

רופא/ה, רוקח/ת נכבד/ה,
שלום רב,

הנדון: עדכוני בטיחות בעלוני התכשיר

Rydapt 25 mg capsules soft

ריידפט 25 מ"ג כמוסות רכות

חברת נוברטיס ישראל בע"מ מבקשת להודיע על עדכון בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר.

התכשיר בנדון מתווה להתוויות הבאות:

Acute myeloid leukaemia (AML) :

Rydapt is indicated in combination with standard induction and consolidation chemotherapy followed by single-agent maintenance therapy for adults with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who have an FLT3 mutation.

Advanced systemic mastocytosis (advanced SM) :

Rydapt is indicated for the treatment of adult patients with advanced systemic mastocytosis (advanced SM)

המרכיב הפעיל:

MIDOSTAURIN 25 mg

בהודעה זו מפורטים העדכונים המהותיים בלבד (ללא שינוי נוסח, עריכה, אדמיניסטרציה וכו'). למידע מלא על התרופה יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן העדכניים של התכשיר.

(טקסט שנוסף מסומן **בצבע אדום** עם קו תחתי, טקסט שהוסר מסומן **בצבע אדום** ובקו חצייה, שינויים אשר מהווים החמרה מסומנים בקו **צהוב**)

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על-ידי פניה לבעל הרישום נוברטיס ישראל בע"מ.

בברכה,

מרינה רוזנפלד
רוקחת ממונה
נוברטיס ישראל בע"מ

Novartis Israel Ltd.

6 Totzeret Ha'arets St.

P.O.B 7126, Tel Aviv, Israel

Tel: 972-3-9201123 Fax: 972-3-9229331

נוברטיס ישראל בע"מ

רח' תוצרת הארץ 6

ת.ד. 7126 תל אביב

טלפון: 03-9201123 פקס: 03-9229331

העדכונים בעלון לרופא:**4.4 Special warnings and precautions for use**

.....

Embryofoetal toxicity and breast-feeding

Pregnant women should be informed of the potential risk to a foetus; females of reproductive potential should be advised to have a pregnancy test within 7 days prior to starting treatment with Rydapt and to use effective contraception during treatment with Rydapt and for at least 4 months after stopping treatment. ~~Women using hormonal contraceptives should add a barrier method of contraception.~~

Because of the potential for serious adverse reactions in breast-feeding infants from Rydapt, women should discontinue breast-feeding during treatment with Rydapt and for at least 4 months after stopping treatment (see section 4.6).

....

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

.....

Effect of Rydapt on other medicinal products**Substrates of CYP enzymes**

~~In healthy subjects, co-administration of a single dose of bupropion (CYP2B6 substrate) with multiple doses of midostaurin (50 mg twice daily) at steady state decreased bupropion AUC_{inf} and AUC_{last} by 48% and 49% respectively and C_{max} by 55% compared to administration of bupropion alone. This indicates that midostaurin is a mild inducer of CYP2B6. Medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates of CYP2B6 (e.g. bupropion or efavirenz) should be used with caution when administered concomitantly with midostaurin, and may need dose adjustment to maintain optimal exposure.~~

~~Based on *in-vitro* data, midostaurin and its active metabolites, CGP52421 and CGP62221, are inhibitors of CYP1A2 and CYP2E1 and inducers of CYP1A2. Therefore, medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates of CYP1A2 (e.g. tizanidine) and CYP2E1 (e.g. chlorzoxazone) should be used with caution when administered concomitantly with midostaurin, and may need dose adjustment to maintain optimal exposure.~~

Substrates of transporters

~~In healthy subjects, co-administration of a single dose of rosuvastatin (BCRP substrate) with a single dose of midostaurin (100 mg) increased rosuvastatin AUC_{inf} and AUC_{last} by 37% and 48% respectively; C_{max} was approximately doubled (2.01 times) compared to administration of rosuvastatin alone. This indicates that midostaurin has a mild inhibitory effect on BCRP substrates. Medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates of the transporter BCRP (e.g. rosuvastatin or atorvastatin) should be used with caution when administered concomitantly with midostaurin, and may need dose adjustment to maintain optimal exposure.~~

Hormonal contraceptives

~~There was no clinically significant pharmacokinetic drug-drug interaction between multiple doses of midostaurin (50 mg twice daily) at steady state and oral contraceptives containing ethinyl estradiol and levonorgestrel in healthy women. Therefore it is not anticipated that the contraceptive reliability of this combination will be compromised by co-administration of midostaurin.~~

~~Midostaurin is not an inhibitor of CYP3A4 *in vivo*. The pharmacokinetics of midazolam (sensitive CYP3A4 probe) were not affected following three days' dosing of midostaurin in healthy subjects.~~

~~Based on *in vitro* data, midostaurin and/or its metabolites have the potential to inhibit CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A4/5 enzymes.~~

Based on *in vitro* data, midostaurin and/or its metabolites have the potential to induce CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4/5 enzymes. Midostaurin inhibited OATP1B1, BCRP and P-glycoprotein (P-gp) *in vitro* (see section 5.2). The combination of data on *in vivo* midostaurin auto-induction upon repeated dosing and increase in plasma 4 β -OH-cholesterol levels suggest that midostaurin may be at least a moderate CYP3A4 inducer *in vivo*.

In vivo studies have not been conducted for the investigation of induction and inhibition of enzymes and transporters by midostaurin and the active metabolites. Medicinal products with a narrow therapeutic range that are substrates of CYP1A2 (e.g. tizanidine), CYP2D6 (e.g. codeine), CYP2C8 (e.g. paclitaxel), CYP2C9 (e.g. warfarin), CYP2C19 (e.g. omeprazole), CYP2E1 (e.g. chlorzoxazone), CYP3A4/5 (e.g. tacrolimus), CYP2B6 (e.g. efavirenz), P-gp (e.g. paclitaxel), BCRP (e.g. atorvastatin) or OATP1B1 (e.g. digoxin) should be used with caution when administered concomitantly with midostaurin and may need dose adjustment to maintain optimal exposure (see section 5.2).

It is currently unknown whether midostaurin may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method of contraception (see section 4.6).

.....

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be informed that animal studies show midostaurin to be harmful to the developing foetus. Sexually active women of childbearing potential are advised to have a pregnancy test within 7 days prior to starting treatment with Rydapt and that they should use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) when using Rydapt and for at least 4 months after stopping treatment with Rydapt. It is currently unknown whether midostaurin may reduce the effectiveness of hormonal contraceptives, and therefore women using hormonal contraceptives should add a barrier method of contraception.

.....

5.2 Pharmacokinetic properties

.....

In vitro evaluation of drug-drug interaction potential

Enzyme drug-drug interactions

Cytochrome P450 inhibition

Based on *in vitro* data, midostaurin and its active metabolites, CGP52421 and CGP62221, are considered inhibitors of CYP1A2 and CYP2E1 and inducers of CYP2B6 (induction mediated by CAR) and CYP1A2 (induction mediated by AhR).

In vitro experiments demonstrated that midostaurin, CGP52421 and CPG62221 can potentially inhibit BCRP and BSEP. Simulations using physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models predicted that midostaurin given at a dose of 50 mg or 100 mg twice daily at steady state is unlikely to cause clinically relevant inhibition of OATP1B.

Based on *in vitro* data, midostaurin and its active metabolites, CGP52421 and CGP62221, are considered inhibitors and may potentially cause increases in exposure of co-administered medicinal products primarily cleared by CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 and CYP3A4/5. In addition, a time-dependent inhibition of CYP3A4 by midostaurin, CGP52421 and CGP62221 was also observed *in vitro*.

Cytochrome P450 induction

Based on *in vitro* data, midostaurin and its active metabolites, CGP52421 and CGP62221, are also considered inducers and may cause decreases in exposure of co-administered medicinal products primarily cleared by CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4/5 (see section 4.5).

Transporter drug-drug interactions

In vitro experiments demonstrated that midostaurin, CGP52421 and CPG62221 can potentially inhibit P-gp, BCRP, OATP1B1 and BSEP.

.....

העדכונים בעלון לצרכן:

.....

2. לפני השימוש בתרופה

...

ספר לרופא שלך או לרוקח אם אתה לוקח אחת מהתרופות הבאות:

- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בזיהומים, כגון קטוקונזול או קלריתרומיצין;
- תרופות מסוימות המשמשות לטיפול בנגיף הכשל החיסוני (HIV), כגון ריטונאביר או אפאבירנז;
- תרופות מסוימות לטיפול בדיכאון, כגון נפזודון, תרופה או בופרופיון לטיפול בדיכאון;
 - תרופות מסוימות המונעות דחיית איברים מושתלים, כגון טקוילימוס;
 - תרופות מסוימות לטיפול בסרטן, כגון פקליטקסל או ציקלופוספמיד;
- תרופות מסוימות לאיזון רמות שומנים בדם, כגון אטורבסטטין או רוסובסטטין;
 - דיגוקסין, תרופה המשמשת לטיפול באי ספיקת לב;
 - וארפרין, תרופה המשמשת לטיפול ומניעת פקקת (קריש דם);
- טיזנידין, תרופה המשמשת להרפיית שרירים;
 - קודאין, תרופה המשמשת לטיפול בכאב;
 - אומפרזול, תרופה המשמשת לטיפול בחומציות יתר בקיבה, כיבים וצרבת;
- כלורזוקסוזון, תרופה המשמשת לטיפול בחוסר נוחות הנגרמת על ידי התכווציות שרירים.

.....

אמצעים למניעת היריון בנשים

אם נכנסת להיריון במהלך הטיפול בריידפט, הדבר עלול לפגוע בתינוקך. הרופא שלך יבקש ממך לבצע בדיקת היריון לפני התחלת הטיפול בריידפט על מנת לוודא שאינך בהיריון. עלייך להשתמש באמצעי מניעה יעיל במהלך נטילת ריידפט ולמשך 4 חודשים לפחות לאחר סיום הטיפול. אם את משתמשת באמצעי מניעה הורמונלי, עלייך להשתמש בנוסף באמצעי מניעה חוצץ כגון קונדום או דיאפרגמה. הרופא שלך ידון איתך על אמצעי מניעה המתאים ביותר לשימוש עבורך.

.....