

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rydapt 25 mg cápsulas blandas.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 25 mg de midostaurina.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene aproximadamente 83 mg de etanol anhidro y 415 mg de hidroxistearato de macroglicerol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Cápsula oblonga, de color naranja pálido con impresión en rojo “PKC NVR”. Las dimensiones aproximadas de las cápsulas son 25,4 x 9,2 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rydapt está indicado:

- para pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3 (ver sección 4.2), en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de un tratamiento de mantenimiento en monoterapia con Rydapt en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa;
- en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Rydapt debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

Antes de tomar midostaurina, se debe confirmar la mutación FLT3 (duplicación interna en tándem [ITD, en sus siglas en inglés] o dominio tirosina quinasa [TKD, en sus siglas en inglés]) en los pacientes con LMA utilizando un método validado.

Posología

Rydapt se debe tomar por vía oral dos veces al día con un intervalo entre dosis de 12 horas. Las cápsulas se deben tomar con comida (ver secciones 4.5 y 5.2).

Se deben administrar antieméticos profilácticos según la práctica médica habitual y según la tolerancia de cada paciente.

LMA

La dosis recomendada de Rydapt es de 50 mg por vía oral dos veces al día.

Rydapt se toma del día 8 al día 21 de los ciclos de quimioterapia de inducción y de consolidación y, después, en pacientes en respuesta completa, cada día en el tratamiento de mantenimiento en monoterapia hasta la recaída durante 12 ciclos de 28 días cada uno (ver sección 4.1). En pacientes que reciban un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se debe suspender Rydapt 48 horas antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento previo al TPH.

Ajustes de dosis en LMA

En la Tabla 1 se indican las recomendaciones de ajuste de dosis de Rydapt en pacientes con LMA.

Tabla 1 Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Fase	Criterio	Dosificación de Rydapt
Inducción, consolidación y mantenimiento	Infiltrados pulmonares de grado 3/4	Interrumpir Rydapt en el ciclo restante actual. Reiniciar Rydapt a la misma dosis cuando el infiltrado sea de grado ≤ 1 .
	Otras toxicidades no hematológicas de grados 3/4	Interrumpir Rydapt hasta que las toxicidades consideradas posiblemente relacionadas con Rydapt sean al menos de grado ≤ 2 ; entonces reiniciar Rydapt.
	Intervalo QTc >470 ms y ≤ 500 ms	Disminuir Rydapt hasta 50 mg una vez al día en el ciclo restante. Reiniciar Rydapt a la dosis inicial en el siguiente ciclo si el intervalo QTc mejora a ≤ 470 ms al inicio del ciclo. Si no, seguir con Rydapt 50 mg una vez al día.
	Intervalo QTc >500 ms	Detener o interrumpir Rydapt en el ciclo restante. Si justo antes del siguiente ciclo el intervalo QTc mejora a ≤ 470 ms, reiniciar Rydapt a la dosis inicial. Si el intervalo QTc no mejora al inicio del siguiente ciclo, no administrar Rydapt durante ese ciclo. Rydapt puede detenerse tantos ciclos como sea necesario hasta que el intervalo QTc mejore.
Solo mantenimiento	Neutropenia de grado 4 (RAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpir Rydapt hasta RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día. Si persiste la neutropenia (RAN $<1,0 \times 10^9/l$) >2 semanas y se sospecha que está relacionado con Rydapt, suspender Rydapt.
	Toxicidad persistente grado 1/2	Toxicidad persistente de grado 1 o 2 que los pacientes consideren inaceptable podría llevar a interrumpir el tratamiento hasta 28 días.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

MSA, MS-NHA y LM

La dosis inicial recomendada de Rydapt es 100 mg por vía oral dos veces al día.

Se debe continuar el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis en MSA, MS-NHA y LM

En la Tabla 2 se indican las recomendaciones de ajuste de dosis de Rydapt en pacientes con MSA, MS-NHA y LM.

Tabla 2 Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de Rydapt en pacientes con MSA, MS-NHA y LM

Criterio	Dosificación de Rydapt
RAN $<1,0 \times 10^9/l$ atribuido a Rydapt en pacientes sin LM, o RAN menor de $0,5 \times 10^9/l$ atribuido a Rydapt en pacientes con un valor RAN inicial de $0,5-1,5 \times 10^9/l$	Interrumpir Rydapt hasta RAN $>1,0 \times 10^9/l$, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Rydapt si el RAN persiste disminuido durante >21 días y se sospecha relación con Rydapt.
Recuento plaquetario inferior a $50 \times 10^9/l$ atribuido a Rydapt en pacientes sin LM, o recuento plaquetario inferior a $25 \times 10^9/l$ atribuido a Rydapt en pacientes con un recuento plaquetario inicial de $25-75 \times 10^9/l$	Interrumpir Rydapt hasta que el recuento plaquetario sea igual o mayor a $50 \times 10^9/l$, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Rydapt si el recuento plaquetario persiste durante >21 días y se sospecha relación con Rydapt.
Hemoglobina inferior a 8 g/dl atribuida a Rydapt en pacientes sin LM, o anemia potencialmente mortal atribuida a Rydapt en pacientes con una hemoglobina inicial de 8-10 g/dl	Interrumpir Rydapt hasta que la hemoglobina sea igual o mayor a 8 g/dl, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Rydapt si persiste la hemoglobina baja durante >21 días y se sospecha relación con Rydapt.
Náuseas y/o vómitos de grado 3/4 a pesar de tratamiento antiemético óptimo	Interrumpir Rydapt durante 3 días (6 dosis), entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar gradualmente hasta 100 mg dos veces al día.
Otros grados 3/4 de toxicidades no hematológicas	Interrumpir Rydapt hasta que el evento sea de grado ≤ 2 , entonces reanudar Rydapt con 50 mg dos veces al día, y si tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Rydapt si la toxicidad no mejora a grado ≤ 2 en 21 días o si se repite una toxicidad grave con una dosis reducida de Rydapt.
RAN: recuento absoluto de neutrófilos Criterios comunes en la terminología sobre la gravedad de acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI): grado 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves; 4 = síntomas que amenazan la vida.	

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvidara de tomar una dosis, debe esperar a tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Si el paciente vomita, no debe tomar una dosis adicional de Rydapt, debe esperar a tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de más de 65 años (ver sección 5.2). Solo debe utilizarse Rydapt en pacientes de más de 60 años, si pueden recibir quimioterapia de inducción intensiva con un estado general adecuado y sin comorbilidades significativas.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada y no existen datos en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) (ver sección 5.2). La exposición a midostaurina o a su metabolito activo, CGP622221, es sustancialmente inferior en pacientes con insuficiencia hepática grave que en pacientes con una función hepática normal (ver sección 5.2). Sin embargo, no hay suficientes datos de eficacia en pacientes con insuficiencia hepática grave que sugieran que sea necesario un ajuste de dosis.

Leucemia promielocítica aguda

Rydapt no se ha estudiado en pacientes con leucemia promielocítica aguda, por lo que no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

Población pediátrica

Rydapt no se debe utilizar en combinación con quimioterapia intensiva para la LMA pediátrica que incluya antraciclinas, fludarabina y citarabina debido al riesgo de recuperación hematológica prolongada (como neutropenia y trombocitopenia graves prolongadas) (ver las secciones 4.4 y 5.1).

Forma de administración

Rydapt es para vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua. No deben abrirse, romperse o masticarse para asegurar una correcta dosificación y evitar un sabor desagradable del contenido de la cápsula.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de inductores CYP3A4, como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamida, fenitoína (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Neutropenia e infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibieron Rydapt tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia (ver sección 4.8). La neutropenia grave ($\text{RAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) fue normalmente reversible cuando se retiró Rydapt hasta recuperación o cuando se suspendió en los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM. Debe controlarse regularmente el recuento de leucocitos, sobre todo al inicio del tratamiento.

Los pacientes con LMA que desarrollen una neutropenia grave sin explicación alguna deben interrumpir el tratamiento con Rydapt hasta alcanzar un RAN de $\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$, como se indica en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender Rydapt en aquellos pacientes que desarrollen una neutropenia grave recurrente o prolongada, que se sospeche que esté relacionada con Rydapt (ver sección 4.2).

Antes de iniciar el tratamiento con Rydapt en monoterapia se debe controlar cualquier infección grave. Se debe controlar a los pacientes con signos y síntomas de infección, incluidas las relacionadas con un dispositivo y, si se diagnostica infección, se ha de iniciar rápidamente un tratamiento adecuado, incluida, si fuera necesario, la suspensión de Rydapt.

Alteración cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excluidos de los estudios. En los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (incluyendo algunos casos mortales) así como la disminución transitoria de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En los ensayos clínicos aleatorizados en LMA no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los grupos de Rydapt más quimioterapia y de placebo más quimioterapia. En los pacientes en riesgo, debe utilizarse Rydapt con precaución y controlarse estrechamente mediante valoración de la FEVI cuando esté clínicamente indicado (al inicio y durante el tratamiento).

Se observó una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con midostaurina (ver sección 4.8), sin embargo no se ha encontrado ningún mecanismo explicativo. Se debe tener precaución en los pacientes con riesgo de prolongación de QTc (por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes y/o trastornos electrolíticos). Si Rydapt se toma con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, se debe considerar valorar el intervalo QT por ECG.

Toxicidad pulmonar

En pacientes tratados en monoterapia con Rydapt o en combinación con quimioterapia se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonitis, en algunos casos mortal. Los pacientes con síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis sin una etiología infecciosa deben estar controlados, y se debe suspender Rydapt en aquellos pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de grado ≥ 3 (NCI CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil realizar una prueba de embarazo en los 7 días previos a iniciar el tratamiento con Rydapt y el uso de un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Como no puede descartarse que Rydapt cause reacciones adversas graves en los lactantes, se debe suspender la lactancia durante el tratamiento y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento (ver sección 4.6).

Pacientes pediátricos

Rydapt no se debe utilizar en combinación con quimioterapia intensiva para la LMA pediátrica que incluya antraciclinas, fludarabina y citarabina debido al riesgo de recuperación hematológica prolongada (como neutropenia y trombocitopenia graves prolongadas) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

Insuficiencia renal grave

Se recomienda precaución cuando se considere administrar midostaurina en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal y debe monitorizarse cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes (ver sección 5.2).

Interacciones

Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con midostaurina medicamentos que sean inhibidores potentes de CYP3A4, como antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol), ciertos antivirales (por ejemplo, ritonavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo claritromicina) y nefazodona porque pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de midostaurina especialmente al reanudar el tratamiento con midostaurina (ver sección 4.5). Se deben considerar medicamentos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A4. En situaciones donde no existan alternativas terapéuticas adecuadas, se ha de monitorizar estrechamente a los pacientes para la toxicidad relacionada con midostaurina.

Excipientes

Este medicamento contiene hidroxiestearato de macrogolglicerol, que puede causar malestar estomacal y diarrea.

Este medicamento contiene 666 mg de alcohol (etanol) en cada dosis de 200 mg (dosis máxima diaria) que equivale a 14 vol. % de etanol anhidro. La cantidad en una dosis de 200 mg de este medicamento es equivalente a 17 ml de cerveza o a 7 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible. El alcohol puede ser perjudicial para pacientes que padecen de alcoholismo, epilepsia, enfermedades hepáticas, o durante el embarazo o la lactancia.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Midostaurina presenta un extenso metabolismo hepático principalmente a través de las enzimas CYP3A4, que pueden presentar inducción o inhibición por medicamentos que se administren de forma concomitante.

Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

Los medicamentos y sustancias que afectan a la actividad de CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de midostaurina y, por tanto, la seguridad y/o eficacia de Rydapt.

Inductores potentes de CYP3A4

Está contraindicado el uso concomitante de Rydapt con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, enzalutamida, fenitoína, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]) (ver sección 4.3). Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina y de sus metabolitos (CGP52421 y CGP62221). En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración de rifampicina (600 mg al día), un inductor potente de la CYP3A4, en estado estacionario con una dosis única de 50 mg de midostaurina, disminuyó la $C_{\text{máx}}$ de midostaurina en un 73 % y el AUC_{inf} en un 96 %, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. La AUC_{last} media de CGP52421 se redujo en un 60 %.

Inhibidores potentes de CYP3A4

Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un ensayo clínico de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) en el estado estacionario con una dosis única de 50 mg de midostaurina se observó un aumento significativo de la concentración de midostaurina (la $C_{\text{máx}}$ fue 1,8 veces mayor y el AUC_{inf} , diez veces mayor) y un aumento de 3,5 veces en la AUC_{inf} de CGP62221, mientras que la $C_{\text{máx}}$ de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujo a la mitad (ver sección 5.2). En un subgrupo de pacientes (N = 7) con itraconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, en estado estacionario, y con midostaurina en estado estacionario (50 mg dos veces al día durante 21 días), la concentración de midostaurina en el estado estacionario ($C_{\text{mín}}$) se multiplicó por 2,09. La $C_{\text{mín}}$ de CGP52421 se multiplicó por 1,3, mientras que no se observó ningún efecto significativo en la exposición de CGP62221 (ver sección 4.4).

Efecto de Rydapt en otros medicamentos

Sustrato de enzimas CYP

En sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de bupropión (sustrato de CYP2B6) con dosis repetidas de midostaurina (50 mg dos veces al día) en estado estacionario disminuye el AUC_{inf} y el AUC_{last} del bupropión en un 48% y 49% respectivamente, y la C_{max} en un 55%, en comparación con la administración de bupropión solo. Esto es indicativo de que la midostaurina es un inductor moderado de CYP2B6. Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP2B6 (p.ej bupropión o efavirenz) deben utilizarse con precaución cuando se administren concomitantemente con midostaurina, podrían requerir ajustes de dosis para mantener la exposición óptima.

Los datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos, CGP52421 y CGP62221, son inhibidores de CYP1A2 y CYP2E1 e inductores de CYP1A2. Por tanto, los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos de CYP1A2 (p.ej. tizanidina) y CYP2E1 (p.ej. clorzoxazona) deben utilizarse con precaución cuando se administren concomitantemente con midostaurina, podrían requerir ajustes de dosis para mantener la exposición óptima.

Sustrato de transportadores

En sujetos sanos, la coadministración de una dosis única de rosuvastatina (sustrato de BCRP) con una dosis única de midostaurina (100 mg) aumentó el AUC_{inf} y AUC_{last} en un 37% y 48% respectivamente; la C_{max} fue casi el doble (2,01 veces) en comparación a la administración de rosuvastatina sola. Esto es indicativo de que la midostaurina tiene un efecto inhibidor moderado del sustrato BCRP. Los medicamentos con un estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador BCRP (p.ej rosuvastatina o atorvastatina) deben utilizarse con precaución cuando se administren concomitantemente con midostaurina, y podrían requerir ajustes de dosis para mantener la exposición óptima

Anticonceptivos hormonales

No existe una interacción farmacocinética clínicamente significativa en mujeres sanas con dosis repetidas de midostaurina (50 mg dos veces al día) en estado estacionario con anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel. Por lo tanto, no se debe desconfiar de la eficacia del anticonceptivo por su coadministración con midostaurina.

Interacción con comidas

La absorción de midostaurina (AUC) en sujetos sanos aumentó en un promedio de un 22 % cuando Rydapt se administró con una comida normal y en un 59 %, cuando se administró con una comida rica en grasas. La concentración máxima ($C_{máx}$) de midostaurina disminuyó en un 20 % con una comida normal y en un 27 % con una comida rica en grasas en comparación con la administración en ayunas (ver sección 5.2). Se recomienda tomar Rydapt con comida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujer en edad fértil

Se debe informar a las mujeres en edad fértil de que en los estudios con animales, se ha observado que midostaurina causa daño en el desarrollo del feto. Se aconseja realizar una prueba de embarazo en los 7 días previos a iniciar el tratamiento con Rydapt a mujeres sexualmente activas en edad fértil y que utilicen un anticonceptivo eficaz (métodos con menos de 1 % de tasa de embarazo) mientras utilicen Rydapt y durante 4 meses tras finalizar el tratamiento con Rydapt.

Embarazo

Midostaurina puede causar daño fetal cuando se administra en una mujer embarazada. No hay ensayos clínicos controlados con mujeres embarazadas. Estudios de reproducción en ratas y conejos mostraron que midostaurina produjo fetotoxicidad (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Rydapt durante el

embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial en el feto.

Lactancia

No se sabe si midostaurina o sus metabolitos activos se excretan en la leche humana. Los datos disponibles en animales han mostrado que midostaurina y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Rydapt y hasta 4 meses después de haberlo finalizado.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de Rydapt en la fertilidad humana (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Rydapt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado mareos y vértigos en pacientes que toman Rydapt y se debe tener en cuenta cuando se evalúe la capacidad de conducir o el uso de máquinas del paciente.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

LMA

La evaluación de la seguridad de Rydapt (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico y con mutación en FLT3 se basa en un ensayo clínico controlado de fase III, aleatorizado, con doble ciego y comparativo con placebo que incluyó a 717 pacientes. La mediana de duración global de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo de placebo más quimioterapia estándar. En los 205 pacientes que entraron en la fase de mantenimiento (120 en el grupo de Rydapt y 85 en el del placebo), la mediana de duración de la exposición en mantenimiento fue de 11 meses en ambos grupos (rango: 16 a 520 días en los pacientes del grupo de Rydapt y 22 a 381 días en el grupo de placebo).

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de Rydapt fueron neutropenia febril (83,4 %), náuseas (83,4 %), dermatitis exfoliativa (61,6 %), vómitos (60,7 %), cefalea (45,9 %), petequias (35,8 %) y pirexia (34,5 %). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron neutropenia febril (83,5 %), linfopenia (20,0 %), infección relacionada con un producto sanitario (15,7 %), dermatitis exfoliativa (13,6 %) hiperglucemia (7,0 %) y náuseas (5,8 %). Las anomalías de laboratorio más frecuentes fueron disminución de la hemoglobina (97,3 %), disminución del RAN (86,7 %), aumento de la ALT (84,2 %), aumento de la AST (73,9 %) e hipocaliemia (61,7%). Las anomalías más frecuentes de laboratorio de grado 3/4 fueron disminución del RAN (85,8 %), disminución de la hemoglobina (78,5 %), aumento de la ALT (19,4 %) e hipopotasemia (13,9 %).

Aparecieron reacciones adversas graves en proporciones similares en pacientes del grupo de Rydapt y del grupo del placebo. La reacción adversa grave más frecuente en ambos grupos fue la neutropenia febril (16 %).

En el 3,1% de los pacientes del grupo de Rydapt se tuvo que suspender el tratamiento debido a reacciones adversas frente al 1,3 % de los pacientes del grupo de placebo. La reacción adversa de grado 3/4 más frecuente que llevó a la suspensión del tratamiento en el grupo de Rydapt fue la dermatitis exfoliativa (1,2 %).

Perfil de seguridad durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 3 recoge la incidencia de las reacciones adversas registradas a lo largo del ensayo clínico, cuando se evaluó por separado la fase de mantenimiento (en monoterapia con Rydapt o

placebo), se observó una diferencia en el tipo y en la gravedad de las reacciones adversas. La incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue en general menor que durante las fases de inducción y consolidación. Las incidencias de reacciones adversas fueron, sin embargo, más altas en el grupo de Rydapt que en el grupo de placebo durante la fase de mantenimiento. Las reacciones adversas que ocurrieron con más frecuencia en el grupo de midostaurina frente al de placebo durante la fase de mantenimiento fueron: náuseas (46,4% frente a 17,9 %) hiperglucemia (20,2 % frente a 12,5 %), vómitos (19 % frente a 5,4 %) y prolongación del intervalo QT (11,9 % frente a 5,4 %).

La mayoría de las anomalías hematológicas notificadas ocurrieron durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron Rydapt o placebo en combinación con quimioterapia. Las alteraciones hematológicas de grado 3/4 más frecuentes notificadas en pacientes durante la fase de mantenimiento con Rydapt fueron disminución de RAN (20,8 % frente a 18,8 %) y leucopenia (7,5 % frente a 5,9 %).

Las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento dieron lugar a suspensiones de tratamiento en el 1,2 % de pacientes en el grupo de Rydapt y ninguno en el grupo de placebo).

MSA, MS-NHA y LM

La seguridad de Rydapt en monoterapia (100 mg dos veces al día) en pacientes con MSA, MS-NHA y LM se evaluó en 142 pacientes en dos ensayos clínicos multicéntricos, abiertos y de un solo brazo. La mediana de duración de la exposición a Rydapt fue de 11,4 meses (rango: 0 a 81 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron: náuseas (82 %), vómitos (68 %), diarrea (51 %), edema periférico (35 %) y fatiga (31 %). Las reacciones adversas de grado 3/4 más frecuentes fueron: fatiga (8,5 %), sepsis (7,7 %), neumonía (7 %), neutropenia febril (7 %) y diarrea (6,3 %). Las anomalías en las pruebas de laboratorio no hematólogicas más frecuentes fueron: hiperglucemia (93,7 %), aumento de la bilirrubina total (40,1 %), elevaciones de la lipasa (39,4 %) y aumentos de la aspartato transferasa (AST) (33,8 %) y de la alanina transferasa (ALT) (33,1 %); mientras que las anomalías de pruebas de laboratorio hematólogico más frecuentes fueron: disminución del recuento absoluto de linfocitos (73,2 %) y disminución de RAN (58,5 %). Las anomalías de pruebas de laboratorio de grado 3/4 más frecuentes fueron: disminución del recuento absoluto de linfocitos (45,8 %), disminución de RAN (26,8 %), hiperglucemia (19 %), y elevaciones de la lipasa (17,6 %).

En el 31 % de los pacientes hubo que modificar (interrumpir o ajustar) la dosis debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas que llevaron a modificar la dosis con mayor frecuencia (incidencia ≥ 5 %) fueron: náuseas y vómitos.

En el 9,2 % de los pacientes hubo que suspender el tratamiento debido a reacciones adversas. Las más frecuentes (incidencia ≥ 1 %) fueron neutropenia febril, náuseas, vómitos y derrame pleural.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran bajo la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, incluyendo primero las más frecuentes, en base a la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

LMA

La Tabla 3 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico de fase III en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico y con mutación FLT3 y de la experiencia poscomercialización.

Tabla 3 Reacciones adversas del medicamento observadas en LMA

Reacción adversa	Todos los grados	Grados 3/4	Categoría de frecuencia
	Rydapt + quimio n = 229 ¹ %	Rydapt + quimio n = 345 ¹ %	
Infecciones e infestaciones			
Infección relacionada con un dispositivo (producto sanitario)	24	15,7	Muy frecuentes
Infección de vías respiratorias altas	5,2	0,6	Frecuentes
Sepsis neutropénica	0,9	3,5	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia febril	83,4	83,5	Muy frecuentes
Petequias	35,8	1,2	Muy frecuentes
Linfopenia	16,6	20	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	15,7	0,6	Muy frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperuricemia	8,3	0,6	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	12,2	0	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	45,9	2,6	Muy frecuentes
Síncope	5,2	4,6	Frecuentes
Temblor	3,9	0	Frecuentes
Trastornos oculares			
Edema palpebral	3,1	0	Frecuentes
Trastornos cardíacos			
Hipotensión	14,4	5,5	Muy frecuentes
Taquicardia sinusal	9,6	1,2	Frecuentes
Hipertension	7,9	2,3	Frecuentes
Derrame pericárdico	3,5	0,6	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	27,5	2,6	Muy frecuentes
Dolor laríngeo	11,8	0,6	Muy frecuentes
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ²	11,4	4,9	Muy frecuentes
Disnea	10,9	5,5	Muy frecuentes
Derrame pleural	5,7	0,9	Frecuentes
Nasofaringitis	8,7	0	Frecuentes
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	2,3	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	83,4	5,8	Muy frecuentes
Vómitos	60,7	2,9	Muy frecuentes
Estomatitis	21,8	3,5	Muy frecuentes
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	0	Muy frecuentes
Hemorroides	15,3	1,4	Muy frecuentes
Malestar anorrectal	7	0,9	Frecuentes
Malestar abdominal	3,5	0	Frecuentes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Dermatitis exfoliativa	61,6	13,6	Muy frecuentes
Hiperhidrosis	14,4	0	Muy frecuentes
Piel seca	7	0	Frecuentes
Queratitis	6,6	0,3	Frecuentes
Dermatosis neutrofílica febril aguda	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo disorders			
Dolor de espalda	21,8	1,4	Muy frecuentes
Artralgia	14	0,3	Muy frecuentes
Dolor óseo	9,6	1,4	Frecuentes
Dolor en las extremidades	9,6	1,4	Frecuentes
Dolor en el cuello	7,9	0,6	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	34,5	3,2	Muy frecuentes
Trombosis relacionada con catéter	3,5	2	Frecuentes
Exploraciones complementarias			
Disminución de la hemoglobina*	97,3	78,5	Muy frecuentes
Disminución de RAN *	86,7	85,8	Muy frecuentes
Elevación de ALT*	84,2	19,4	Muy frecuentes
Elevación de AST*	73,9	6,4	Muy frecuentes
Hipocalemia*	61,7	13,9	Muy frecuentes
Hiper glucemia	20,1	7	Muy frecuentes
Hipernatremia*	20	1,2	Muy frecuentes
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma ³	19,7	5,8	Muy frecuentes
Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada	12,7	2,6	Muy frecuentes
Hiper calcemia*	6,7	0,6	Frecuentes
Aumento de peso	6,6	0,6	Frecuentes
¹ En los centros norteamericanos del ensayo, se recogieron 13 reacciones adversas predeterminadas de todos los grados. Para el resto de reacciones adversas, solo se recogieron las de grado 3 y 4. Por tanto, solo se resumen las reacciones adversas de todos los grados de pacientes de centros no norteamericanos del ensayo, mientras que de los grados 3 y 4 se resumen las de todos los pacientes del ensayo en todos los centros. ² Este efecto adverso se añadió posteriormente, en el entorno poscomercialización. La enfermedad pulmonar intersticial proviene de la experiencia poscomercialización con Rydapt, a través de las notificaciones de casos espontáneos y de casos publicados. En el estudio fase III no se observaron casos de enfermedad pulmonar intersticial. ³ Estos efectos adversos se añadieron posteriormente, en el entorno poscomercialización. *La frecuencia se basa en valores de laboratorio.			

MSA, MS-NHA y LM

La Tabla 4 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas en los datos de dos estudios en pacientes con MSA, MS y LM.

Tabla 4 Reacciones adversas del medicamento observadas en MSA, MS-NHA y LM

Reaccion adversa	Rydapt (100 mg dos veces al día) N=142		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3/4 %	
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	13	2,8	Muy frecuentes
Infección de vías respiratorias altas	11	1,4	Muy frecuentes
Pneumonia	8,5	7,0	Frecuentes
Sepsis	7,7	7,7	Frecuentes
Bronquitis	5,6	0	Frecuentes
Herpes oral	4,9	0	Frecuentes
Cistitis	4,2	0	Frecuentes
Sinusitis	4,2	0,7	Frecuentes
Erisipela	3,5	1,4	Frecuentes
Herpes zoster	3,5	0,7	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia febril	7,7	7,0	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	2,1	0	Frecuentes
Shock anafiláctico	0,7	0,7	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	26	1,4	Muy frecuentes
Mareo	13	0	Muy frecuentes
Trastornos de la atención	7	0	Frecuentes
Temblor	6,3	0	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto			
Vértigo	4,9	0	Frecuentes
Trastornos vasculares			
Hipotensión	9,2	2,1	Frecuentes
Hematoma	6,3	0,7	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	18	5,6	Muy frecuentes
Tos	16	0,7	Muy frecuentes
Derrame pleural	13	4,2	Muy frecuentes
Epistaxis	12	2,8	Muy frecuentes
Dolor orofaríngeo	4,2	0	Frecuentes
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ¹	2,1	0	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	82	5,6	Muy frecuentes
Vómitos	68	5,6	Muy frecuentes
Diarrea	51	6,3	Muy frecuentes
Estreñimiento	29	0,7	Muy frecuentes
Dispepsia	5,6	0	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	4.2	3,5	Frecuentes

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	35	3,5	Muy frecuentes
Fatiga	31	8,5	Muy frecuentes
Pirexia	27	4,2	Muy frecuentes
Astenia	4,9	0,7	Frecuentes
Escalofríos	4,9	0	Frecuentes
Edema	4,2	0,7	Frecuentes
Exploraciones complementarias			
Hiper glucemia (no en ayunas)*	93,7	19,0	Muy frecuentes
Disminución del recuento absoluto de linfocitos*	73,2	45,8	Muy frecuentes
Disminución RAN*	58,5	26,8	Muy frecuentes
Elevación de bilirrubina total*	40,1	4,9	Muy frecuentes
Elevación de lipasa*	39,4	17,6	Muy frecuentes
Elevación de AST*	33,8	2,8	Muy frecuentes
Elevación de ALT*	33,1	3,5	Muy frecuentes
Elevación de amilasa*	20,4	7,0	Muy frecuentes
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma ¹	10,6	0,7	Muy frecuentes
Aumento de peso	5,6	2,8	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Contusión	6,3	0	Frecuentes
Caída	4,2	0,7	Frecuentes
* La frecuencia se basa en valores de laboratorio.			
¹ Estos efectos adversos se añadieron posteriormente, en el entorno poscomercialización.			

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

Se han observado náuseas, vómitos y diarrea en pacientes con LMA, MSA, MS-NHA y LM. En pacientes con MSA, MS-NHA y LM, estos eventos conllevaron un ajuste de dosis o interrupción, en el 26 % y a una suspensión, en el 4,2 % de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La experiencia de casos de sobredosis en seres humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Las reacciones adversas observadas fueron diarrea, dolor abdominal y vómitos.

No se conoce un antídoto específico de midostaurina. En el caso de una sobredosis, se deben controlar estrechamente los signos y síntomas de reacciones adversas de los pacientes y debe iniciarse el tratamiento sintomático y de soporte oportuno.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasa, código ATC: L01EX10.

Mecanismo de acción

La midostaurina es un inhibidor de varios receptores tirosina-quinasa, como FLT3 y KIT. La midostaurina inhibe la transducción de señales del receptor FLT3 e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3 ITD o TKD o que sobreexpresan los receptores no mutados FLT3. Los datos *in vitro* indican que midostaurina inhibe los receptores KIT con mutación D816V a los niveles de concentración alcanzados en los pacientes (concentración media alcanzada superior a CI_{50}). Los datos *in vitro* indican que los receptores KIT no mutados se inhibieron en menor grado a estas concentraciones (concentración media alcanzada inferior a CI_{50}). Midostaurina interfiere en la señalización mediada por KIT con mutación D816V e inhibe la proliferación de mastocitos, la supervivencia y liberación de histaminas.

Midostaurina también inhibe otros receptores tirosina-quinasa, como PDGFR (receptor del factor de crecimiento de plaquetas) o VEGFR2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2), y las serina/treonina-quinasa de la familia proteína-quinasa C (PKC). Al unirse al dominio catalítico de las quinasa, la midostaurina inhibe la transducción de señales mitógenas de los respectivos factores de crecimiento en las células y como resultado se produce detección de la multiplicación celular.

La midostaurina en combinación con agentes quimioterápicos (citarabina, doxorrubicina, idarrubicina y daunorrubicina) inhibe el crecimiento celular de forma sinérgica en líneas celulares de LMA que expresan los receptores FLT3-ITD.

Efectos farmacodinámicos

Se han identificado dos metabolitos importantes en modelos murinos y en el ser humano, p. ej. CGP62221 y CGP52421. En los estudios de proliferación con células que expresaban los receptores FLT3-ITD, el metabolito CGP62221 resultó tener una potencia similar a la del compuesto original, mientras que el CGP52421 fue unas 10 veces menos potente.

Electrofisiología cardíaca

Un estudio específico sobre el intervalo QT en 192 sujetos sanos que recibieron la dosis de 75 mg dos veces al día no mostró que la midostaurina o el CGP62221 prolongaran el intervalo QT de manera clínicamente significativa. Sin embargo este estudio no duró lo suficiente para estimar los efectos del metabolito CGP52421 de acción prolongada sobre la prolongación del intervalo QTc. Por este motivo, se estudió posteriormente en un ensayo clínico de fase II en 116 pacientes con MSA, MA-NHA o LM el cambio a QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) con respecto al inicio con la concentración de midostaurina y de cada metabolito. En las medianas de concentraciones de picos de $C_{\min}$ obtenidas con una dosis de 100 mg dos veces al día, ni la midostaurina, ni el CGP62221 o el CGP52421 parecían ser capaces de causar una prolongación clínicamente significativa del QTcF dado que los límites superiores del cambio previsto a esa concentración eran menores de 10 ms (5,8, 2,4 y 4,0 ms, respectivamente). En la población de MSA, MS-NHA y LM, un 25,4 % de los pacientes presentaron al menos una medición de QTcF superior a 450 ms y un 4,7 % superior a 480 ms en el ECG.

Eficacia clínica y seguridad

LMA

Se estudió la eficacia y la seguridad de midostaurina en combinación con quimioterapia estándar frente a placebo más quimioterapia estándar y como monoterapia de mantenimiento en un ensayo clínico de fase III aleatorizado doble ciego en 717 pacientes (de 18 a 60 años). Los pacientes con

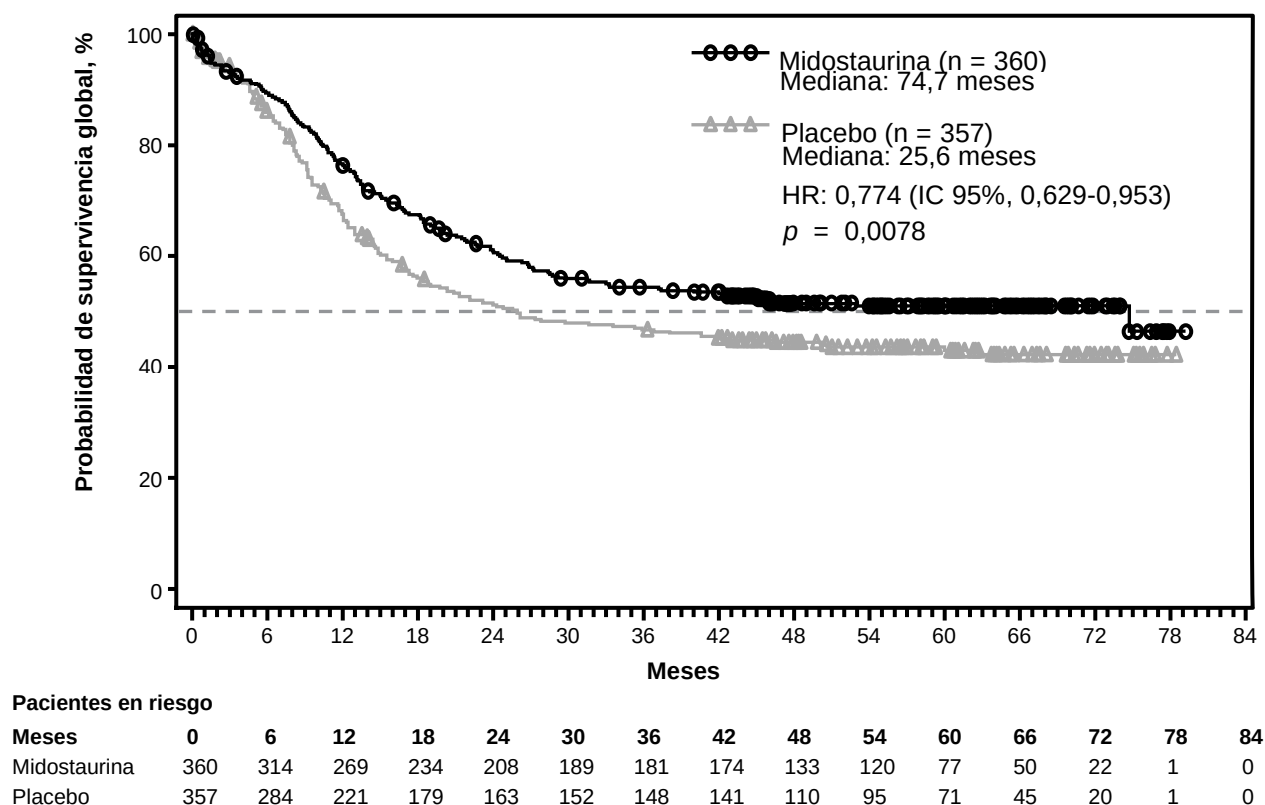
LMA de nuevo diagnóstico y con mutación en FLT3, determinada analíticamente en el ensayo clínico, fueron aleatorizados (1:1) a recibir midostaurina (50 mg dos veces al día, n = 360) o placebo (n = 357) de forma secuencial en combinación con tratamiento de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m² del día 1 al día 7) y un tratamiento de consolidación con dosis altas de citarabina (3 g/m² cada 12 horas los días 1, 3 y 5) y, posteriormente, tratamiento de mantenimiento con midostaurina o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos adicionales (de 28 días cada uno). En dicho ensayo participaron pacientes con diversas anomalías citogenéticas relacionadas con la LMA, pero los pacientes con leucemia promielocítica aguda (M3) o con LMA relacionada con tratamientos no fueron incluidos en el ensayo. Se clasificó a los pacientes según el estado mutacional de FLT3: TKD, ITD con ratio alélico <0,7, e ITD con ratio alélico ≥0,7.

Los dos grupos de tratamiento en general estaban bien proporcionados en cuanto a las características demográficas y patológicas. La mediana de edad de los pacientes fue de 47 años (rango: 18 a 60 años), una mayoría de pacientes tuvieron un estado general ECOG de 0 o 1 (88,3 %), y la mayoría de los pacientes presentaron una LMA *de novo* (95 %). De los pacientes con información de la raza, el 88,1 % eran caucásicos. La mayoría de los pacientes (77,4 %) presentaban mutaciones FLT3 ITD, la mayoría (47,6 %) con una baja ratio alélica (< 0,7) y el 22,6 % de los pacientes presentaron mutaciones FLT3 TKD. El 48 % fueron varones en el grupo de midostaurina y el 41 % en el grupo de placebo.

Los pacientes que recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) abandonaron el tratamiento del estudio antes de iniciar el tratamiento de acondicionamiento del TPH o antes de la infusión de los progenitores hematopoyéticos. La tasa global de TPH fue del 59,4 % (214/360) en los pacientes del grupo de midostaurina más quimioterapia estándar, frente al 55,2 % (197/357) en los del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En todos los pacientes se realizó un seguimiento de supervivencia.

La variable primaria del ensayo clínico fue la supervivencia global (SG), medida desde el día de la aleatorización hasta el día de la muerte por cualquier causa. El análisis principal se realizó tras un seguimiento mínimo de aproximadamente 3,5 años desde la aleatorización del último paciente. El estudio reveló una mejoría estadísticamente significativa de la SG; el riesgo de muerte en el grupo de midostaurina con quimioterapia estándar fue un 23 % menor que en el grupo de placebo con quimioterapia estándar (ver Tabla 6 y Figura 1).

Figura 1 Curva de supervivencia global de Kaplan-Meier, no censurada para el TPH



La variable secundaria fue la supervivencia libre de evento (definido como fracaso en la obtención de la remisión completa (RC) en los 60 días siguientes al inicio del tratamiento según el protocolo, o como recaída, o como muerte por cualquier causa). Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia libre de evento en midostaurina más quimioterapia estándar en comparación con placebo más quimioterapia estándar (HR: 0,78 [IC 95 %, 0,66 a 0,93] p = 0,0024), y una mediana de supervivencia libre de evento de 8,2 meses y 3,0 meses, respectivamente; ver Tabla 5).

Tabla 5 Eficacia de midostaurina en LMA

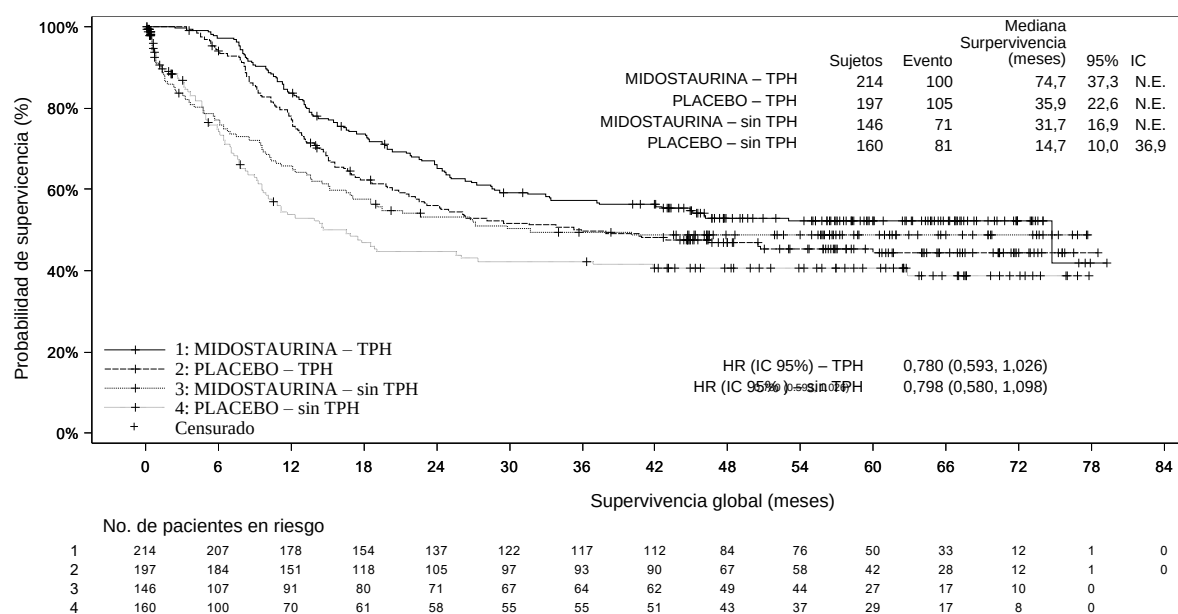
Parámetro de eficacia	Midostaurina n = 360	Placebo n = 357	HR* (IC 95%)	Valor p [‡]
Supervivencia global (SG)¹				
Mediana de SG en meses (IC 95 %)	74,7 (31,5, NE)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	0,0078
Estimación Kaplan-Meier a los 5 años (IC 95 %)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
Supervivencia libre de evento²				
Mediana de supervivencia libre de evento en meses considerando RC en los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (IC 95 %)	8,2 (5,4, 10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
Mediana de supervivencia libre de evento en meses considerando RC durante la inducción (IC 95 %)	10,2 (8,1, 13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
Supervivencia libre de enfermedad				
Mediana de supervivencia libre de enfermedad, meses (IC 95 %)	26,7 (19,4, NE)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
Remisión completa (RC)				
en los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
durante la inducción (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Incidencia acumulada de recaída				
Mediana (IC 95 %)	NE (25,7, NE)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023
¹ variable primaria. ² variable secundaria; NE: No Estimado *Hazard ratio (HR) estimado con el modelo de regresión Cox estratificado por el factor de mutación FLT3 aleatorizado. [‡] 1-valor p unilateral calculado con la prueba de orden logarítmico estratificada por el factor de mutación FLT3 aleatorizado. [§] No significativo				

Se apreció una tendencia a favor de midostaurina en la tasa de RC hasta el día 60 en el grupo de midostaurina (58,9 % frente a 53,5 %; p = 0,073), que se mantuvo cuando se consideraron todas las RC que ocurrieron durante la inducción (65,0 % frente a 58,0 %; p = 0,027). Además, en los pacientes que alcanzaron una remisión completa durante la inducción, la incidencia acumulada de recaída a los 12 meses fue del 26 % en el grupo de midostaurina frente al 41 % en el del placebo.

Los análisis de sensibilidad de la SG y la supervivencia libre de evento efectuados tras la censura estadística en el momento del TPH corroboraron el beneficio clínico de midostaurina y quimioterapia estándar en comparación con placebo y quimioterapia estándar.

En la Figura 2 se muestran los resultados de SG por estado de TPH. Para supervivencia libre de evento, considerando remisiones completas en los 60 días del inicio del tratamiento de estudio, el HR fue de 0,602 [IC 95 %: 0,372, 0,974] para pacientes con TPH y HR de 0,827 [IC 95 %: 0,689, 0,993] para pacientes sin TPH, favoreciendo a midostaurina.

Figura 2 Curva Kaplan Meier de supervivencia global según estado de TPH en LMA



En un subgrupo de análisis, no se observó beneficio aparente en la SG en las mujeres, sin embargo sí que se observó en las variables secundarias de eficacia (ver Tabla 6).

Tabla 6 Resumen de SG, supervivencia libre de evento, RC, supervivencia libre de enfermedad e incidencia acumulada de recaída por género en LMA

Variable	Global IC 95 %	Varón IC 95 %	Mujer IC 95 %
SG (HR)	0,774 (0,629, 0,953)	0,533 (0,392, 0,725)	1,007 (0,757, 1,338)
Supervivencia libre de evento (RC inducción) (HR)	0,728 (0,613, 0,866)	0,660 (0,506, 0,861)	0,825 (0,656, 1,037)
RC inducción (OR)	0,743* (0,550, 1,005)	0,675* (0,425, 1,072)	0,824* (0,552, 1,230)
Supervivencia libre de enfermedad (RC inducción) (HR)	0,663 (0,516, 0,853)	0,594 (0,408, 0,865)	0,778 (0,554, 1,093)
Incidencia acumulada de recaída (RC inducción) (HR)	0,676 (0,515, 0,888)	0,662 (0,436, 1,006)	0,742 (0,516, 1,069)
*Odds ratio calculado como (Remisión no completa con tratamiento / Remisión completa con tratamiento) / (Remisión no completa con placebo / Remisión completa con placebo) HR= Hazard ratio; OR=odds ratio			

La eficacia y seguridad en pacientes > 60-70 años se evaluó como parte de un ensayo iniciado por investigador de fase II, no aleatorizado, de combinación de midostaurina con quimioterapia de inducción intensiva de consolidación incluyendo trasplante de progenitores hematopoyéticos y mantenimiento en monoterapia en pacientes con LMA con mutación FLT3-ITD. En el análisis final, la supervivencia libre de evento a los 2 años (variable primaria) fue de 34 % (IC 95 %: 27, 44) y la mediana de SG fue de 22,7 meses en pacientes mayores de 60 años (128 de 440 pacientes).

MSA, MS-NHA, LM

Se estudió la eficacia de midostaurina en pacientes con MSA, MS-NHA y LM, conocidas genéricamente como mastocitosis sistémica (MS) avanzada, en dos ensayos clínicos abiertos, de un solo brazo y multicéntricos (142 pacientes en total).

El estudio pivotal fue un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y de un solo brazo, en el que participaron 116 pacientes con MS avanzada (ensayo clínico CPKC412D2201). Midostaurina se administró por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día hasta progresión de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable. De los 116 pacientes incluidos en el ensayo, se consideró que 89 fueron aptos para la evaluación de la respuesta y constituyeron la población principal de análisis de eficacia. De esos pacientes, 73 padecían MS agresiva (57 presentaban HCN y 16 presentaban LM (6 con HCN). La mediana de edad en la población principal de análisis de la eficacia fue de 64 años y aproximadamente la mitad de los pacientes de esa población eran mayores de 65 años. Poco más de un tercio (36 %) había recibido tratamiento antineoplásico previo contra la MSA, MS-NHA o LM. Al inicio del ensayo, el 65 % de los pacientes de la población principal de análisis de la eficacia presentaba un hallazgo C medible (trombocitopenia, hipoalbuminemia, anemia, bilirrubina total elevada, anemia dependiente de transfusión, pérdida de peso, neutropenia, ALT elevada o AST elevada). El 82 % de los pacientes eran portadores de la mutación D816V de KIT.

La variable primaria fue la tasa de respuesta global (TRG). Las tasas de respuesta se evaluaron según los criterios de Valent y Cheson modificados, y un comité de expertos del estudio validó las respuestas. Las variables secundarias fueron la duración de la respuesta, el tiempo transcurrido hasta obtener la respuesta y la supervivencia global. Las respuestas a midostaurina se muestran en la Tabla 7. Se observó actividad con independencia del número de tratamientos previos y de la presencia o ausencia de NHA. Se observaron respuestas confirmadas tanto de pacientes con la mutación D816V de KIT (TRG=63 %) como de pacientes con receptor KIT D816V no mutado o desconocido (TRG=43,8 %). Sin embargo, la mediana de supervivencia de pacientes con mutación positiva KIT D816V fue mayor, p. ej. de 33,9 meses (IC 95 %:20,7, 42) que para pacientes con receptor KIT D816V no mutado o desconocido, p. ej. 10 meses (IC 95 %:6,0, 17,4). El cuarenta y seis por ciento de los pacientes presentaron una disminución que superó el 50 % en la infiltración de la médula ósea y el 58 % presentaron una disminución que superó el 50 % en los niveles séricos de triptasa. El volumen del bazo se redujo en más del 10 % en el 68,9 % de los pacientes que disponían de al menos una evaluación durante el ensayo clínico (26,7 % de los pacientes presentó una reducción de más del 35 %, que se correlacionaba con una disminución del 50 % por palpación).

La mediana de tiempo transcurrido hasta observar respuesta fue de 0,3 meses (rango: 0,1 a 3,7 meses). La mediana de duración del seguimiento fue de 43 meses.

Tabla 7 Eficacia de midostaurina en MSA, MS-NHA y LM: población principal de análisis de eficacia

	Todos	Pacientes con MSA	MS-NHA	Pacientes con LCM
	N = 89	N = 16	N = 57	N = 16
Variable primaria				
Respuesta global, n (%)	53 (59,6)	12 (75,0)	33 (57,9)	8 (50,0)
(IC 95 %)	(48,6, 69,8)	(47,6, 92,7)	(44,1, 70,9)	(24,7, 75,3)
Respuesta mayor, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Respuesta parcial, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Enfermedad estable, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Enfermedad progresiva, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Variable secundaria				
Mediana de duración de la respuesta, meses (IC 95 %)	18,6 (9,9, 34,7)	36,8 (5,5, NE)	10,7 (7,4, 22,8)	NC (3,6, NE)
Mediana de supervivencia global, meses (IC 95 %)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NE)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NE)
Estimación Kaplan-Meier a los 5 años (IC 95 %)	26,1 (14,6, 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3, 56,8)
NE: No Estimado, NC: No Conseguido				
Los pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico que no era del estudio se consideraron como que habían progresado en el momento del nuevo tratamiento				

Aunque el estudio fue diseñado para ser evaluado con los criterios de Valent y Cheson modificados, debido a un análisis exploratorio posterior, la eficacia fue también evaluada por los criterios de consenso del 2013 *International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on Mastocytosis* (IWG MRT ECNM). La respuesta a Rydapt se determinó utilizando un algoritmo computacional aplicado sin ninguna adjudicación. De los 116 pacientes, 113 presentaban hallazgo C definidos por los criterios de respuesta IWG (excluyendo ascitis como hallazgos C). Se consideraron todas las respuestas y se requirió confirmación a las 12 semanas (ver Tabla 8).

Tabla 8 Eficacia de midostaurina en MSA, MS-NHA y LM por los criterios de consenso de IWG-MRT-ECNM utilizando un algoritmo de aproximación

	Todos los pacientes evaluados	MSA	MS-NHA	LM	Subtipo desconocido
	N = 113	N = 15	N = 72	N = 21	N = 5
Tasa de respuesta global, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(IC 95 %)	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
Mejor respuesta global, n (%)					
Remisión completa	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Remisión parcial	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Mejoría clínica	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Duración de la respuesta*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
Mediana (IC 95 %)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
Supervivencia global	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
n/N (%)					
Mediana (IC 95 %)	29,9 (20,3, 42,0)	51,1 (34,7, NE)	22,1 (16,8, 32,2)	22,6 (8,3, NE)	NE
*Periodo de confirmación respuestas: 12 semanas Se excluyó la ascitis de los análisis como hallazgo C Los pacientes que recibieron tratamiento antineoplásico no del estudio se consideraron como que habían progresado en el momento del nuevo tratamiento					

Se realizó un ensayo clínico complementario de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, en 26 pacientes con MSA, MS-NHA y LM (CPKC412A2213). Midostaurina se administró por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día en ciclos de 28 días. La falta de una respuesta mayor o parcial hacia el final del segundo ciclo exigió la suspensión del tratamiento de estudio. Veinte pacientes (76,9 %) padecían MS agresiva (17 [85 %] con HCN) y 6 (23,1 %) presentaban LCM (2 [33,3 %] con HCN). La mediana de edad fue de 64,5 años y la mitad de los pacientes tenían más de 65 años de edad. Al inicio, el 88,5 % de los pacientes presentaban al menos un hallazgo C medible y el 69,2 % había recibido al menos un tratamiento antineoplásico previo.

La variable primaria fue la tasa de respuesta global (RG), evaluada según los criterios de Valent, durante los dos primeros ciclos de tratamiento. Diecinueve pacientes (73,1 %; IC 95 % = [52,2; 88,4] respondieron al tratamiento durante los dos primeros ciclos de tratamiento (13 presentaron una respuesta mayor y 6 una respuesta parcial). La mediana de duración del seguimiento fue de 73 meses y no se llegó a alcanzar la mediana de duración de la respuesta. La mediana de supervivencia global fue de 40,0 meses (el seguimiento de la supervivencia de los pacientes duró solo un año tras la suspensión del tratamiento).

Población pediátrica

En un estudio de fase II, se investigó midostaurina en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos de nuevo diagnóstico con LMA con mutación de FLT3. Entre los tres pacientes con LMA con mutación FLT3 reclutados en el estudio, dos pacientes (de 10 y 14 años) experimentaron toxicidades limitantes de dosis después del segundo ciclo de inducción con midostaurina (a 30 mg/m² dos veces al día) en combinación con quimioterapia (que contiene citarabina 2 g/m²/día, los días 1-5; fludarabina 30 mg/m²/día, los días 1-5 e idarubicina 12 mg/m²/día, los días 2, 4 y 6). Ambos pacientes mostraron recuperaciones hematológicas marcadamente tardías (es decir, trombocitopenia de grado 4 prolongada que duró 44 días en el primer paciente y 51 días en el segundo paciente y neutropenia de grado 4 que duró 46 días en el segundo paciente). En el primer ciclo de inducción, ambos pacientes

recibieron midostaurina en combinación con citarabina, etopósido e idarrubicina.

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rydapt en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de mastocitosis maligna y leucemia de células mastocíticas (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Rydapt en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de leucemia mieloide aguda (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Midostaurina es un medicamento con buena absorción y poca solubilidad. Dos de sus metabolitos mostraron actividad farmacológica (CGP52421 y CGP62221). Tras dosis repetidas, la farmacocinética de midostaurina y de CGP62221 mostraron ser dependientes en el tiempo, con un aumento inicial de las concentraciones observado en la primera semana seguido de una disminución hasta alcanzar el estado estacionario el día 28. Las concentraciones de CGP52421 no parecen que disminuyan de forma tan significativa como las de midostaurina y CGP62221.

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de midostaurina tras la administración oral.

En humanos, la midostaurina se absorbe rápidamente tras la administración oral; el $T_{\text{máx}}$ de la radioactividad total observada varía entre 1 y 3 horas tras la dosis. Los análisis farmacocinéticos de población indicaron que a dosis >50 mg dos veces al día la absorción en pacientes fue menor que la proporcional a la dosis.

En los sujetos sanos, tras la administración de una dosis única de 50 mg de midostaurina con comida, aumentó el AUC de midostaurina a 20 800 ng*h/ml y disminuyó la C_{max} a 963 ng/ml (ver sección 4.5). De forma similar, aumentó la AUC a 19 000 y 29 200 ng*h/ml y disminuyó la C_{max} a 172 y 455 ng/ml, para CGP52421 y CGP62221, respectivamente. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima también se prolongaba en presencia de una comida rica en grasas. $T_{\text{máx}}$ se retrasó en todas las entidades, el $T_{\text{máx}}$ medio fue de 3 h) y para CGP52421 y CGP62221, el $T_{\text{máx}}$ se retrasó en 6 y 7 horas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la eficacia y seguridad de Rydapt fue estudiada tras la administración con una comida ligera. Tras la administración oral de una dosis única de 100 mg de midostaurina en condiciones de alimentación en pacientes con MSA, MS-NHA y LM, la AUC_{inf} , C_{max} y T_{max} fueron 49 600 ng*h/ml, 2 940 ng/ml y 3 h, respectivamente, para midostaurina. Para CGP52421, la AUC_{0-12h} y C_{max} fueron 2 770 ng*h/ml y 299 ng/ml, respectivamente. La AUC_{0-12h} y C_{max} de CGP62221 fueron 8 700 ng*h/ml y 931 ng/ml, respectivamente. Tras la administración de dosis orales múltiples de 100 mg de midostaurina dos veces al día la $C_{\text{min,ss}}$ plasmática de midostaurina en pacientes con LMA y MSA, MS-NHA y LM fueron de 919 y 1 060 ng/ml, respectivamente. La $C_{\text{min,ss}}$ de CGP62221 en la población con LMA y MSA, MS-NHA, LM fue de 1 610 ng/ml y 2 020 ng/ml, respectivamente. La $C_{\text{min,ss}}$ de CGP52421, en la población con LMA y MSA, MS-NHA y LM fue de 8 630 ng/ml y 2 860 ng/ml, respectivamente.

Distribución

La media geométrica del volumen aparente de distribución de la midostaurina fue de 95,2 l (V_z/F). La midostaurina y sus metabolitos se difunden principalmente en el plasma y no en los eritrocitos. Los datos *in vitro* han revelado que la midostaurina se fija a proteínas plasmáticas en más del 98 %, tales como la albúmina, a la glucoproteína ácida $\alpha 1$ y a la lipoproteína.

Biotransformación

La midostaurina es metabolizada por la CYP3A4, principalmente por la vía oxidativa. Los compuestos principales presentes en plasma son la midostaurina y sus dos metabolitos activos, CGP62221 (O-demetilación) y CGP52421 (hidroxilación), que representan el $27,7 \pm 2,7 \%$ y el $38,0 \pm 6,6 \%$, respectivamente, de la concentración plasmática total a las 96 horas tras una dosis única de 50 mg de midostaurina.

Eliminación

La mediana de la vida media terminal de midostaurina, CGP62221 y CGP52421 en plasma es de unas 20,9, 32,3 y 471 horas, respectivamente. El aclaramiento plasmático aparente medio (CL/F) fue de 2,4 - 3,1 l/h en sujetos sanos. En pacientes con LMA y MSA, MS-NHA y LM, las estimaciones farmacocinéticas para el aclaramiento de midostaurina en estado estacionario fueron 5,9 l/h y 4,4 l/h, respectivamente.

El estudio de balance de masas en humanos indica que la excreción fecal es la vía de eliminación más importante en el ser humano (78 % de la dosis), y mayoritariamente, como metabolitos (73 % de la dosis) y en menor medida, el 3 % de la dosis, de forma inalterada. Solo el 4 % de la dosis se recupera en la orina.

Linealidad/no-linealidad

Por lo general la concentración de midostaurina y sus metabolitos no se desvió demasiado de la recta de proporcionalidad de la dosis tras administraciones únicas en el rango de 25 a 100 mg. En cambio, tras administraciones repetidas en el rango de 50 a 225 mg al día, hubo un menor aumento de la concentración en proporción a la dosis.

Tras la administración de dosis orales repetidas, la midostaurina presentó una farmacocinética dependiente en el tiempo, con un aumento inicial de la concentración plasmática durante la primera semana ($C_{\min}$ máxima) seguido de un descenso progresivo hasta alcanzar el estado estacionario después de 28 días aproximadamente (disminución de 2,5 veces). No se conoce el mecanismo exacto de tal descenso, pero podría deberse a las propiedades de auto-inducción de la midostaurina y de sus dos metabolitos CGP52421 y CGP62221 de la enzima CYP3A4. La farmacocinética del metabolito CGP62221 mostró una tendencia similar, pero la concentración de CGP52421 llegó a ser hasta 2,5 veces mayor que la de midostaurina en pacientes con MSA, MS-NHA y LM y hasta 9 veces mayor que la de midostaurina en pacientes con LMA al cabo de un mes de tratamiento.

Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción farmacológica

Los datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos activos CGP52421 y CGP62221 son inhibidores de CYP1A2 y CYP2E1 e inductores de CYP2B6 (inducción mediada por CAR) y de CYP1A2 (inducción mediada por AhR).

Los experimentos *in vitro* han demostrado que midostaurina, CGP52421 y CGP62221 podría inhibir a BCRP y BSEP. Las simulaciones que utilizan modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) predijeron que es poco probable que la midostaurina administrada en una dosis de 50 mg o 100 mg dos veces al día en estado estacionario provoque una inhibición clínicamente relevante de OATP1B.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los resultados obtenidos de los análisis farmacocinéticos poblacionales no se identificó ningún efecto significativo de la edad, entre los 65 y 85 años de edad, en la farmacocinética de la midostaurina y de sus dos metabolitos activos. Es por ello que no se considera necesario ajustar la dosis de midostaurina en función de su edad en los pacientes adultos con MSA, MS-NHA y LM o con LMA.

Población pediátrica

No se recomienda utilizar Rydapt en niños ni adolescentes (ver sección 4.2). La farmacocinética de la midostaurina en pacientes pediátricos se estudió en un ensayo clínico de fase I de escalado de dosis usando un enfoque farmacocinético poblacional en 22 pacientes (12 entre 0 y 2 años y 10 entre 10 y 17 años) con LMA o con leucemia linfoblástica aguda (LLA) con reordenamientos del gen *MLL* que recibieron el medicamento en monoterapia. La farmacocinética de la midostaurina fue menor que la dosis proporcional de la dosis de 30 mg/m² y 60 mg/m² tras una dosis única y repetida. Debido a los pocos datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos, no se puede hacer ninguna comparación con la farmacocinética de midostaurina en adultos.

Sexo

Los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales sobre el efecto del sexo en el aclaramiento de la midostaurina y sus metabolitos activos no han sido estadísticamente significativos; los cambios previstos en la concentración (<20 %) tampoco se consideraron que tuvieran interés clínico. Es por ello que no se considera necesario ajustar la dosis de midostaurina en función del género.

Raza/etnia

No hay diferencias en el perfil farmacocinético entre sujetos caucásicos y de raza negra. Un ensayo clínico de fase I en voluntarios japoneses sanos reveló que los perfiles farmacocinéticos de la midostaurina y sus metabolitos (CGP62221 y CGP52421) son similares a los de otros estudios farmacocinéticos realizados en sujetos caucásico y de raza negra. Es por ello que no se considera necesario ajustar la dosis de midostaurina en función del grupo étnico.

Insuficiencia hepática

En un estudio especializado en insuficiencia hepática se evaluó la exposición sistémica de la midostaurina tras la administración oral de 50 mg dos veces al día durante 6 días y una dosis única de 50 mg en el día 7 en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh, respectivamente) y seguidos de una dosis única de 50 mg en sujetos con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) en comparación con sujetos control, con función hepática normal, al inicio del estudio. Se alcanzó la concentración máxima de midostaurina entre 2 y 3 horas tras la administración de dosis únicas o repetidas en todos los grupos. El día 1, el AUC₀₋₁₂ y C_{máx} fueron 8 130 ng*h/ml y 1 206 ng/ml, respectivamente, en sujetos sanos. El AUC₀₋₁₂ se redujo en un 39 % y 36 % en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, respectivamente. El día 7, la AUC_{trough} (concentración bajo la curva de C_{trough} del día 1 al día 7) fue de 5 410 ng*h/ml en sujetos sanos y se redujo en un 35 % y un 20 % en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, respectivamente. La AUC_{tau} se redujo en un 28 % y en un 20 % respectivamente, en el día 7.

Los sujetos con insuficiencia hepática grave tuvieron una media geométrica de C_{max} y AUC_{inf} inferior de midostaurina en comparación con el grupo de control (C_{max}: 1 360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng.h/ml). La C_{max} y AUC_{inf} de midostaurina disminuyeron en un promedio de un 78 % y 59 % respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Finalmente, se analizaron los datos a largo plazo de los pacientes utilizando un enfoque farmacocinético poblacional. No se pudo identificar ningún impacto en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, ni en las poblaciones con MSA, MS-NHA, LM ni con LMA.

En general, no hubo aumentos en la exposición (AUC) a la midostaurina plasmática y sus metabolitos (CGP62221 y CGP52421) en los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada o grave en comparación con los controles. Es por ello que no se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada al inicio. La exposición de la midostaurina y sus metabolitos CGP62221 es sustancialmente inferior en pacientes con insuficiencia hepática grave que en paciente con función hepática normal (ver sección 4.2). Sin embargo, no hay suficientes datos de eficacia de pacientes con insuficiencia hepática que sugiera que se requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

La eliminación renal es una ruta menor de eliminación de la midostaurina. No se ha realizado ningún estudio especializado en insuficiencia renal con midostaurina. Se realizaron análisis farmacocinéticos poblacionales con los datos de los ensayos clínicos efectuados en pacientes con LMA (n = 180) y MS avanzada (n = 141). De esos 321 pacientes, 177 tenían una insuficiencia renal preexistente (15 ml/min $\leq$ aclaramiento de creatinina [CrCL] <90 ml/min) de tipo leve (n = 113), moderada (n = 60) o severa (n = 4). 144 pacientes tenían la función renal normal (CrCL >90 ml/min) al inicio. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la insuficiencia renal no afecta significativamente al aclaramiento de la midostaurina, de modo que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a la toxicidad limitante de la dosis, no se pudieron alcanzar los niveles de exposición terapéutica clínica en animales. Todos los hallazgos en animales que se describen a continuación se observaron con una exposición de midostaurina mucho menor que la de los niveles terapéuticos.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis únicas o repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica indican que es improbable que la midostaurina interfiera en las funciones vitales del sistema nervioso central. *In vitro*, la midostaurina no inhibió la actividad del canal hERG hasta el límite de solubilidad de 12 μ M. Los dos metabolitos principales en el ser humano, GGP52421 y CGP62221 (que también se analizaron hasta el límite de solubilidad), inhibieron la corriente del hERG con un margen de seguridad moderado. En los estudios con dosis repetidas en perros se apreció una disminución de la frecuencia cardíaca, una prolongación del intervalo PQ y bloqueo atrioventricular esporádico.

En los estudios con dosis repetidas los órganos clave afectados por toxicidad fueron: tracto gastrointestinal (emesis en perros y monos, diarrea y alteración de la mucosa), testículos (disminución de la espermatogénesis), médula ósea (hipocelularidad) y órganos linfáticos (reducción o atrofia). Los efectos en la médula ósea y los órganos linfáticos se acompañaban de alteraciones hematológicas (disminución de leucocitos, linfocitos y parámetros eritrocitarios). En estudios a largo plazo de al menos 3 meses de duración se observaron elevaciones sistemáticas de enzimas hepáticas (ALT y AST) sin relación histopatológica en ratas, perros y monos.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de fertilidad en ratas, midostaurina se asoció a una disminución en la fertilidad, degeneración y atrofia testicular, movilidad reducida del espermatozoides, oligo y aspermia; aumentó las resorpciones, disminuyó la tasa de embarazo, el número de implantes y de embriones vivos.

En los estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejas, se apreció un aumento del número de resorpciones tardías y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal se observaron distocia materna y camadas de menor tamaño, disminuciones del peso corporal, apertura ocular acelerada completa y retraso en la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico.

Estudios en crías de animales

En un estudio de toxicidad en crías de rata, la midostaurina se administró desde el día 7 después del parto hasta el día 70. Se observó una reducción del peso corporal, así como hemorragia, infiltrado celular mixto en los pulmones y eritrocitosis o eritrofagocitosis en los ganglios linfáticos mesentéricos. No hubo efectos en el desarrollo físico, la sensibilidad somática ni en la función conductual. El índice de acoplamiento, el índice de fertilidad y las tasas de concepción se redujeron con 0, 5 y 15 mg/kg/día, pero no con 2 mg/kg/día.

Genotoxicidad

Los estudios de genotoxicidad efectuados *in vitro* e *in vivo* con variables de genotoxicidad relevantes no mostraron indicios de mutagenicidad ni de actividad clastógena. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Los estudios de ERA han demostrado que la midostaurina tiene el potencial de ser persistente, bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Hidroxiestearato de macroglicerol
Macrogol
Etanol anhidro
Mono-di-triglicéridos de aceite de maíz
Todo-rac-alfa-tocoferol

Cápsula

Gelatina
Glicerol
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Agua purificada

Tinta de impresión

Ácido carmínico (E120)
Hipromelosa
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PA/alu/PVC/alu. Un blíster contiene 4 cápsulas blandas.

Envase conteniendo 56 (2 envases de 28) o 112 (4 envases de 28) cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1218/001-002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18-septiembre-2017

Fecha de la última renovación: 30-mayo-2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rydapt 25 mg cápsulas blandas
midostaurina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 25 mg midostaurina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxistearato de macroglicérol y etanol anhidro. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda

56 (2 envases de 28) cápsulas
112 (4 envases de 28) cápsulas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1218/001	112 (4 envases de 28) cápsulas
EU/1/17/1218/002	56 (2 envases de 28) cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CAJA INTERMEDIA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Rydapt 25 mg cápsulas blandas
midostaurina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula blanda contiene 25 mg midostaurina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene hidroxistearato de macroglicérol y etanol anhidro. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda

28 cápsulas. No puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje exterior para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1218/001	112 (4 envases de 28) cápsulas
EU/1/17/1218/002	56 (2 envases de 28) cápsulas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS
--

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rydapt 25 mg cápsulas
midostaurina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Rydapt 25 mg cápsulas blandas midostaurina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si necesita consejo o más información, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Rydapt y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rydapt
3. Cómo tomar Rydapt
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Rydapt
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Rydapt y para qué se utiliza

Qué es Rydapt

Rydapt contiene el principio activo midostaurina, que pertenece al grupo de medicamentos llamados inhibidores de proteína quinasa.

Para qué se utiliza Rydapt

Rydapt se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos que tienen un defecto en un gen llamado FLT3. La leucemia mieloide aguda es una forma de cáncer de cierto tipo de glóbulos blancos (llamados células “mieloides”) por el cual el organismo produce una cantidad anormal de este tipo de células.

Rydapt se utiliza también en adultos para tratar la mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM). Éstas son alteraciones en la cual el organismo produce demasiados mastocitos, que son un tipo de glóbulos blancos. Los síntomas aparecen cuando un número excesivo de mastocitos entra en los órganos como el hígado, la médula ósea o el bazo, y libera a la sangre sustancias como la histamina.

Cómo actúa Rydapt

Midostaurina bloquea la acción de algunas enzimas (quinasas) en las células anormales y detiene su división y multiplicación.

Al comienzo del tratamiento de la LMA, Rydapt se utiliza siempre junto con quimioterapia (medicamentos utilizados para el tratamiento del cáncer).

Si tiene dudas acerca de cómo actúa Rydapt o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Rydapt

Siga exactamente las instrucciones dadas por su médico, que pueden diferir de la información general de este prospecto.

No tome Rydapt

- Si es alérgico a midostaurina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que pudiera ser alérgico, consulte a su médico.
- Si está tomando alguno de estos medicamentos:
 - medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como la rifampicina;
 - medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como la carbamazepina o fenitoina;
 - enzalutamida, un medicamento utilizado para tratar el cáncer de próstata;
 - hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*) un medicamento a base de plantas utilizado para el tratamiento de la depresión;

Se deben evitar el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con Rydapt. Consulte con su médico; si le han indicado empezar a tomar alguno de ellos mientras esté en tratamiento con Rydapt;

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Rydapt:

- si tiene alguna infección
- si tiene un trastorno de corazón
- si tiene problemas pulmonares o dificultad para respirar
- si tiene problemas de riñón

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si presentara alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con Rydapt:

- si tiene fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, porque podrían ser signos de niveles bajos de glóbulos blancos.
- si tiene o empeoran síntomas como fiebre, tos con o sin mucosidad, dolor en el pecho, dificultad para respirar o falta de aliento, porque podrían ser signos de un trastorno pulmonar.
- si tiene o nota dolor o molestias en el pecho o malestar, aturdimiento, desvanecimiento, mareo, coloración azulada de los labios o las extremidades, falta de aliento o hinchazón de la parte baja de las piernas (edema) o la piel, porque podrían ser signos de problemas cardíacos.

Es posible que su médico le ajuste la dosis, o le interrumpa su tratamiento con Rydapt por un tiempo o se lo suspenda definitivamente.

Seguimiento durante el tratamiento con Rydapt

Durante el tratamiento con Rydapt se le realizarán análisis de sangre cada cierto tiempo para vigilar los niveles de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) y las concentraciones de electrolitos (p.ej. calcio, potasio y magnesio) en el organismo. También se vigilará regularmente el estado funcional del corazón y de los pulmones.

Niños y adolescentes

No se debe utilizar Rydapt en niños ni en adolescentes menores de 18 años si están recibiendo quimioterapia, porque podría causarles graves reducciones de ciertos tipos de células de la sangre.

Otros medicamentos y Rydapt

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Rydapt puede afectar en la manera de actuar de otros medicamentos o puede verse afectado por la manera que otros medicamentos actúan sobre Rydapt.

Durante el tratamiento de Rydapt, se deben evitar los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como rifampicina;
- medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como carbamazepina o fenitoina;
- enzalutamida, un medicamento utilizado para el cáncer de próstata;
- hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketoconazol o claritromicina;
- algunos medicamentos utilizados para tratar VIH, como ritonavir o efavirenz;
- algunos medicamentos utilizados para tratar la depresión, como nefazodona o bupropión;
- algunos medicamentos utilizados para el control de los niveles de grasa en sangre, como atorvastatina o rosuvastatina;
- tizanidina, un medicamento utilizado para relajar los músculos;
- clorzoxazona, un medicamento utilizado para tratar el malestar causado por los espasmos musculares.

Si está tomando alguno de estos medicamentos, puede que su médico le recete otro diferente mientras esté en tratamiento con Rydapt.

También ha de informar a su médico si durante su tratamiento con Rydapt le recetaran un nuevo medicamento que no estuviera tomando anteriormente.

Si no estuviera seguro de si su medicamento fuera una de los medicamentos mencionados anteriormente, pregunte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

Rydapt puede dañar a su bebé no nacido por lo que no se recomienda durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Rydapt puede dañar a su bebé. No debe amamantarlo durante el tratamiento con Rydapt y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Contracepción en mujeres

Si se queda embarazada mientras toma Rydapt, puede resultar dañino para su bebé. Su médico le pedirá una prueba de embarazo antes de iniciar su tratamiento con Rydapt para asegurarse que no está embarazada. Debe utilizar un método anticonceptivo mientras esté tomando Rydapt y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará del método anticonceptivo más adecuado que ha de usar.

Si se quedara embarazada o quiere quedarse embarazada, informe inmediatamente a su médico.

Fertilidad

Rydapt puede reducir la fertilidad del hombre y de la mujer. Debe hablar de ello con su médico antes de empezar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga especial cuidado cuando conduzca y utilice máquinas mientras esté tomando Rydapt ya que puede producirle mareos y vértigos.

Rydapt contiene etanol anhidro (alcohol)

Este medicamento contiene 666 mg de alcohol (etanol) en cada dosis de 200 mg (dosis máxima diaria) que equivale a 14 vol.% de etanol anhidro. La cantidad en una dosis de 200 mg de este medicamento es equivalente a 17 ml de cerveza o a 7 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible. El alcohol es perjudicial para personas que padecen alcoholismo, epilepsia o problemas de hígado, o si está embarazada o en lactantes.

Rydapt contiene hidroxistearato de macroglicerol (aceite de ricino)

Este medicamento contiene hidroxistearato de macroglicerol, que puede provocar molestias de estómago y diarrea.

3. Cómo tomar Rydapt

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

No exceda la dosis recetada por su médico.

Cuánto Rydapt debe tomar

Su médico le indicará el número exacto de cápsulas que debe tomar.

- *Pacientes con LMA*
La dosis diaria habitual es de 50 mg (2 cápsulas) dos veces al día.
- *Pacientes con MSA;MS_NHA o LM*
La dosis diaria habitual es de 100 mg (4 cápsulas) dos veces al día.

En función de cómo responda a Rydapt, puede que su médico le baje la dosis o le tenga que interrumpir temporalmente el tratamiento.

Cómo tomar este medicamento

- Tome Rydapt todos los días a la misma hora, eso le ayudará a recordar tomar su medicina.
- Tome Rydapt dos veces al día en intervalos de unas 12 horas (por ejemplo, con el desayuno y con la cena).
- Tome Rydapt con comida.
- Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua. No las abra, ni triture ni mastique para asegurar la dosificación correcta y evitar sabores desagradables del contenido de la cápsula.
- Los pacientes con LMA deben tomar Rydapt con medicamentos quimioterápicos. Es por ello que es muy importante que siga las recomendaciones dadas por su médico.
- Si vomita tras haber tragado las cápsulas, no tome ninguna cápsula hasta la siguiente dosis.

Cuánto tiempo debe tomar Rydapt

- Tome Rydapt durante todo el tiempo que le indique su médico. Su médico le vigilará regularmente para verificar que el tratamiento le está haciendo el efecto deseado.
- Si está siendo tratado para la LMA, después de acabar de tomar Rydapt con los medicamentos quimioterápicos, tendrá que continuar su tratamiento solo con Rydapt durante 12 meses más.
- En el caso de la MSA, MS-MHA o LM, el tratamiento con Rydapt es prolongado y posiblemente dure meses o años.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Rydapt, hable con su médico o farmacéutico.

Si toma más Rydapt del que debe

Si toma más cápsulas de las que debe o bien, otra persona tomara su medicación, consulte inmediatamente con un médico o váyase a un hospital llevándose el envase. Puede que tengan que ponerle un tratamiento médico.

Si olvidó tomar Rydapt

Si olvida tomar Rydapt, sáltese la dosis olvidada y tómese la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, mejor espere a que llegue la hora de su siguiente dosis.

Si interrumpe el tratamiento con Rydapt

Suspender el tratamiento con Rydapt puede causarle un empeoramiento de su enfermedad. No deje de tomar el medicamento salvo que se lo indique el médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de tomar Rydapt y hable con su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes síntomas ya que podría ser indicativo de una reacción alérgica:

- dificultad para respirar o tragar
- mareo
- hinchazón en la cara, labios, lengua o la garganta
- picor intenso en la piel, con una erupción roja o abultamientos

Algunos efectos adversos pueden ser graves en pacientes con LMA

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si notara cualquiera de los siguientes síntomas:

- debilidad, hemorragia o hematomas espontáneos, infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (signo de niveles bajos de glóbulos blancos)
- fiebre, tos con o sin mucosidad, dolor en el pecho, problemas al respirar o falta de aliento (signos y síntomas compatibles con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis)
- falta de aliento grave, respiración fatigosa y anormalmente rápida, mareos, aturdimiento, confusión y cansancio extremo (signos de síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- infecciones, fiebre, tensión arterial baja, disminución de la producción de orina, pulso rápido, respiración rápida (signos de sepsis o de sepsis neutropénica)

Otros posibles efectos adversos en pacientes con LMA

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Si estos efectos se vuelven más graves, dígaselo a su médico o farmacéutico.

La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y en general desaparecen a las pocas semanas de iniciar el tratamiento.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de 10 personas)

- infección en el lugar del catéter
- manchas planas como puntos rojos o morados bajo la piel (petequias)
- problemas para conciliar el sueño (insomnio)
- dolor de cabeza
- falta de aliento, respiración fatigosa (disnea)
- resultados anormales del electrocardiograma que pueden indicar a su médico que tiene una actividad eléctrica anormal en su corazón, conocida como prolongación del intervalo QT
- mareo, sensación de vahído (tensión arterial baja)
- hemorragia nasal
- dolor de garganta (dolor laríngeo)
- úlceras en la boca (estomatitis)
- náuseas, vómitos
- dolor en la parte superior del abdomen

- hemorroides (almorranas)
- sudoración excesiva
- erupción cutánea con descamación o exfoliación (dermatitis exfoliativa)
- dolor de espalda
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- fiebre
- sed, alta producción de orina, orina oscura, piel sonrojada y seca (signos de una alta concentración de azúcar en la sangre, que se conoce como hiperglucemia)
- debilidad muscular, somnolencia, confusión, convulsiones, alteración de la consciencia (signos de una alta concentración de sodio en la sangre, que se conoce como hipernatremia)
- debilidad muscular, calambres musculares, ritmo cardíaco anormal (signos de una baja concentración de potasio en la sangre, que se conoce como hipopotasemia)
- cardenales y sangrados (alteraciones en la coagulación)
- resultados analíticos anormales que podrían indicar a su médico el funcionamiento de ciertas partes de su organismo: niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferas (AST) (indicadores de la función del hígado)

Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- infección de las vías respiratorias altas
- náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, necesidad de orinar con frecuencia, sed, debilidad muscular y contracciones musculares (signos de una alta concentración de calcio en la sangre, que se conoce como hipercalcemia)
- desmayo
- temblores
- dolor de cabeza, mareos (tensión arterial alta)
- latidos del corazón rápidos (taquicardia sinusal)
- acumulación de líquido en el saco que rodea al corazón; si es grave, puede reducir la capacidad de éste de bombear sangre (derrame pericárdico)
- acumulación de líquido en los pulmones o la cavidad torácica; si es grave, puede dificultar la respiración (derrame pleural)
- dolor de garganta y secreción nasal abundante
- hinchazón de los párpados
- malestar en el ano y recto
- dolor abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento (malestar abdominal)
- piel seca
- dolor de ojos, visión borrosa, intolerancia a la luz (queratitis)
- dolor en el cuello
- dolor óseo
- dolor en las extremidades
- aumento de peso
- sangre coagulada en el catéter
- resultados analíticos anormales que podrían indicar a su médico el funcionamiento de ciertas partes de su organismo: niveles elevados de ácido úrico

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Erupciones o úlceras cutáneas elevadas, dolorosas, de color rojo a púrpura rojizo oscuro, que aparecen principalmente en brazos, piernas, cara y cuello, con fiebre (signos de dermatosis neutrofílica febril aguda).

Algunos efectos adversos pueden ser graves en pacientes con MSA, MS-NHA y LM

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si nota cualquiera de los siguientes síntomas:

- debilidad, hemorragia o hematomas espontáneos, infecciones frecuentes con fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras en la boca (signo de niveles bajos de glóbulos blancos).
- fiebre, tos, respiración dificultosa o dolorosa, pitidos, dolor en el pecho al respirar (signos de neumonía)

- fiebre, tos con o sin mucosidad, dolor en el pecho, problemas al respirar o falta de aliento (signos y síntomas compatibles con enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis)
- infecciones, fiebre, mareos, aturdimiento, disminución de la producción de orina, pulso rápido, respiración rápida (signos de sepsis o de sepsis neutropénica).
- vómitos de sangre, heces negras o sanguinolentas (signos de hemorragia gastrointestinal).

Otros posibles efectos adversos en pacientes con MSA, MS-NHA y LM

A continuación se enumeran otros efectos adversos. Si estos efectos se vuelven más graves, dígaselo a su médico o farmacéutico.

La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y en general desaparecen a las pocas semanas de iniciar el tratamiento.

Muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de 10 personas)

- infección del tracto urinario
- infección de las vías respiratorias altas
- dolor de cabeza
- mareos
- falta de aliento, respiración fatigosa (disnea)
- tos
- acumulación de líquido en los pulmones o la cavidad torácica; cuando es importante puede dificultar la respiración (derrame pleural)
- resultados anormales del electrocardiograma que pueden indicar a su médico que tiene una actividad eléctrica anormal en su corazón, conocida como prolongación del intervalo QT
- hemorragia nasal
- náuseas, vómitos
- diarrea
- estreñimiento
- hinchazón de las extremidades (pantorrillas, tobillos)
- sensación de cansancio (fatiga)
- fiebre
- sed, alta producción de orina, orina oscura, piel sonrojada y seca (signos de una alta concentración de azúcar en la sangre, que se conoce como hiperglucemia)
- piel y ojos amarillentos (signo de niveles elevados de bilirrubina en sangre)
- resultados analíticos anormales que indican posibles problemas de páncreas (niveles elevados de las lipasas o amilasa) y de hígado (niveles elevados de alanina aminotransferasa (ALT) /o aspartato aminotransferas (AST))

Frecuente (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- temblores
- tos con flemas, dolor en el pecho, fiebre (bronquitis)
- calenturas en la boca debido a una infección vírica (herpes labial)
- dolor al orinar y necesidad de orinar con frecuencia (cistitis)
- sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- erupción roja, inflamada y dolorosa en cualquier zona de la piel (erisipela)
- culebrilla (herpes zóster)
- trastornos de atención
- mareo con sensación de giro (vértigo)
- cardenal (hematoma)
- malestar de estómago, indigestión
- debilidad (astenia)
- escalofríos
- hinchazón generalizada (edema)
- aumento de peso
- contusión (cardenales)
- caídas

- mareos, aturdimiento (tensión sanguínea baja)
- dolor de garganta
- aumento rápido de peso

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Rydapt

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster después de CAD/EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.
- No utilice este medicamento si observa cualquier desperfecto en el embalaje o si hubiese algún signo de deterioro.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Rydapt

- El principio activo es midostaurina. Cada cápsula blanda contiene 25 mg midostaurina.
- Los demás componentes son: hidroxistearato de macroglicérol (ver “Rydapt contiene hidroxistearato de macroglicérol (aceite de ricino)” en sección 2), gelatina, macrogol, glicérol, etanol anhidro (ver “Rydapt contiene etanol anhidro (alcohol)” en sección 2), mono-di-triglicéridos de aceite de maíz, dióxido de titanio (E171), todo-rac-alfa-tocoferol, óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), ácido carmínico (E120), hipromelosa, propilenglicol y agua purificada.

Aspecto del producto y contenido del envase

Rydapt 25 mg cápsulas blandas (cápsulas) son cápsulas oblongas, de color naranja pálido con impresión roja “PKC NVR”.

Las cápsulas vienen en blísters y están disponibles en envases conteniendo 56 cápsulas (2 envases de 28 cápsulas) o 112 cápsulas (4 envases de 28 cápsulas). Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases en su país.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Alemania

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
España

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>