per CGP52421, AUC<sub>0-12h</sub> e C<sub>max</sub> erano rispettivamente 2770 ng\*h/ml e 299 ng/ml. Per CGP62221, AUC<sub>0-12h</sub> e C<sub>max</sub> erano rispettivamente 8700 ng\*h/ml e 931 ng/ml. Dopo dosi orali multiple da 100 mg bid di midostaurina le C<sub>min,ss</sub> plasmatiche di midostaurina nei pazienti con LMA e ASM, SM-AHN, MCL erano rispettivamente 919 e 1060 ng/ml.

Le  $C_{min,ss}$  di CGP62221 nella LMA e nella popolazione ASM, SM-AHN, MCL erano rispettivamente 1610 ng/ml e 2020 ng/ml. Le  $C_{min,ss}$  di CGP52421 nella LMA e nella popolazione ASM, SM-AHN, MCL erano rispettivamente 8630 ng/ml e 2860 ng/ml.

#### 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,  $\alpha$ -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±32,7% e il 38,0±36,6% 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 steady-state 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 grande deviazione 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 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 steady-state 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 concentrazioni 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

##### Interazioni farmacologiche enzima mediate

##### Inibizione del citocromo P450

Sulla base di dati *in vitro*, midostaurina e i suoi metaboliti attivi, CGP52421 e CGP62221, sono considerati inibitori e possono potenzialmente causare aumenti dell'esposizione a medicinali somministrati in concomitanza che sono principalmente eliminati da CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4/5. Inoltre, un'inibizione tempo dipendente del CYP3A4 da parte di midostaurina, CGP52421 e CGP62221 è stata osservata anche *in vitro*.

##### Induzione del citocromo P450

Sulla base di dati *in vitro*, midostaurina e i suoi metaboliti attivi, CGP52421 e CGP62221, sono anche considerati induttori e possono causare diminuzioni dell'esposizione a medicinali somministrati in concomitanza che sono principalmente eliminati da CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4/5 (vedere paragrafo 4.5).

##### Interazioni farmacologiche trasportatore mediate

Esperimenti *in vitro* hanno dimostrato che midostaurina, CGP52421 e CGP62221 possono potenzialmente inibire P-gp, BCRP, OATP1B1 e BSEP.

#### 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<sup>2</sup> e 60 mg/m<sup>2</sup> 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, in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata (rispettivamente Child Pugh di classe A o B) al basale e in soggetti di controllo con normale funzionalità epatica, è stata valutata in uno studio dedicato alla compromissione epatica. La massima concentrazione è stata raggiunta tra 2 e 3 ore dopo somministrazione di dosi singole o ripetute per tutti i gruppi. Il giorno 1, nei soggetti sani l'AUC<sub>0-12</sub> e la  $C_{max}$  erano rispettivamente 8130 ng\*h/ml e 1206 ng/ml. Nei soggetti con leggera e moderata compromissione epatica l'AUC era diminuita rispettivamente del 39% e del 36%. Il giorno 7, nei soggetti sani l'AUC<sub>trough</sub> (esposizione sotto la curva di  $C_{trough}$  dal giorno 1 al giorno 7) era 5410 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<sub>tau</sub> era diminuita rispettivamente del 28% e del 20%. 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.

Complessivamente, non vi è stato un aumento clinicamente rilevante nell'esposizione (AUC) a midostaurina plasmatica in soggetti con compromissione epatica lieve o moderata rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata al basale. La farmacocinetica di midostaurina non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica severa (Child Pugh di classe C) al basale (vedere paragrafo 4.4).

#### 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  $\leq$  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 del dosaggio 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.

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.

### 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

18 settembre 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2021

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

AIC	Confezione	Prezzo al pubblico (GU)	Prezzo ex-factory (GU)*	Regime di fornitura	Classe
045612013/E	25 mg 112 capsule	€ 22.028,80	€ 13.347,55	RNRL	H

\* I prezzi si intendono al lordo delle riduzioni di legge.



Novartis Farma SpA

Largo Umberto Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

Tel. 02 9654.1 - Fax 02 9654 2910 [www.novartis.it](http://www.novartis.it)