

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rydapt 25 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 25 mg de midostaurina.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém aproximadamente 83 mg de etanol anidro e 415 mg de hidroxiestearato de macroglicérol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula)

Cápsula oblonga, cor de laranja clara com impressão “PKC NVR” a encarnado. As dimensões da cápsula são de aproximadamente 25,4 x 9,2 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rydapt é indicado:

- Em combinação com quimioterapia padrão de indução com daunorrubicina e citarabina e consolidação com citarabina em alta dose e em doentes em resposta completa seguida de manutenção com Rydapt em monoterapia em doentes adultos com o diagnóstico recente de leucemia mieloide aguda (LMA) que sejam positivos para a mutação FLT3 (ver secção 4.2);
- Em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com mastocitose sistémica agressiva (MSA), mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada (MS-NHA), ou leucemia de mastócitos (LM).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Rydapt deve ser iniciado por um médico com experiência na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Antes de tomar midostaurina, os doentes com LMA devem ter a confirmação da mutação FLT3 (*internal tandem duplication* [ITD] ou *tyrosine kinase domain* [TKD]) utilizando um teste validado.

Posologia

Rydapt deve ser tomado por via oral duas vezes por dia com aproximadamente 12 horas de intervalo. As cápsulas devem ser tomadas com alimentos (ver secções 4.5 e 5.2).

Devem ser administrados antieméticos como profilaxia de acordo com a prática médica local e em função da tolerância do doente.

LMA

A dose recomendada de Rydapt é 50 mg duas vezes por dia por via oral.

Rydapt é administrado nos dias 8-21 dos ciclos de quimioterapia de indução e consolidação e depois, em doentes em resposta completa, todos os dias como agente único de terapêutica de manutenção até recidiva durante um máximo de 12 ciclos de 28 dias cada (ver secção 4.1). Em doentes a receber transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCE), Rydapt deve ser descontinuado 48 horas antes do regime de condicionamento para TCE.

Modificações de dose em LMA

As recomendações para modificações da dose de Rydapt em doentes com LMA encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 Recomendações para interrupção, redução de dose e suspensão de administração de Rydapt em doentes com LMA

Fase	Critérios	Administração de Rydapt
Indução, consolidação e manutenção	Infiltrados pulmonares de Grau 3/4	Interromper Rydapt durante o restante ciclo. Reiniciar Rydapt na mesma dose quando os infiltrados forem de Grau ≤ 1 .
	Outras toxicidades não-hematológicas de Grau 3/4	Interromper Rydapt até as toxicidades consideradas possivelmente relacionadas Rydapt terem reduzido para Grau ≤ 2 , depois reiniciar Rydapt.
	Intervalo QTc >470 msec e ≤ 500 msec	Reduzir Rydapt para 50 mg uma vez por dia durante o restante ciclo. Reiniciar Rydapt na dose inicial no ciclo seguinte desde que o intervalo QTc reduza para ≤ 470 msec no início desse ciclo. Caso contrário manter Rydapt 50 mg uma vez por dia
	Intervalo QTc >500 msec	Suspender ou interromper Rydapt durante o restante ciclo. Se o intervalo QTc reduzir para ≤ 470 msec imediatamente antes do ciclo seguinte, reinicie Rydapt na dose inicial. Se o intervalo QTc não tiver reduzido a tempo de iniciar o ciclo seguinte não administrar Rydapt durante esse ciclo. Rydapt pode ser interrompido durante os ciclos que forem necessários até redução do QTc.
Apenas manutenção	Neutropenia de Grau 4 (CAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Interromper Rydapt até CAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$, depois reiniciar Rydapt a 50 mg duas vezes por dia. Se a neutropenia (CAN $<1,0 \times 10^9/l$) persistir >2 semanas e se suspeitar estar relacionada com Rydapt, suspender Rydapt.
	Toxicidade de Grau 1/2 persistente	Toxicidade de Grau 1/2 persistente que os doentes considerem inaceitável pode levar a uma interrupção até 28 dias.

CAN: Contagem Absoluta de Neutrófilos

MSA, MS-NHA e LM

A dose inicial recomendada de Rydapt é 100 mg duas vezes por dia por via oral.

O tratamento deve manter-se enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrência de toxicidade não aceitável.

Modificações de dose em MSA, MS-NHA e LM

As recomendações para modificações da dose de Rydapt em doentes com MSA, MS-NHA e LM encontram-se na Tabela 2.

Tabela 2 Recomendações para interrupção, redução de dose e suspensão de administração de Rydapt em doentes com MSA, MS-NHA e LM

Critérios	Administração de Rydapt
CAN <1,0 x 10 ⁹ /l atribuída a Rydapt em doentes sem LM, ou CAN inferior a 0,5 x 10 ⁹ /l atribuída a Rydapt em doentes com valor de CAN inicial de 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Interromper Rydapt até CAN ≥1,0 x 10 ⁹ /l, depois reiniciar com 50 mg duas vezes por dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes por dia. Descontinuar Rydapt se a CAN se mantiver baixa durante >21 dias e se se suspeitar estar relacionada com Rydapt.
Contagem de plaquetas inferior a 50 x 10 ⁹ /l atribuída a Rydapt em doentes sem LM, ou contagem de plaquetas inferior a 25 x 10 ⁹ /l atribuída a Rydapt em doentes com contagem de plaquetas inicial de 25-75 x 10 ⁹ /l	Interromper Rydapt até a contagem de plaquetas ser superior ou igual a 50 x 10 ⁹ /l, depois reiniciar Rydapt com 50 mg duas vezes por dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes por dia. Descontinuar Rydapt se a contagem de plaquetas se mantiver baixa durante >21 dias e se se suspeitar estar relacionada com Rydapt.
Hemoglobina inferior a 8 g/dl atribuída a Rydapt em doentes sem LM, ou anemia com perigo de vida atribuída a Rydapt em doentes com valor de hemoglobina inicial de 8-10 g/dl	Interromper Rydapt até a hemoglobina ser superior ou igual a 8 g/dl, depois reiniciar Rydapt com 50 mg duas vezes por dia e, se tolerada, aumentar para 100 mg duas vezes por dia. Descontinuar Rydapt se a hemoglobina continuar baixa durante >21 dias e se se suspeitar estar relacionada com Rydapt.
Náuseas e/ou vômitos de Grau 3/4 apesar de terapêutica antiemética ótima	Interromper Rydapt durante 3 dias (6 doses), depois reiniciar com 50 mg duas vezes por dia e, se tolerado, aumentar gradualmente para 100 mg duas vezes por dia.
Outras toxicidades não-hematológicas de Grau 3/4	Interromper Rydapt até o acontecimento estar resolvido para Grau ≤2, depois reiniciar Rydapt com 50 mg duas vezes por dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes por dia. Descontinuar Rydapt se a toxicidade não estiver resolvida para Grau ≤2 em 21 dias ou voltar a ocorrer toxicidade grave com uma dose reduzida de Rydapt.
CAN: Contagem Absoluta de Neutrófilos Gravidade CTCAE: Grau 1 = sintomas ligeiros; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves; 4 = sintomas que podem constituir perigo de vida.	

Doses esquecidas

Se for esquecida uma dose, o doente deve tomar a dose seguinte à hora estipulada.

Se ocorrerem vômitos, o doente não deve tomar uma dose adicional de Rydapt, mas deve tomar a dose seguinte à hora estipulada

Populações especiais

Idosos (≥65 anos)

Não é necessário ajuste de dose em doentes com idade superior a 65 anos (ver secção 5.2). Em doentes com ≥60 anos de idade, Rydapt deve ser usado apenas em doentes elegíveis para receber quimioterapia intensiva de indução com estado de desempenho adequado e sem comorbidades significativas.

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A experiência clínica em doentes com compromisso renal grave é limitada e não existem dados disponíveis em doentes com doença renal em fase terminal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado (Child-Pugh A ou B) (ver secção 5.2). A exposição a midostaurina e ao seu metabolito ativo CGP62221 é substancialmente menor em doentes com compromisso hepático grave do que aquela em doentes com função hepática normal (ver secção 5.2). Contudo, os dados de eficácia são insuficientes em doentes com compromisso hepático grave para sugerir a necessidade de um ajuste de dose.

Leucemia promielocítica aguda

Rydapt não foi estudado em doentes com leucemia promielocítica aguda e, por conseguinte, o seu uso não é recomendado nesta população de doentes.

População pediátrica

Rydapt não deve ser usado em LMA pediátrica, associado a regimes de quimioterapia de combinação intensiva, incluindo antraciclina, fludarabina e citarabina devido ao risco de recuperação hematológica prolongada (tal como neutropenia e trombocitopenia grave prolongada (ver secções 4.4 e 5.1).

Modo de administração

Rydapt é para via oral.

As cápsulas devem ser tomadas inteiras com um copo de água. Não devem ser abertas, esmagadas ou mastigadas para garantir a dose correta e evitar o sabor desagradável do conteúdo da cápsula.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Administração concomitante de indutores potentes da CYP3A4, por exemplo rifampicina, hipericão (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamida, fenitoína (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neutropenia e infeções

Ocorreu neutropenia em doentes a receber Rydapt em monoterapia e em associação com quimioterapia (ver secção 4.8). A neutropenia grave ($CAN < 0,5 \times 10^9/l$) foi geralmente reversível após interrupção até à recuperação e suspensão de Rydapt nos estudos de MSA, MS-NHA e LM. Deve realizar-se monitorização regular da contagem de leucócitos, especialmente no início do tratamento.

Nos doentes que desenvolveram neutropenia grave inexplicável, o tratamento com Rydapt deve ser interrompido até CAN ser $\geq 1,0 \times 10^9/l$, conforme recomendado nas Tabelas 1 e 2. Rydapt deve ser suspenso em doentes que desenvolvem neutropenia grave prolongada ou recorrente suspeita de estar relacionada com Rydapt (ver secção 4.2).

Deve ser controlada qualquer infeção grave ativa antes de iniciar o tratamento com Rydapt em monoterapia. Os doentes devem ser monitorizados para identificação de sinais e sintomas de infeção, incluindo quaisquer infeções relacionadas com o dispositivo, e em caso de diagnóstico de infeção deve ser imediatamente instituído tratamento apropriado incluindo, se necessário, a suspensão de Rydapt.

Disfunções cardíacas

Doentes com insuficiência cardíaca congestiva sintomática foram excluídos dos ensaios clínicos. Nos estudos de MSA, MS-NHA e LM ocorreram disfunções cardíacas tais como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (incluindo alguns casos fatais) e redução transitória da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE). No estudo aleatorizado de LMA não se observou qualquer diferença em ICC entre os grupos de Rydapt + quimioterapia e placebo + quimioterapia. Nos doentes de risco, Rydapt deve ser utilizado com precaução e o doente cuidadosamente monitorizado através da avaliação de FEVE quando clinicamente indicado (no início e durante o tratamento).

Observou-se aumento da frequência de prolongamento do QTc em doentes tratados com midostaurina (ver secção 4.8), contudo, não se encontrou uma explicação mecanicista. Deve ter-se precaução em doentes com risco de prolongamento de QTc (por exemplo devido a medicamentos concomitantes e/ou distúrbios eletrolíticos). Deve considerar-se avaliar o intervalo QT através de ECG se Rydapt for tomado concomitantemente com medicamentos que possam prolongar o intervalo QT.

Toxicidade pulmonar

Ocorreram doença pulmonar intersticial (DPI) e pneumonite, nalguns casos fatais, em doentes tratados com Rydapt em monoterapia ou em associação com quimioterapia. Os doentes devem ser monitorizados para pesquisa de sintomas pulmonares indicativos de DPI ou pneumonite e Rydapt suspenso nos doentes com sintomas pulmonares indicativos de DPI ou pneumonite sem etiologia infecciosa de \geq Grau 3 (NCI CTCAE).

Toxicidade embriofetal e amamentação

As mulheres grávidas devem ser informadas do risco potencial para o feto; as mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a realizar um teste de gravidez no prazo de 7 dias antes do início do tratamento com Rydapt e a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Rydapt e durante pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

Devido às potenciais reações adversas graves de Rydapt em lactentes em amamentação, as mulheres devem suspender a amamentação durante o tratamento com Rydapt e durante pelo menos 4 meses após o final do tratamento (ver secção 4.6).

Doentes pediátricos

Rydapt não deve ser usado em LMA pediátrica, associado a regimes de quimioterapia de combinação intensiva, incluindo antraciclinas, fludarabina e citarabina devido ao risco de recuperação hematológica prolongada (tal como neutropenia e trombocitopenia grave prolongada) (ver secções 4.2 e 5.1)

Compromisso renal grave

Deve ter-se precaução ao considerar a administração de midostaurina a doentes com compromisso renal grave ou doença renal terminal e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade (ver secção 5.2).

Interações

Deve ter-se precaução na prescrição concomitante com midostaurina de medicamentos que são inibidores potentes da CYP3A4, tais como, mas não limitado a, antifúngicos (p. ex. cetoconazol), certos antivirais (p.ex. ritonavir), antibióticos macrólidos (p.ex. claritromicina) e nefazodona porque estes podem aumentar as concentrações plasmáticas de midostaurina especialmente ao (re-)iniciar o tratamento com midostaurina (ver secção 4.5). Podem ser considerados outros medicamentos que não sejam inibidores potentes da atividade da CYP3A4. Em situações em que não existam alternativas terapêuticas satisfatórias, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à toxicidade relacionada com midostaurina.

Excipientes

Este medicamento contém hidroxiestearato de macroglicérol que pode provocar mal-estar de estômago e diarreia.

Este medicamento contém 666 mg de álcool (etanol) em cada dose de 200 mg (dose máxima diária), que é equivalente a 14 vol % de etanol anidro. A quantidade numa dose de 200 mg deste medicamento é equivalente a 17 ml de cerveja ou 7 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis. O álcool pode ser prejudicial em doentes com problemas relacionados com o álcool, epilepsia ou problemas de fígado ou durante a gravidez ou amamentação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A midostaurina sofre uma extensa metabolização hepática principalmente através das enzimas CYP3A4 que são induzidas ou inibidas por alguns medicamentos concomitantes.

Efeitos de outros medicamentos sobre Rydapt

Medicamentos ou substâncias que se sabe afetarem a atividade da CYP3A4 podem afetar as concentrações plasmáticas de midostaurina e conseqüentemente a segurança e/ou a eficácia de Rydapt.

Indutores potentes da CYP3A4

A utilização concomitante de Rydapt com indutores potentes da CYP3A4 (p. ex. carbamazepina, rifampicina, enzalutamida, fenitoína, hipericão [*Hypericum perforatum*]) é contraindicada (ver secção 4.3). Os indutores potentes da CYP3A4 reduzem a exposição da midostaurina e dos seus metabolitos ativos (CGP52421 e CGP62221). Num estudo em indivíduos saudáveis, a co-administração do indutor potente da CYP3A4 rifampicina (600 mg por dia) até ao estado de equilíbrio com uma dose única de 50 mg de midostaurina reduziu em média a C_{max} de midostaurina em 73% e a AUC_{inf} em 96%, respetivamente. A CGP62221 revelou um padrão similar. A média de AUC_{last} de CGP52421 reduziu 60%.

Inibidores potentes da CYP3A4

Inibidores potentes da CYP3A4 podem aumentar as concentrações de midostaurina no sangue. Num estudo com 36 indivíduos saudáveis, a coadministração do inibidor potente da CYP3A4 cetoconazol até ao estado de equilíbrio com uma dose única de 50 mg de midostaurina levou a um aumento significativo na exposição à midostaurina (aumento de 1,8 vezes na C_{max} e aumento de 10 vezes na AUC_{inf}) e aumento de 3,5 vezes na AUC_{inf} do CGP62221, enquanto a C_{max} dos metabolitos ativos (CGP62221 e CGP52421), decresceu para metade (ver secção 5.2). No estado de equilíbrio de midostaurina (50 mg duas vezes por dia durante 21 dias), com o inibidor potente da CYP3A4 itraconazol em estado de equilíbrio num subgrupo de doentes (N=7), a exposição à midostaurina em estado de equilíbrio (C_{min}) aumentou 2,09 vezes. A C_{min} de CGP52421 aumentou 1,3 vezes, enquanto que não se observou qualquer efeito significativo na exposição de CGP62221 (ver secção 4.4).

Efeito de Rydapt sobre outros medicamentos

Substratos das enzimas CYP

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de bupropiom (substrato da CYP2B6) com doses múltiplas de midostaurina (50 mg duas vezes por dia) no estado de equilíbrio diminuiu a AUC_{inf} e AUC_{last} de bupropiom em 48% e 49% respetivamente e a C_{max} em 55% comparativamente com a administração de bupropiom isoladamente. Isto indica que a midostaurina é um indutor fraco da CYP2B6. Os medicamentos com uma margem terapêutica estreita que são substratos da CYP2B6 (p.ex. bupropiom ou efavirenz) devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com midostaurina, e podem necessitar de ajuste de dose para manter uma exposição ótima.

Com base em dados *in vitro*, a midostaurina e os seus metabolitos ativos, CGP52421 e CGP62221, são inibidores da CYP1A2 e CYP2E1 e indutores da CYP1A2. Assim, medicamentos com uma margem terapêutica estreita que são substratos da CYP1A2 (p.ex. tizanidina) e CYP2E1 (p.ex. clorzoxazona) devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com midostaurina, e podem necessitar de ajuste de dose para manter uma exposição ótima.

Substratos de transportadores

Em indivíduos saudáveis, a coadministração de uma dose única de rosuvastatina (substrato da BCRP) com uma dose única de midostaurina (100 mg) aumentou a AUC_{inf} e a AUC_{last} de rosuvastatina em 37% e 48% respetivamente; a C_{max} foi aproximadamente duplicada (2,01 vezes) comparativamente com a administração de rosuvastatina isoladamente. Isto indica que a midostaurina tem um efeito inibitório ligeiro sobre substratos da BCRP. Os medicamentos com uma margem terapêutica estreita que são substratos do transportador BCRP (p.ex. rosuvastatina ou atorvastatina) devem ser utilizados com precaução quando administrados concomitantemente com midostaurina, e podem necessitar de ajuste de dose para manter uma exposição ótima.

Contraceptivos hormonais

Não houve interação farmacocinética fármaco-fármaco clinicamente significativa entre doses múltiplas de midostaurina (50 mg duas vezes por dia) no estado de equilíbrio e contraceptivos orais contendo etinilestradiol e levonorgestrel em mulheres saudáveis. Por esse motivo, não se espera que a fiabilidade contraceptiva desta associação seja comprometida pela coadministração de midostaurina.

Interações com alimentos

Em indivíduos saudáveis, a absorção de midostaurina (AUC) foi aumentada em média 22% quando Rydapt foi coadministrado com uma refeição padrão e em média 59% quando coadministrado com uma refeição rica em gordura. A concentração máxima de midostaurina (C_{max}) foi reduzida em 20% com uma refeição padrão e em 27% com uma refeição com elevado teor de gordura *versus* com o estômago vazio (ver secção 5.2).

Recomenda-se que Rydapt seja administrado com alimentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser informadas de que os estudos com animais revelam que a midostaurina pode ser prejudicial para o desenvolvimento do feto. As mulheres sexualmente ativas com potencial para engravidar são aconselhadas a realizar um teste de gravidez no prazo de 7 dias antes de iniciar o tratamento com Rydapt e a utilizar métodos contraceptivos eficazes (métodos que resultem em menos de 1% de taxa de gravidez) enquanto estiverem a tomar Rydapt e durante pelo menos 4 meses após o final do tratamento com Rydapt.

Gravidez

A midostaurina pode provocar danos fetais quando administrada a mulheres grávidas. Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução em ratos e coelhos demonstraram que a midostaurina induziu fetotoxicidade (ver secção 5.3). Rydapt não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres grávidas devem ser avisadas do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a midostaurina ou os seus metabolitos ativos são excretados no leite humano. Os dados disponíveis em animais mostram que a midostaurina e os seus metabolitos ativos são excretados no leite de ratos lactantes. A amamentação deve ser suspensa durante o tratamento com Rydapt e durante pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de Rydapt na fertilidade humana. Os estudos em animais com midostaurina revelaram compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Rydapt sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Têm sido notificadas tonturas e vertigens em doentes a tomar Rydapt e devem ser tidas em consideração na avaliação da capacidade dos doentes de conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

LMA

A avaliação da segurança de Rydapt (50 mg duas vezes por dia) em doentes recém-diagnosticados com LMA com mutação FLT3 é baseada num estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo com 717 doentes. A mediana global de duração de exposição foi de 42 dias (intervalo 2 a 576 dias) para doentes no grupo de Rydapt mais quimioterapia padrão *versus* 34 dias (intervalo 1 a 465 dias) para doentes no grupo de placebo mais quimioterapia padrão. Para os 205 doentes (120 no grupo de Rydapt e 85 no grupo de placebo) que entraram na fase de manutenção, a mediana de duração de exposição em manutenção foi de 11 meses em ambos os grupos (16 a 520 dias para doentes no grupo de Rydapt e 22 a 381 dias no grupo de placebo).

As reações adversas (RA) mais frequentes no grupo de Rydapt foram neutropenia febril (83,4%), náuseas (83,4%), dermatite exfoliativa (61,6%), vômitos (60,7%), cefaleias (45,9%), petéquias (35,8%) e pirexia (34,5%). A RA mais frequente de Grau 3/4 foi neutropenia febril (83,5%), linfopenia (20,0), infeção relacionada com dispositivo (15,7%), dermatite exfoliativa (13,6%), hiperglicemia (7,0%) e náuseas (5,8%). As anomalias laboratoriais mais frequentes foram diminuição da hemoglobina (97,3%), diminuição da CAN (86,7%), aumento da ALT (84,2%), aumento da AST (73,9%) e hipocaliemia (61,7%). As anomalias laboratoriais mais frequentes de Grau 3/4 foram diminuição da CAN (85,8%), diminuição da haemoglobina (78,5%), aumento da ALT (19,4%) e hipocaliemia (13,9%).

Ocorreram RA graves com frequências similares em doentes no grupo de Rydapt *versus* no grupo de placebo. A RA mais frequente em ambos os grupos foi neutropenia febril (16%).

A suspensão devida a qualquer reação adversa ocorreu em 3,1% de doentes no grupo de Rydapt *versus* 1,3% no grupo de placebo. A reação adversa mais frequente de Grau 3/4 que levou à suspensão no grupo de Rydapt foi dermatite exfoliativa (1,2%).

Perfil de segurança durante a fase de manutenção

Enquanto a Tabela 3 inclui a incidência de RA ao longo de toda a duração do estudo, quando a fase de manutenção (Rydapt como único agente ou placebo) foi avaliada separadamente, observou-se uma diferença no tipo e na gravidade das RA. A incidência global de RA durante a fase de manutenção foi geralmente mais baixa do que durante as fases de indução e consolidação. As incidências de RA foram contudo, superiores no grupo de Rydapt do que no grupo de placebo durante a fase de manutenção. As RA mais frequentes no grupo de midostaurina *versus* placebo durante a fase de manutenção foram náuseas (46,4% *versus* 17,9%), hiperglicemia (20,2% *versus* 12,5%), vômitos (19% *versus* 5,4%) e prolongamento de QT (11,9% *versus* 5,4%)

A maioria das anomalias hematológicas notificadas ocorreu durante as fases de indução e consolidação quando os doentes receberam Rydapt ou placebo em associação com quimioterapia. As anomalias hematológicas mais frequentes de Grau 3/4 notificadas em doentes durante a fase de manutenção com Rydapt foram diminuição da CAN (20,8% *versus* 18,8%) e leucopenia (7,5% *versus* 5,9%).

As RA notificadas durante a fase de manutenção levaram a suspensões de 1,2% dos doentes no grupo de Rydapt e nenhum no grupo de placebo).

MSA, MS-NHA e LM

A segurança de Rydapt (100 mg duas vezes por dia) como agente único em doentes com MSA, MS-NHA e LM foi avaliada em 142 doentes em dois estudos multicêntricos, abertos, de grupo único. A mediana de duração de exposição a Rydapt foi de 11,4 meses (intervalo: 0 a 81 meses).

As RA mais frequentes foram náuseas (82%), vômitos (68%), diarreia (51%), edema periférico (35%) e fadiga (31%). As RA mais frequentes de Grau 3/4 foram fadiga (8,5%), *sepsis* (7,7%), pneumonia (7%), neutropenia febril (7%) e diarreia (6,3%). As anomalias laboratoriais não hematológicas mais frequentes foram hiperglicemia (93,7%), aumento da bilirrubina total (40,1%), aumento da lipase (39,4%), aumento da aspartato aminotransferase (AST) (33,8%), e da alanina aminotransferase (ALT) (33,1%), enquanto que as anomalias laboratoriais hematológicas mais frequentes foram diminuição do número absoluto de linfócitos (73,2%) e diminuição da CAN (58,5%). As anomalias laboratoriais mais frequentes de Grau 3/4 foram diminuição do número absoluto de linfócitos (45,8%), diminuição da CAN (26,8%), hiperglicemia (19%) e aumento da lipase (17,6%).

Modificações de dose (interrupção ou ajuste) devido a RA ocorreram em 31% dos doentes. As RA mais frequentes que levaram à modificação da dose (incidência $\geq 5\%$) foram náuseas e vômitos.

RA que levaram à suspensão do tratamento ocorreram em 9,2% dos doentes. As mais frequentes (incidência $\geq 1\%$) foram neutropenia febril, náuseas, vômitos e derrame pleural.

Tabelas de listas de reações adversas

As RA são enunciadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA. Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as RA são ordenadas por frequência, com as mais frequentes primeiro, de acordo com a seguinte convenção (CIOMS III): Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

LMA

A Tabela 3 apresenta a frequência por categoria de RA notificadas no estudo de fase III em doentes recém-diagnosticados com LMA com mutação FLT3 e durante a experiência pós-comercialização.

Tabela 3 Reações adversas observadas na LMA

Reação adversa	Todos os Graus	Graus 3/4	Categoria de frequência
	Rydapt + quimio n=229 ¹ %	Rydapt + quimio n=345 ¹ %	
Infeções e infestações			
Infeção relacionada com o dispositivo	24	15,7	Muito frequentes
Infeção do trato respiratório superior	5,2	0,6	Frequentes
Sepsis neutropénica	0,9	3,5	Pouco frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia febril	83,4	83,5	Muito frequentes
Petéquias	35,8	1,2	Muito frequentes
Linfopenia	16,6	20	Muito frequentes
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade	15,7	0,6	Muito frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Hiperuricemia	8,3	0,6	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico			
Insónia	12,2	0	Muito frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia	45,9	2,6	Muito frequentes
Síncope	5,2	4,6	Frequentes
Tremor	3,9	0	Frequentes
Afeções oculares			
Edema das pálpebras	3,1	0	Frequentes
Cardiopatia			
Hipotensão	14,4	5,5	Muito frequentes
Taquicardia sinusal	9,6	1,2	Frequentes
Hipertensão	7,9	2,3	Frequentes
Derrame pericárdico	3,5	0,6	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Epistaxe	27,5	2,6	Muito frequentes
Dor da laringe	11,8	0,6	Muito frequentes
Doença pulmonar intersticial / Pneumonite ²	11,4	4,9	Muito frequentes
Dispneia	10,9	5,5	Muito frequentes
Derrame pleural	5,7	0,9	Frequentes
Nasofaringite	8,7	0	Frequentes
Síndrome de insuficiência respiratória aguda	2,2	2,3	Frequentes
Doenças gastrointestinais			
Náuseas	83,4	5,8	Muito frequentes
Vómitos	60,7	2,9	Muito frequentes
Estomatite	21,8	3,5	Muito frequentes
Dor abdominal superior	16,6	0	Muito frequentes
Hemorroidas	15,3	1,4	Muito frequentes
Desconforto anal	7	0,9	Frequentes
Desconforto abdominal	3,5	0	Frequentes

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Dermatite exfoliativa	61,6	13,6	Muito frequentes
Hiperhidrose	14,4	0	Muito frequentes
Pele seca	7	0	Frequentes
Queratite	6,6	0,3	Frequentes
Dermatose neutrofilica febril aguda ³	-	-	Desconhecida
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			
Dor nas costas	21,8	1,4	Muito frequentes
Artralgia	14	0,3	Muito frequentes
Dor óssea	9,6	1,4	Frequentes
Dor nas extremidades	9,6	1,4	Frequentes
Dor no pescoço	7,9	0,6	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Pirexia	34,5	3,2	Muito frequentes
Trombose relacionada com o cateter	3,5	2	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico			
Diminuição da hemoglobina *	97,3	78,5	Muito frequentes
Diminuição da CAN *	86,7	85,8	Muito frequentes
Aumento da ALT *	84,2	19,4	Muito frequentes
Aumento da AST *	73,9	6,4	Muito frequentes
Hipocaliemia*	61,7	13,9	Muito frequentes
Hiperglicemia	20,1	7	Muito frequentes
Hipernatremia *	20	1,2	Muito frequentes
Eletrocardiograma com QT prolongado ³	19,7	5,8	Muito frequentes
Tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado	12,7	2,6	Muito frequentes
Hipercalemia *	6,7	0,6	Frequentes
Aumento de peso	6,6	0,6	Frequentes
<p>¹Nos ensaios na América do Norte, foram recolhidos todos os graus de 13 acontecimentos adversos previamente definidos. Para todos os outros acontecimentos adversos, apenas foram recolhidos os graus 3 e 4. Deste modo, os AA de todos os graus encontram-se compilados apenas para doentes de ensaios em locais fora da América do Norte, enquanto que os de Graus 3 e 4 se encontram compilados para todos os doentes em todos os locais de ensaio.</p> <p>²Esta RA foi incluída após identificação em contexto pós-comercialização. Doença pulmonar intersticial tem origem na experiência pós-comercialização com Rydapt através de notificações espontâneas e casos descritos na literatura. Não foram notificados casos de Doença pulmonar intersticial no estudo de fase III.</p> <p>³Estas RA foram incluídas após identificação em contexto pós-comercialização.</p> <p>* A frequência é baseada em valores laboratoriais.</p>			

MSA, MS-NHA e LM

A Tabela 4 apresenta a frequência por categoria de RA com base nos dados agrupados de dois estudos em doentes com MSA, MS-NHA e LM.

Tabela 4 Reações adversas observadas na MSA, MS-NHA e LM

Reação adversa	Rydapt (100 mg duas vezes por dia) N=142		Categoria de frequência
	Todos os Graus %	Graus 3/4 %	
Infeções e infestações			
Infeção do trato urinário	13	2,8	Muito frequentes
infeção do trato respiratório superior	11	1,4	Muito frequentes
Pneumonia	8,5	7,0	Frequentes
<i>Sepsis</i>	7,7	7,7	Frequentes
Bronquite	5,6	0	Frequentes
Herpes oral	4,9	0	Frequentes
Cistite	4,2	0	Frequentes
Sinusite	4,2	0,7	Frequentes
Erisipela	3,5	1,4	Frequentes
<i>Herpes zoster</i>	3,5	0,7	Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia febril	7,7	7,0	Frequentes
Doenças do sistema imunitário			
Hipersensibilidade	2,1	0	Frequentes
Choque anafilático	0,7	0,7	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia	26	1,4	Muito frequentes
Tonturas	13	0	Muito frequentes
Perturbação da atenção	7	0	Frequentes
Tremor	6,3	0	Frequentes
Afeções do ouvido e do labirinto			
Vertigo	4,9	0	Frequentes
Vasculopatias			
Hipotensão	9,2	2,1	Frequentes
Hematoma	6,3	0,7	Frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			
Dispneia	18	5,6	Muito frequentes
Tosse	16	0,7	Muito frequentes
Derrame pleural	13	4,2	Muito frequentes
Epistaxe	12	2,8	Muito frequentes
Dor orofaríngea	4,2	0	Frequentes
Doença pulmonar intersticial / Pneumonite ¹	2,1	0	Frequentes
Doenças gastrointestinais			
Náuseas	82	5,6	Muito frequentes
Vómitos	68	5,6	Muito frequentes
Diarreia	51	6,3	Muito frequentes
Obstipação	29	0,7	Muito frequentes
Dispepsia	5,6	0	Frequentes
Hemorragia gastrointestinal	4,2	3,5	Frequentes

Perturbações gerais e alterações no local de administração			
Edema periférico	35	3,5	Muito frequentes
Fadiga	31	8,5	Muito frequentes
Pirexia	27	4,2	Muito frequentes
Astenia	4,9	0,7	Frequentes
Arrepios	4,9	0	Frequentes
Edema	4,2	0,7	Frequentes
Exames complementares de diagnóstico			
Hiperglicemia (sem jejum)*	93,7	19,0	Muito frequentes
diminuição do número absoluto de linfócitos*	73,2	45,8	Muito frequentes
Diminuição da CAN*	58,5	26,8	Muito frequentes
Aumento da bilirrubina total *	40,1	4,9	Muito frequentes
Aumento da lipase*	39,4	17,6	Muito frequentes
aumento da AST*	33,8	2,8	Muito frequentes
aumento da ALT*	33,1	3,5	Muito frequentes
aumento da amilase*	20,4	7,0	Muito frequentes
Eletrocardiograma com QT prolongado ¹	10,6	0,7	Muito frequentes
Aumento de peso	5,6	2,8	Frequentes
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			
Contusão	6,3	0	Frequentes
Queda	4,2	0,7	Frequentes
* A frequência é baseada em valores laboratoriais.			
¹ Estas RA foram incluídas após identificação em contexto pós-comercialização.			

Descrição de reações adversas selecionadas

Doenças gastrointestinais

Observaram-se náuseas, vômitos e diarreia em doentes com LMA, MSA, MS-NHA e LM. Em doentes com MSA, MS-NHA e LM estes acontecimentos levaram a ajuste de dose ou interrupção em 26% e descontinuação em 4,2% dos doentes. A maioria dos acontecimentos ocorreu nos primeiros 6 meses de tratamento e foram tratados com medicamentos profiláticos de suporte.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A experiência notificada com sobredosagem no ser humano é muito limitada. Foram administradas doses únicas até 600 mg com tolerabilidade aguda aceitável. As reações adversas observadas foram diarreia, dor abdominal e vômitos.

Não existe antídoto conhecido específico para midostaurina. Em caso de sobredosagem, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para deteção de sinais e sintomas de reações adversas e deve ser iniciado tratamento sintomático e de suporte apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EX10

Mecanismo de ação

A midostaurina inibe múltiplos recetores com atividade tirosina quinase, incluindo as quinases FLT3 e KIT. A midostaurina inibe a sinalização do recetor FLT3 e induz a paragem do ciclo celular e apoptose das células leucémicas que expressam recetores com mutações FLT3-ITD ou TKD ou que sobre-expressam recetores FLT3 *wild type*. Dados *in vitro* indicam que a midostaurina inibe os recetores KIT mutantes D816V nos níveis de exposição atingidos nos doentes (exposição média atingida superior a IC₅₀). Dados *in vitro* indicam que os recetores KIT *wild type* são inibidos em muito menor grau nessas concentrações (exposição média atingida inferior a IC₅₀). A midostaurina interfere com a sinalização mediada por KIT D816V aberrante e inibe a proliferação de mastócitos, sobrevivência e libertação de histamina.

Adicionalmente, a midostaurina inibe vários outros recetores com atividade tirosina quinase tais como PDGFR (*platelet-derived growth factor receptor*) ou VEGFR2 (*vascular endothelial growth factor receptor 2*), bem como membros da família treonina/serina quinase PKC (proteína quinase C). A midostaurina liga-se ao domínio catalítico destas quinases e inibe a sinalização mitogénica dos respetivos fatores de crescimento nas células resultando na paragem do crescimento.

Midostaurina em combinação com agentes quimioterapêuticos (citarabina, doxorrubicina, idarrubicina e daunorrubicina) resultou na inibição sinérgica do crescimento das linhas celulares de LMA que expressam FLT3-ITD.

Efeitos farmacodinâmicos

Foram identificados dois metabolitos principais em modelos murinos e humanos, *i.e.* CGP62221 e CGP52421. Em testes de proliferação com células que expressam FLT3-ITD, CGP62221 revelou potência similar comparativamente com o composto precursor, contudo CGP52421 foi aproximadamente 10 vezes menos potente.

Eletrofisiologia cardíaca

Um estudo dedicado do QT em 192 indivíduos saudáveis com uma dose de 75 mg duas vezes por dia não revelou prolongamento do QT clinicamente significativo pela midostaurina e CGP62221 mas a duração do estudo não foi suficientemente longa para estimar os efeitos do prolongamento do QTc do metabolito de longa ação CGP52421. Assim, a alteração desde o valor inicial do QTcF com a concentração de midostaurina e ambos os metabolitos foi adicionalmente avaliada num estudo exploratório de fase II em 116 doentes com MSA, MS-NHA e LM. Na mediana de pico de concentrações C_{min}, atingida com uma dose de 100 mg duas vezes por dia, nem a midostaurina, nem CGP62221 e nem CGP52421 revelaram potencial de provocar prolongamento de QTcF clinicamente significativo, uma vez que os limites superiores da alteração estimada nestes níveis de concentração foram menos de 10 msec (5,8, 2,4, e 4,0 msec, respetivamente). Na população com MSA, MS-NHA e LM, 25,4% dos doentes tinham pelo menos um resultado de ECG com uma QTcF superior a 450 ms e 4,7% maior que 480 ms.

Eficácia e segurança clínicas

LMA

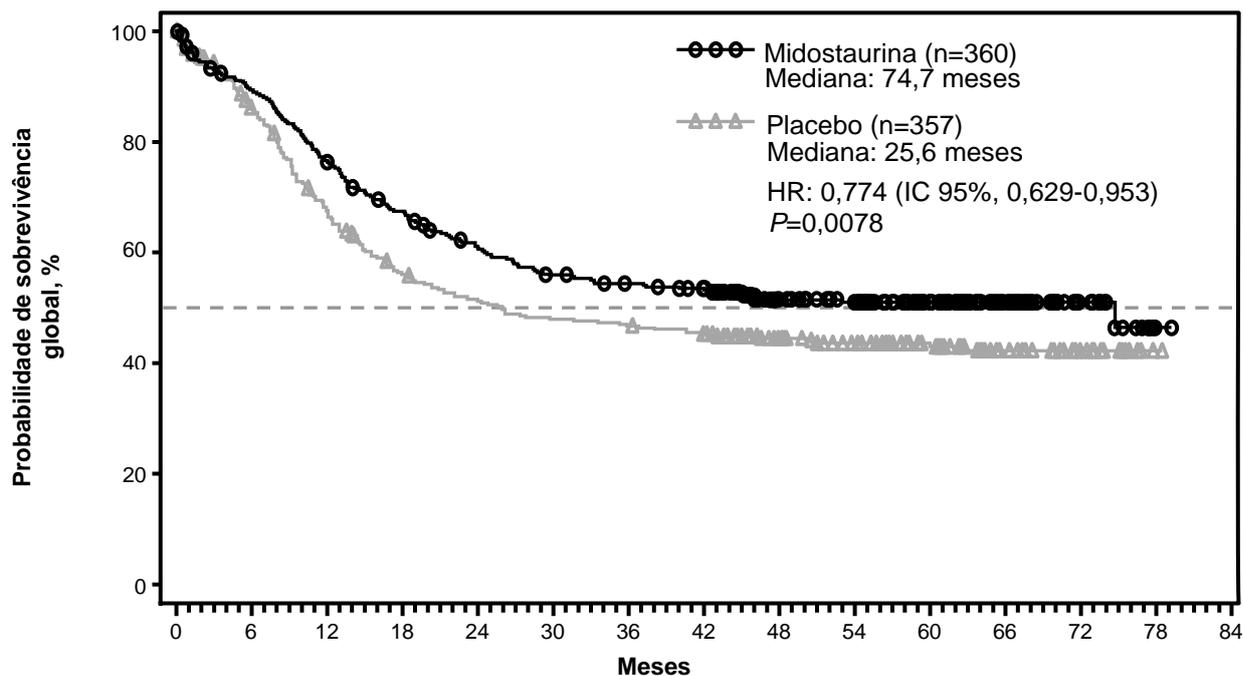
A eficácia e segurança de midostaurina em associação com quimioterapia padrão *versus* placebo mais quimioterapia padrão e como agente único da terapêutica de manutenção foram investigadas em 717 doentes (18 a 60 anos de idade) num estudo de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação. Os doentes recém-diagnosticados com LMA com mutação FLT3 conforme determinado através de análise clínica foram aleatorizados (1:1) para receber midostaurina 50 mg duas vezes por dia (n=360) ou placebo (n=357) sequencialmente em associação com daunorubicina padrão (60 mg/m² por dia, nos dias 1-3) / citarabina (200 mg/m² por dia, nos dias 1-7) na indução e dose alta de citarabina (3 g/m² de 12 em 12 horas nos dias 1, 3, 5) na consolidação, seguida de tratamento com midostaurina de forma contínua ou placebo de acordo com a alocação inicial durante até 12 ciclos adicionais (28 dias/ciclo). Enquanto o estudo incluiu doentes com várias anomalias citogenéticas relacionadas com LMA, os doentes com leucemia promielocítica aguda (M3) ou LMA relacionada com a terapêutica foram excluídos. Os doentes foram estratificados por estado de mutação FLT3: TKD, ITD com rácio alélico <0,7, e ITD com rácio alélico ≥0,7.

Os dois grupos de tratamento eram em geral equilibrados no que respeita as características iniciais demográficas da doença. A mediana de idade dos doentes era 47 anos (intervalo: 18 a 60 anos), a maioria dos doentes teve *status* de desempenho ECOG de 0 ou 1 (88,3%), e a maioria dos doentes tinha LMA *de novo* (95%). Dos doentes com informação de raça notificada, 88,1% eram de raça Caucasiana. A maioria dos doentes (77,4%) tinha mutações FLT3-ITD, a maioria deles (47,6%) com um rácio alélico (<0,7) e 22,6% dos doentes tinha mutações FLT3-TKD. Quarenta e oito por cento eram homens no grupo de midostaurina e 41% no grupo de placebo.

Os doentes que seguiram para transplante de células estaminais (TCE) pararam de receber o tratamento do estudo antes do início do regime de preparação de TCE. A taxa global de TCE foi 59,4% (214/360) dos doentes no grupo de midostaurina mais quimioterapia padrão *versus* 55,2% (197/357) no grupo de placebo mais quimioterapia padrão. Todos os doentes foram acompanhados para sobrevivência.

O parâmetro de avaliação primário do estudo foi sobrevivência global (SG), medida desde a data da aleatorização até à morte por qualquer causa. A análise primária foi realizada após um acompanhamento mínimo de aproximadamente 3,5 anos após a aleatorização do último doente. O estudo demonstrou uma melhoria da SG estatisticamente significativa, uma redução do risco de morte de 23% para midostaurina mais quimioterapia padrão sobre placebo mais quimioterapia padrão (ver Tabela 6 e Figura 1).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para a sobrevivência global, não censurada para TCE



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

O parâmetro secundário de avaliação chave foi sobrevivência livre de eventos (SLE; um evento na SLE é definido como falha na obtenção de uma remissão completa (RC) dentro de 60 dias após o início do protocolo terapêutico, ou recidiva ou morte por qualquer causa). A SLE mostrou uma melhoria estatisticamente significativa para midostaurina mais quimioterapia padrão sobre placebo mais quimioterapia padrão (HR: 0,78 [IC 95%, 0,66 a 0,93] p = 0,0024) e uma SLE mediana de 8,2 meses e 3,0 meses, respetivamente; ver Tabela 5.

Tabela 5 Eficácia de midostaurina na LMA

Parâmetro de eficácia	Midostaurina n=360	Placebo n=357	HR* (IC 95%)	Valor-p [‡]
Sobrevida global (SG)¹				
Mediana de SG em meses (IC 95%)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	<0,0078
Estimativas de Kaplan-Meier aos 5 anos (IC 95%)	0,51 (0,45; 0,56)	0,43 (0,38; 0,49)		
Sobrevivência livre de evento (SLE)²				
Mediana de SLE em meses considerando RC em 60 dias após o início do tratamento (IC 95%)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,0024
Mediana de SLE em meses considerando RC em qualquer momento durante a indução (IC 95%)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Sobrevivência livre de doença (SLD)				
Mediana de SLD em meses (IC 95%)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Remissão completa (RC)				
em 60 dias após o início do tratamento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
em qualquer momento durante a indução (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Incidência cumulativa de recidiva (ICR)				
Mediana (IC 95%)	NE (25,7; NE)	17,6 (12,7; 46,3)	0,68 (0,52; 0,89)	0,0023

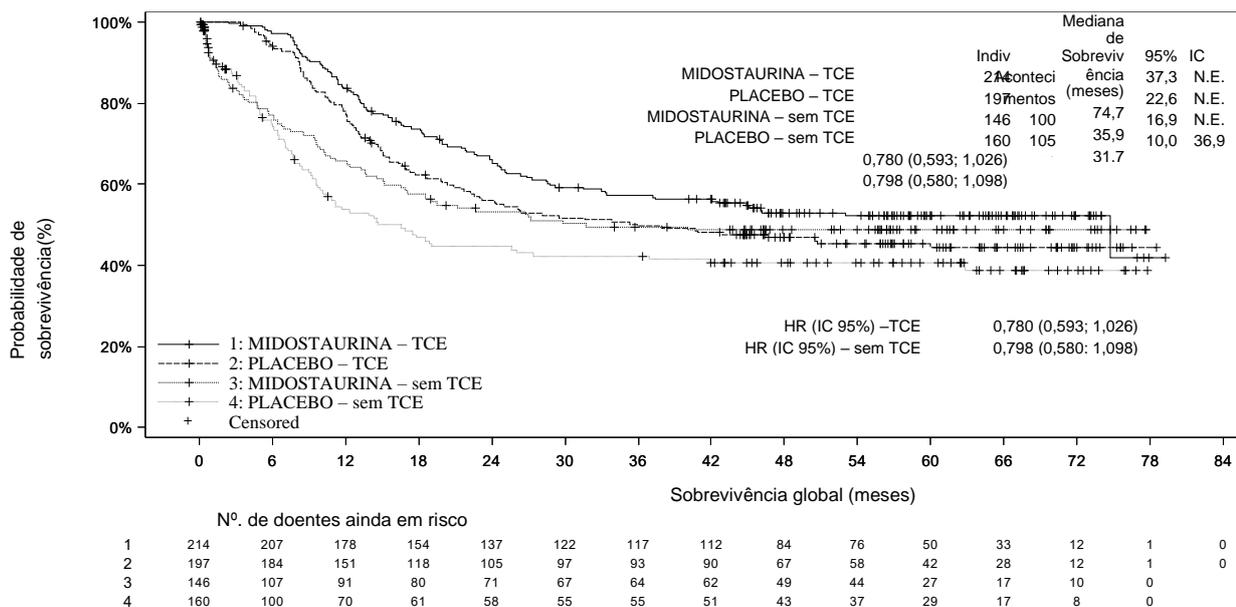
¹parâmetro de avaliação primário; ²parâmetro secundário de avaliação chave; NE: Não Estimado
**Hazard ratio* (HR) estimado utilizando o modelo de regressão de Cox estratificado de acordo com o fator de mutação FLT3 na aleatorização.
[‡]valor-p unilateral calculado utilizando o teste de *log-rank* estratificado de acordo com o fator de mutação FLT3 na aleatorização.
[§]Não significativo

Houve uma tendência favorecendo midostaurina na taxa de RC ao dia 60 para o grupo de midostaurina (58,9% *versus* 53,5%; $p = 0,073$) que se manteve quando se consideraram todas as RC durante a indução (65,0% *versus* 58,0%; $p = 0,027$). Adicionalmente, em doentes que atingiram a remissão completa durante a indução, a incidência cumulativa de recidiva aos 12 meses foi 26% no grupo de midostaurina *versus* 41% no grupo de placebo.

As análises de sensibilidade para SG e SLE censuradas no momento de TCE também suportaram o benefício clínico com midostaurina mais quimioterapia padrão sobre o placebo.

Os resultados da SG por estado de TCE são mostrados na Figura 2. Na SLE, considerando remissões completas no período de 60 dias após o início do tratamento do estudo, o HR foi 0,602 (IC 95%: 0,372; 0,974) para doentes com TCE e 0,827 (IC 95%: 0,689; 0,993) para doentes sem TCE, favorecendo a midostaurina.

Figura 2 Curva de Kaplan Meier para a sobrevivência global por estado de TCE na LMA



Numa análise de subgrupo, não se observou benefício aparente na SG em mulheres, contudo, observou-se um benefício do tratamento em mulheres em todos os parâmetros de eficácia indesejáveis (ver Tabela 6).

Tabela 6 Resumo da SG, SLE, RC, SLP e ICR por género na LMA

Parâmetro de avaliação	Global IC 95%	Homens IC 95%	Mulheres IC 95%
SG (HR)	0,774 (0,629; 0,953)	0,533 (0,392; 0,725)	1,007 (0,757; 1,338)
SLE (Indução RC) (HR)	0,728 (0,613; 0,866)	0,660 (0,506; 0,861)	0,825 (0,656; 1,037)
Indução RC (OR)	0,743* (0,550; 1,005)	0,675* (0,425; 1,072)	0,824* (0,552; 1,230)
SLP (Indução RC) (HR)	0,663 (0,516; 0,853)	0,594 (0,408; 0,865)	0,778 (0,554; 1,093)
ICR (Indução RC) (HR)	0,676 (0,515; 0,888)	0,662 (0,436; 1,006)	0,742 (0,516; 1,069)

*Odds ratio calculado como (Ausência de remissão completa em tratamento/Remissão completa em tratamento) / (Ausência de remissão completa em placebo/Remissão completa em placebo)
HR= Hazard ratio; OR=odds ratio

A eficácia e segurança em doentes com >60-70 anos de idade foram avaliados como parte de um estudo de fase II, de grupo único, de iniciativa do investigador de midostaurina em associação com indução intensiva, consolidação incluindo TCE alogénico e manutenção em monoterapia em doentes com LMA com mutação FLT3-ITD. Com base na análise final, a taxa de SLE a 2 anos (parâmetro de avaliação primário) foi 34% (IC 95%: 27; 44) e a SG mediana foi 22,7 meses em doentes com mais de 60 anos de idade (128 de 440 doentes).

MSA, MS-NHA e LM

A eficácia de midostaurina em doentes com MSA, MS-NHA e LM, coletivamente referidos como mastocitose sistémica (MS) avançada, foi avaliada em dois estudos multicêntricos, abertos de grupo único (142 doentes no total).

O estudo principal foi um estudo de fase II, multicêntrico, de grupo único em 116 doentes com MS

avançada (Estudo CPKC412D2201). Midostaurina foi administrada por via oral a 100 mg duas vezes por dia até à progressão da doença ou toxicidade intolerável. Dos 116 doentes incluídos, 89 foram considerados elegíveis para avaliação de resposta e constituíram a população da eficácia primária. Destes, 73 doentes tinham ASM (57 com NHA) e 16 doentes tinham LM (6 com NHA). A mediana de idade da população de eficácia primária foi 64 anos com aproximadamente metade dos doentes ≥ 65 anos. Aproximadamente um terço (36%) recebeu terapêutica antineoplásica para MSA, MS-NHA e LM. No início, na população de eficácia primária, 65% dos doentes tinham >1 achado C mensurável (trombocitopenia, hipoalbuminemia, anemia, bilirrubina total elevada, anemia dependente de transfusão, perda de peso, neutropenia, ALT elevada ou AST elevada). A mutação KIT D816V foi detetada em 82% dos doentes.

O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de resposta global (TRG). As taxas de resposta foram avaliadas com base nos critérios de resposta Valent e Cheson modificados e as respostas foram atestadas por um comité de direção do estudo. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram duração da resposta, tempo até à resposta e sobrevivência global. As respostas a midostaurina estão incluídas na Tabela 7. Foi observada atividade independentemente do número de terapêuticas anteriores e da presença ou ausência de uma NHA. Observou-se confirmação de resposta tanto em doentes com mutação positiva KIT D816V (ORR=63%) como em doentes com KIT D816V *wild type* ou desconhecido (ORR=43,8%). Contudo, a mediana de sobrevivência em doentes positivos para KIT D816V foi mais longa, isto é de 33,9 meses (IC 95%: 20,7; 42) do que para doentes com KIT D816V *wild type* ou desconhecido, isto é de 10 meses (IC 95%: 6,9; 17,4). Quarenta e seis por cento dos doentes tiveram uma diminuição na infiltração de medula óssea que excedeu 50% e 58% tiveram uma diminuição nos níveis de triptase sérica que excedeu 50%. O volume do baço reduziu $\geq 10\%$ em 68,9% dos doentes com pelo menos 1 avaliação após o início (26,7% dos doentes tiveram uma redução de $\geq 35\%$, correspondente com uma redução de 50% por palpação).

A mediana de tempo até resposta foi de 0,3 meses (intervalo: 0,1 a 3,7 meses). A mediana de duração de acompanhamento foi de 43 meses.

Tabela 7 Eficácia de midostaurina em MSA, MS-NHA e LM: população de eficácia primária

	Todos N=89	MSA N=16	MS-NHA N=57	LM N=16
Parâmetro de avaliação primário				
Resposta global, n (%) (IC 95%)	53 (59,6) (48,6; 69,8)	12 (75,0) (47,6; 92,7)	33 (57,9) (44,1; 70,9)	8 (50,0) (24,7; 75,3)
Resposta <i>major</i> , n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Resposta parcial, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Doença estável, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Doença em progressão, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Parâmetros de avaliação secundários				
Mediana de duração de resposta, meses (IC 95%)	18,6 (9,9; 34,7)	36,8 (5,5; NE)	10,7 (7,4; 22,8)	NA (3,6; NE)
Mediana de sobrevivência 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)
Estimativa de Kaplan-Meier aos 5 anos (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: Não Estimada, NA: Não Alcançada

Os doentes que receberam terapêutica antineoplásica que não era do estudo foram considerados como tendo progredido no momento da nova terapêutica.

Apesar de o estudo ter sido desenhado para avaliação através dos critérios de Valent e Cheson modificados, como uma análise exploratória *post-hoc*, a eficácia foi também avaliada pelos critérios de consenso do 2013 *International Working Group - Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment - European Competence Network on Mastocytosis (IWG-MRT-ECNM)*. A resposta a Rydapt foi determinada utilizando um algoritmo computacional aplicado sem nenhuma adjudicação. Dos 116 doentes, 113 tinham um achado-C conforme definido pelo critério de resposta por IWG (excluindo ascite como um achado-C). Todas as respostas foram consideradas e requeram uma confirmação de 12 semanas (ver Tabela 8).

Tabela 8 Eficácia de midostaurina na MSA, MS-NHA e LM pelo critério de consenso IWG-MRT-ECNM utilizando uma abordagem algorítmica

	Todos os doentes avaliados	MSA	MS-NHA	LM	Subtipo desconhecido
	N=113	N=15	N=72	N=21	N=5
Taxa de resposta 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)
Melhor resposta global, n (%)					
Remissão completa	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Remissão parcial	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Melhoria clínica	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Duração da resposta*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (2,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediana (IC 95%)	NE (27,0; NE)	36,8 (10,3; 36,8)	NE (17,3; NE)	NE (4,1; NE)	NE
Sobrevivência global					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0,0)
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

*Período de confirmação para respostas: 12 semanas

A análise exclui a ascite como achado-C.

Doentes que receberam terapêutica anti neoplásica que não era do estudo foram considerados como tendo progredido no momento da nova terapêutica.

O estudo de suporte foi um estudo aberto de fase II, de grupo único, multicêntrico com 26 doentes com MSA, MS-NHA e LM (CPKC412A2213). Midostaurina foi administrada oralmente a 100 mg duas vezes por dia em ciclos de 28 dias. A ausência de resposta *major* (RM) ou resposta parcial (RP) no final do segundo ciclo necessitou de interrupção do tratamento. Vinte (76,9%) doentes tiveram MSA (17 [85%] com NHA) e 6 doentes (23,1%) tiveram LM (2 [33,3%] com NHA). A mediana de idade foi 64,5 anos com metade dos doentes ≥ 65 anos). No início, 88,5% tinham >1 achado C e 69,2% tinham recebido pelo menos um regime antineoplásico anteriormente.

O parâmetro de avaliação primário foi TRG avaliado pelos critérios Valent durante os primeiros dois ciclos de tratamento. Dezanove doentes (73,1%; IC 95%=[52,2; 88,4]) atingiram uma resposta durante os primeiros dois ciclos de tratamento (13 RM; 6 RP). A mediana de duração de acompanhamento foi de 73 meses e a mediana de duração de resposta não foi atingida. A mediana de sobrevivência global foi 40,0 meses (os doentes foram apenas seguidos em relação à sobrevivência durante um ano após a suspensão do tratamento).

População pediátrica

Num estudo de fase II, a midostaurina foi estudada em combinação com quimioterapia em doentes pediátricos recém diagnosticados com LMA com mutação FLT3. Entre os três doentes com LMA com mutação FLT3 incluídos no estudo, dois doentes (10 e 14 anos de idade) registaram toxicidades limitantes da dose (TLD) após o segundo ciclo de indução com midostaurina (a 30 mg/m² duas vezes por dia) em combinação com quimioterapia (contendo citarabina 2 g/m²/dia, dia 1-5; fludarabina 30 mg/m²/dia, dia 1-5 e idarubicina 12 mg/m²/dia, dia 2, 4 e 6). Ambos os doentes apresentaram recuperações hematológicas marcadamente retardadas (ou seja trombocitopenia de grau 4 prolongada durante 44 dias no primeiro doente e 51 dias no segundo doente e neutropenia de grau 4 durante 46 dias no segundo doente). No primeiro ciclo de indução os doentes receberam midostaurina em combinação com citarabina, etoposido e idarubicina.

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rydapt em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da mastocitose maligna e leucemia de mastócitos (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Rydapt em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da leucemia mieloide aguda (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Midostaurina é um composto com boa absorção e fraca solubilidade. Dois dos seus metabolitos demonstraram atividades farmacológicas (CGP52421 e CGP62221). Após doses múltiplas, a farmacocinética de midostaurina e CGP62221 foram dependentes do tempo, com um aumento inicial observado na primeira semana seguido de um declínio de concentrações até atingir o estado de equilíbrio no dia 28. As concentrações de CGP52421 não parecem declinar tão significativamente como as de midostaurina e CGP62221.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta de midostaurina após administração oral não é conhecida.

No ser humano, a absorção de midostaurina foi rápida após administração oral, com T_{max} de radioatividade total observada 1-3 horas após administração. A análise farmacocinética da população indicou que a absorção em doentes foi menor do que a proporcional à dose em doses >50 mg duas vezes por dia.

Em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única de 50 mg de midostaurina com alimentos, a AUC de midostaurina foi aumentada para 20 800 ng*h/ml e a C_{max} foi reduzida para 963 ng/ml (ver secção 4.5). Da mesma forma, para CGP52421 e CGP62221 a AUC aumentou para 19 000 e 29 200 ng*h/ml e a C_{max} diminuiu para 172 e 455 ng/ml, respetivamente. O tempo até ao pico de concentração também foi atrasado na presença de uma refeição com elevado teor de gordura. A T_{max} foi atrasada para todas as entidades, a T_{max} mediana de midostaurina foi 3 h, e a T_{max} de CGP52421 e CGP62221 foi atrasada para 6 e 7 horas respetivamente).

Em estudos clínicos, a eficácia e segurança de Rydapt foram investigadas após administração de uma refeição ligeira. Após administração oral de uma dose única de 100 mg de midostaurina com alimentos em doentes com MSA, MS-NHA e LM, as AUC_{inf}, C_{max} e T_{max} foram 49 600 ng*h/ml, 2940 ng/ml e 3 h, respetivamente, para midostaurina. Para CGP52421, as AUC_{0-12h} e C_{max} foram 2770 ng*h/ml e 299 ng/ml, respetivamente. As AUC_{0-12h} e C_{max} para CGP62221 foram 8700 ng*h/ml e 931 ng/ml, respetivamente. Após múltiplas doses orais bi-diárias de 100 mg de midostaurina a C_{min,ss} plasmática de midostaurina em doentes com LMA, e MSA, MS-NHA, LM foram 919 e 1060 ng/ml, respetivamente. A CGP62221 C_{min,ss} nas populações com LMA e MSA, MS-NHA, LM foram 1610 ng/ml e 2020 ng/ml, respetivamente. A CGP52421, C_{min,ss} nas populações com LMA e a MSA, MS-NHA, LM foram 8630 ng/ml e 2860 ng/ml, respetivamente.

Distribuição

Midostaurina tem uma distribuição nos tecidos de média geométrica de 95,2 l (Vz/F). A midostaurina e os seus metabolitos são distribuídos principalmente no plasma, mais do que nos glóbulos vermelhos. Os dados *in vitro* mostraram que a midostaurina liga-se mais de 98% às proteínas plasmáticas, tais como albumina, à glicoproteína α 1 ácida (AGP) e lipoproteína.

Biotransformação

Midostaurina é metabolizada pela CYP3A4 principalmente pelas vias oxidativas. Os principais componentes plasmáticos incluíram midostaurina e dois principais metabolitos ativos, CGP62221 (via O-desmetilação) e CGP52421 (via hidroxilação), representando $27,7 \pm 2,7\%$ e $38,0 \pm 6,6\%$, respetivamente, da exposição plasmática total às 96 horas após dose única de 50 mg de midostaurina.

Eliminação

As semividas terminais medianas de midostaurina, CGP62221 e CGP52421 no plasma são aproximadamente 20,9, 32,3 e 471 horas. A depuração plasmática média aparente (CL/F) foi 2,4-3,1 l/h em indivíduos saudáveis. Em doentes com LMA e MSA, MS-NHA e LM, as estimativas farmacocinéticas da população para depuração da midostaurina no estado de equilíbrio foram de 5,9 l/h e 4,4 l/h, respetivamente. Os resultados do estudo *The Human Mass Balance* indicaram que a excreção fecal é a via principal de excreção (78% da dose), e principalmente como metabolitos (73% da dose), enquanto a midostaurina inalterada representa 3% da dose. Apenas 4% da dose é recuperada na urina.

Linearidade/não linearidade

Em geral, a midostaurina e os seus metabolitos revelaram não desviar de forma importante da proporcionalidade de dose após dose única no intervalo de 25 mg a 100 mg. Contudo, existiu um aumento menor do que a proporcionalidade de dose na exposição após administrações múltiplas no intervalo de dose de 50 mg a 225 mg por dia.

Após administrações múltiplas orais, midostaurina revelou uma farmacocinética dependente do tempo com um aumento inicial nas concentrações plasmáticas durante a primeira semana (pico C_{min}) seguida de um declínio com o tempo até um estado de equilíbrio após aproximadamente 28 dias (decréscimo de 2,5 vezes). Embora o mecanismo exato de declínio de concentração de midostaurina não seja claro, é provável que este seja devido a auto indução da midostaurina e dos seus dois metabolitos ativos CGP52421 e CGP62221 sobre a CYP3A4. A farmacocinética do metabolito CGP62221 mostrou uma tendência semelhante. No entanto, as concentrações de CGP52421 aumentaram até 2,5 vezes na MSA, MS-NHA e LM e até 9 vezes na LMA, comparativamente com midostaurina após um mês de tratamento.

Avaliação *in vitro* do potencial de interação medicamentosa

Com base nos dados *in vitro*, a midostaurina e os seus metabolitos ativos, CGP52421 e CGP62221, são considerados inibidores da CYP1A2 e CYP2E1 e indutores da CYP2B6 (indução mediada por CAR) e CYP1A2 (indução mediada por AhR).

Experiências *in vitro* demonstraram que a midostaurina, CGP52421 e CPG62221 podem potencialmente inibir BCRP e BSEP. Simulações usando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) previram que é improvável que a midostaurina, administrada na dose de 50 mg ou 100 mg duas vezes por dia, em estado de equilíbrio cause inibição clinicamente relevante de OATP1B.

Populações especiais

Doentes idosos

Com base nas análises farmacocinéticas da população não foi identificado impacto significativo da idade sobre a farmacocinética da midostaurina e dos seus dois metabolitos ativos em doentes entre os 65 e 85 anos de idade. Nos doentes adultos com MSA, MS-NHA e LM ou LMA, não é necessário ajuste de dose com base na idade.

Doentes pediátricos

A utilização de Rydapt não é recomendada em crianças e adolescentes (ver secção 4.2). A farmacocinética de midostaurina em doentes pediátricos foi investigada num estudo de fase I em monoterapia de escalonamento da dose com 22 doentes (12 com idades de 0-2 anos e 10 com idades de 10-17 anos) com LMA ou LLA com rearranjo do gene MLL utilizando uma abordagem de farmacocinética da população. A farmacocinética de midostaurina foi menor do que a proporcional das doses de 30 mg/m² e 60 mg/m² após doses únicas e doses múltiplas. Devido aos dados limitados de farmacocinética em doentes pediátricos, não pode ser feita qualquer comparação com a farmacocinética de midostaurina em adultos.

Género

Com base nas análises do efeito do género na eliminação de midostaurina e dos seus metabolitos ativos no modelo farmacocinético da população, não houve achados estatisticamente significativos e as alterações na exposição previstas (<20%) não foram consideradas clinicamente relevantes. Não é necessário ajuste de dose de midostaurina com base na idade.

Raça/etnia

Não existem diferenças no perfil farmacocinético entre indivíduos Caucasianos e Negros. Com base num estudo de fase I em voluntários Japoneses saudáveis, os perfis farmacocinéticos de midostaurina e dos seus metabolitos (CGP62221 e CGP52421) são semelhantes quando comparados com os observados noutros estudos farmacocinéticos realizados com Caucasianos e Negros. Não é necessário ajuste de dose de midostaurina com base na etnia.

Compromisso hepático

Um estudo dedicado sobre compromisso hepático avaliou a exposição sistémica de midostaurina após administração de 50 mg duas vezes por dia durante 6 dias e uma dose única de 50 mg no dia 7 em indivíduos com compromisso hepático ligeiro ou moderado inicial (Child-Pugh Classe A ou B, respetivamente) e após administração de uma dose única de 50 mg em indivíduos com compromisso hepático grave (Child-Pugh Classe C) em comparação com indivíduos de controlo com função hepática normal. A concentração máxima de midostaurina foi atingida em 2 a 3 horas após administração de uma dose única ou doses repetidas em todos os grupos. No dia 1, a AUC₀₋₁₂ e C_{max} foram 8130 ng*h/ml e 1206 ng/ml, respetivamente, em indivíduos saudáveis. A AUC₀₋₁₂ foi reduzida em 39% e 36% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, respetivamente. No dia 7, a AUC_{trough} (exposição sob a curva de C_{trough} do dia 1 ao dia 7) foi 5410 ng*h/ml em indivíduos saudáveis e foi reduzida em 35% e 20% em indivíduos com compromisso hepático ligeiro a moderado, respetivamente. A AUC_{tau} foi reduzida em 28% e 20% no dia 7, respetivamente.

Os indivíduos com compromisso hepático grave tiveram uma média geométrica mais baixa de C_{max} e AUC_{inf} de midostaurina comparativamente com o grupo de controlo (C_{max}: 1360 ng/ml, AUC_{inf}: 30 100 ng.h/ml). A C_{max} e AUC_{inf} de midostaurina diminuíram em média em 78% e 59% respetivamente em indivíduos com compromisso hepático grave.

Finalmente, os dados de doentes de longo prazo foram analisados utilizando uma abordagem de farmacocinética de população. Não pôde ser identificado qualquer impacto do compromisso hepático em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado nas populações de MSA, MS-NHA, LM e LMA.

Em geral, não houve aumento na exposição (AUC) plasmática da midostaurina e dos seus metabolitos (CGP62221 e CGP52421) em indivíduos com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave comparativamente com indivíduos com função hepática normal. Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado inicial. A exposição a midostaurina e ao seu metabolito ativo CGP62221 é substancialmente menor em doentes com compromisso hepático grave do que aquela em doentes com função hepática normal (ver secção 4.2). Contudo, os dados de eficácia em doentes com compromisso hepático grave são insuficientes para sugerir a necessidade de um ajuste de dose.

Compromisso renal

A eliminação renal é uma via de eliminação menor para a midostaurina. Não foi realizado nenhum estudo dedicado sobre compromisso renal para midostaurina. Foram realizadas análises farmacocinéticas de população utilizando dados dos estudos clínicos em doentes com LMA (n=180) e MSA, MS-NHA e LM_(n=141). Dos 321 doentes incluídos, 177 doentes apresentavam compromisso pré-existente ligeiro (n=113), moderado (n=60) ou grave (n=4) (15 ml/min \leq eliminação de creatinina [CrCL] <90 ml/min). 144 doentes apresentavam, no início, função renal normal (CrCL >90 ml/min). Com base nas análises farmacocinéticas da população, a eliminação de midostaurina não foi significativamente impactada pelo compromisso renal e portanto não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Devido à toxicidade por limite de dose, os níveis de exposição terapêutica clínica não puderam ser atingidos em animais. Todas as observações descritas abaixo em animais ocorreram com uma exposição a midostaurina significativamente inferior aos níveis terapêuticos.

Farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida/única

Os estudos de farmacologia de segurança indicam que é improvável que a midostaurina interfira com as funções vitais do sistema nervoso central. *In vitro*, a midostaurina não inibiu a atividade do canal hERG até ao limite de solubilidade de 12 μ M. Os dois principais metabolitos humanos GGP52421 e CGP62221 (também testados até ao limite da solubilidade) inibiram a corrente hERG com margens de segurança moderadas. No estudo de administração repetida em cães, observou-se diminuição da frequência cardíaca, um prolongamento do intervalo P-Q e esporadicamente ocorrência de bloqueios auriculo-ventriculares em alguns animais.

Nos estudos de dose repetida, os órgãos alvo de toxicidade identificados foram o trato gastrointestinal (emese em cães e macacos, diarreia e alteração na mucosa), testículos (diminuição da espermatogénese), medula óssea (hipocelularidade) e órgãos linfoides (depleção/atrofia). O efeito sobre a medula óssea e os órgãos linfoides foi acompanhado por alterações hematológicas de diminuição dos glóbulos brancos, linfócitos e parâmetros eritrocitários. Observou-se um aumento nas enzimas hepáticas (ALT e AST) consistentemente em ratos e em cães e macacos nos estudos de longa duração com ≥ 3 meses de duração sem correlação histopatológica.

Toxicidade reprodutiva

Num estudo de fertilidade em ratos, a midostaurina esteve associada a redução de fertilidade, degeneração e atrofia testicular, redução da motilidade do esperma, oligo e aspermia, aumento de reabsorções, diminuição da taxa de gravidez, do número de implantes e de embriões vivos.

Nos estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos e ratinhos observou-se aumento no número de reabsorções tardias, redução no peso fetal e redução na ossificação esquelética.

Num estudo de desenvolvimento pré e pós natal, observou-se distocia materna e redução do tamanho da ninhada, pesos corporais das crias mais baixos, abertura completa dos olhos precoce e reflexo auricular ontogénico atrasado.

Estudos em animais jovens

Num estudo de toxicidade em animais jovens, foi administrada midostaurina a 2, 5 e 15 mg/kg/dia desde o dia 7 até ao dia 70 depois do parto. Observou-se redução do peso corporal, hemorragia e infiltração celular mista nos pulmões e eritrocitose/eritrofagocitose nos linfonodos mesentéricos. Não houve efeitos no desenvolvimento físico, na função sensorial ou comportamental. O índice de acasalamento, índice de fertilidade e taxas de concepção foram reduzidas a 0, 5 e 15 mg/kg/dia, mas não a 2 mg/kg/dia.

Genotoxicidade

Os estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* cobrindo os parâmetros de genotoxicidade relevantes mostraram não existir evidência de atividade mutagénica ou clastogénica. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de ARA revelaram que midostaurina tem o potencial de ser persistente, bioacumulativa e tóxica para o ambiente.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Hidroxiestearato de macroglicérol
Macrogol
Etanol anidro
Óleo de milho mono-di-triglicéridos
Racemato total de alfa-tocoferol

Invólucro da cápsula

Gelatina
Glicerol
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro amarelo(E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)
Água purificada

Tinta de impressão

Carmin (E120)
Hipromelose
Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PA/alu/PVC-alu. Um blister contém 4 cápsulas moles.

Embalagens contendo 56 (2 embalagens de 28) ou 112 (4 embalagens de 28) cápsulas moles.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1218/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 2017

Data da última renovação: 30 de maio de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2)

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rydapt 25 mg cápsulas moles
midostaurina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém 25 mg de midostaurina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém hidroxiestearato de macroglicérol e etanol anidro. Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula mole

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

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rydapt 25 mg cápsulas moles
midostaurina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém 25 mg de midostaurina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém hidroxiestearato de macroglicérol e etanol anidro. Consultar o folheto para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula mole

28 cápsulas. Não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Rydapt 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rydapt 25 mg cápsulas
midostaurina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Rydapt 25 mg cápsulas moles midostaurina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Rydapt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Rydapt
3. Como tomar Rydapt
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Rydapt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Rydapt e para que é utilizado

O que é Rydapt

Rydapt contém a substância ativa midostaurina. Pertence a uma classe de medicamentos denominada inibidores da proteína quinase.

Para que é utilizado Rydapt

Rydapt é usado para tratar a leucemia mieloide aguda (LMA) em adultos que tenham uma deficiência num gene chamado FLT3. A leucemia mieloide aguda é uma forma de cancro de certos glóbulos brancos (chamados células “mieloides”) em que o organismo produz em excesso um tipo anómalo destas células.

Rydapt é também utilizado em adultos para tratar mastocitose sistémica agressiva (MSA), mastocitose sistémica com neoplasia hematológica associada (MS-NHA) ou leucemia de mastócitos (LM). Estas são doenças em que o organismo produz demasiados mastócitos, um tipo de glóbulo branco. Os sintomas surgem quando demasiados mastócitos entram nos órgãos como o fígado, a medula óssea ou o baço e libertam substâncias tais como a histamina para o sangue.

Como funciona Rydapt

A midostaurina bloqueia a ação de algumas enzimas (quinases) nas células anormais e interrompe a sua divisão e crescimento.

No início do tratamento da LMA Rydapt é sempre utilizado em associação com quimioterapias (medicamentos para tratamento do cancro).

Se tiver quaisquer questões sobre como Rydapt funciona ou o motivo porque este medicamento lhe foi receitado fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

2. O que precisa de saber antes de tomar Rydapt

Siga cuidadosamente as instruções do seu médico. Estas podem ser diferentes da informação geral contida neste folheto.

Não tome Rydapt

- se tem alergia à midostaurina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico, aconselhe-se com o seu médico.
- Se já estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:
 - medicamentos usados para tratar a tuberculose, tal como rifampicina;
 - medicamentos para tratar a epilepsia, tais como carbamazepina ou fenitoína;
 - enzalutamida, um medicamento usado para tratar o cancro da próstata;
 - hipericão (também conhecido por *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas medicinais usado para tratar a depressão.

Estes medicamentos têm de ser evitados durante o tratamento com Rydapt. Fale com o seu médico se lhe disserem que deve começar a tomar um deles durante o tratamento com Rydapt.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Rydapt:

- se tiver alguma infeção.
- se tiver um problema cardíaco.
- se tiver problemas nos pulmões ou problemas respiratórios.
- se tiver problemas nos rins.

Fale imediatamente com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver algum destes sintomas durante o tratamento com Rydapt:

- se tiver febre, dor de garganta ou feridas na boca, porque podem significar que o número de glóbulos brancos está baixo.
- se tiver novos sintomas ou agravamento de sintomas tais como febre, tosse com ou sem muco, dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar, porque podem ser sinais de problemas pulmonares.
- Se tiver ou sentir dor no peito ou desconforto, sensação de cabeça oca, desmaio, tonturas, lábios, mãos ou pés azulados, falta de ar, ou inchaço dos membros inferiores (edema) ou pele, porque estes podem ser sinais de problemas do coração.

O seu médico pode ter de ajustar, interromper ou suspender completamente o seu tratamento com Rydapt.

Monitorização durante o tratamento com Rydapt

O seu médico irá realizar análises sanguíneas regulares durante o tratamento com Rydapt de modo a monitorizar as células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) e eletrólitos (p. ex. cálcio, potássio, magnésio) no seu organismo. A sua função cardíaca e pulmonar também serão monitorizadas regularmente.

Crianças e adolescentes

Rydapt não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade que estejam também a receber outra quimioterapia, dado que pode causar uma redução grave de certos tipos de células do sangue.

Outros medicamentos e Rydapt

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Rydapt pode afetar o modo como alguns medicamentos atuam. Outros medicamentos podem também afetar o modo de ação de Rydapt.

Os seguintes medicamentos devem ser evitados durante o tratamento com Rydapt:

- medicamentos usados para tratar a tuberculose, tais como rifampicina;
- medicamentos usados para tratar a epilepsia, tais como carbamazepina ou fenitoína;
- enzalutamida, um medicamento usado para tratar o cancro da próstata;
- hipericão (também conhecido como *Hypericum perforatum*), um medicamento à base de plantas para tratar a depressão.

Informe o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- alguns medicamentos usados para tratar infeções, tais como cetoconazol ou claritromicina;
- alguns medicamentos usados para tratar o VIH, tais como ritonavir ou efavirenz;
- alguns medicamentos usados para tratar a depressão, tais como nefazadona ou bupropiom;
- alguns medicamentos para controlar os níveis de gordura no sangue, tal como atorvastatina ou rosuvastatina;
- tizanidina, um medicamento usado para relaxar os músculos;
- clorzoxazona, um medicamento usado para tratar o desconforto causado por espasmos musculares.

Se estiver a tomar algum destes medicamentos, o seu médico pode prescrever um outro medicamento durante o seu tratamento com Rydapt.

Deve também informar o seu médico se já estiver a tomar Rydapt e se lhe prescreverem um outro medicamento que não estava a tomar anteriormente durante o tratamento com Rydapt.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se não tiver a certeza se o seu medicamento é um dos medicamentos acima mencionados.

Gravidez e amamentação

Rydapt pode prejudicar o seu feto e não é recomendado durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Rydapt pode prejudicar o seu bebé. Não deve amamentar durante o tratamento com Rydapt e pelo menos 4 meses após o final do tratamento.

Contraceção em mulheres

Se ficar grávida enquanto estiver a tomar Rydapt, este pode prejudicar o seu feto. O seu médico irá pedir-lhe que faça um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Rydapt para garantir que não está grávida. Deve utilizar um método contraceptivo eficaz enquanto estiver a tomar Rydapt e durante pelo menos 4 meses após ter deixado de o tomar. O seu médico irá avaliar consigo o método contraceptivo mais adequado para usar.

Se ficar grávida ou se pensa que está grávida, fale com o seu médico imediatamente.

Fertilidade

Rydapt pode reduzir a fertilidade em homens e mulheres. Deve falar sobre este assunto com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tome especial cuidado a conduzir ou utilizar máquinas dado que pode sentir tonturas e vertigens enquanto estiver a tomar Rydapt.

Rydapt contém etanol anidro (álcool)

Este medicamento contém 666 mg de álcool (etanol) em cada dose de 200 mg (dose máxima diária) que é equivalente a 14 vol % de etanol anidro. A quantidade numa dose de 200 mg deste medicamento é equivalente a 17 ml de cerveja ou 7 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis. O álcool pode ser-lhe prejudicial se tiver problemas relacionados com o álcool como epilepsia ou problemas no fígado ou se estiver grávida ou a amamentar.

Rydapt contém hidroxiestearato de macroglicerol (óleo de rícino)

Rydapt contém hidroxiestearato de macroglicerol, que pode provocar desconforto no estômago e diarreia.

3. Como tomar Rydapt

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Não exceda a dose prescrita pelo seu médico.

Que quantidade tomar de Rydapt

O seu médico irá dizer-lhe exatamente quantas cápsulas deve tomar.

- *Doentes com LMA*
A dose diária recomendada é de 50 mg (2 cápsulas) duas vezes por dia.
- *Doentes com MSA, MS-NHA ou LM*
A dose diária recomendada é de 100 mg (4 cápsulas) duas vezes por dia.

Dependendo da sua resposta ao tratamento com Rydapt, o seu médico pode reduzir a dose ou interromper temporariamente o tratamento.

Como tomar este medicamento

- Tomar Rydapt sempre à mesma hora do dia irá ajudá-lo a lembrar-se de tomar o medicamento.
- Tome Rydapt duas vezes por dia com cerca de 12 horas de intervalo (por exemplo, com o pequeno almoço e com a refeição da noite).
- Tome Rydapt com alimentos.
- Engula as cápsulas inteiras com um copo de água. Não as abra, esmague ou mastigue para garantir a dose certa e evitar o sabor desagradável do conteúdo da cápsula.
- Em doentes com LMA, Rydapt é tomado juntamente com medicamentos de quimioterapia. É muito importante que siga as recomendações do seu médico.
- Se vomitar após a ingestão das cápsulas, não tome mais cápsulas até à próxima dose prevista.

Durante quanto tempo tomar Rydapt

- Continue a tomar Rydapt durante o tempo que o seu médico lhe indicar. O seu médico irá monitorizar regularmente o seu estado de saúde para verificar se o tratamento está a ter o efeito desejado.
- Se estiver a ser tratado para LMA, após parar de tomar Rydapt com medicamentos de quimioterapia, irá tomar Rydapt isoladamente até 12 meses.
- Se estiver a ser tratado para MSA, MS-NHA ou LM irá tomar Rydapt como tratamento de longa duração, possivelmente durante meses ou anos.

Se tiver questões sobre durante quanto tempo deve tomar Rydapt, fale com o seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais Rydapt do que deveria

Se tomar mais cápsulas do que deveria ou se outra pessoa acidentalmente tomar as suas cápsulas, contacte um médico ou vá ao hospital imediatamente, levado a embalagem consigo porque pode ser necessário tratamento médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Rydapt

Se se esquecer de tomar Rydapt, não tome a dose que se esqueceu de tomar e tome a dose seguinte à hora prevista. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Em vez disso, espere até à hora de tomar a dose seguinte.

Se parar de tomar Rydapt

Interromper o seu tratamento com Rydapt pode piorar a sua doença. Não pare de tomar o medicamento a não ser que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pare de tomar Rydapt e fale imediatamente com o seu médico se sentir qualquer dos seguintes sinais dado que podem ser sinais de uma reação alérgica:

- dificuldade em respirar ou engolir
- tonturas
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- comichão grave na pele, com erupção com vermelhidão ou bolhas

Alguns efeitos indesejáveis em doentes com LMA podem ser graves.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se sentir algum dos seguintes:

- fraqueza, hemorragia espontânea ou nódoas negras, infeções frequentes com sinais tais como febre, arrepios, dor de garganta ou feridas na boca (sinais de um nível baixo de células sanguíneas).
- febre, tosse com ou sem secreções (muco), dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar (sinais de doença pulmonar intersticial ou pneumonite não infecciosas).
- falta de ar grave, respiração difícil anormalmente acelerada, tonturas, sensação de cabeça oca, confusão e cansaço extremo (sinais de síndrome de insuficiência respiratória aguda).
- infeções, febre, tensão arterial baixa, diminuição da urina, pulsação acelerada, respiração acelerada (sinais de *sepsis* ou *sepsis* neutropénica).

Outros efeitos indesejáveis possíveis em doentes com LMA

Outros efeitos indesejáveis encontram-se incluídos abaixo. Se algum dos efeitos indesejáveis se tornar grave, fale com o seu médico ou farmacêutico.

A maioria dos efeitos indesejáveis são ligeiros a moderados e irão geralmente desaparecer após algumas semanas de tratamento.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- infeção no local do cateter
- pequenas manchas vermelhas ou roxas debaixo da pele (petéquias)
- dificuldade em adormecer (insónia)
- cefaleia (dor de cabeça)
- falta de ar, dificuldade em respirar (dispneia)
- resultados do eletrocardiograma alterados que podem indicar ao seu médico que tem uma alteração da atividade elétrica do seu coração, conhecida como prolongamento QT
- tonturas, sensação de cabeça oca (tensão arterial baixa)
- hemorragias nasais
- dor de garganta (dor laríngea)
- aftas (estomatite)
- náuseas, vómitos
- dor abdominal superior
- hemorroidas
- suor excessivo
- erupção na pele com descamação (dermatite exfoliativa)
- dor nas costas

- dor nas articulações (artralgia)
- febre
- sede, grande volume de urina, urina escura, pele vermelha e seca (sinais de níveis elevados de açúcar no sangue, conhecido como hiperglicemia)
- fraqueza muscular, sonolência, confusão, convulsões, alterações da consciência (sinais de níveis elevados de sódio no sangue, conhecido como hipernatremia)
- fraqueza muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (sinais de níveis baixos de potássio no sangue, conhecido como hipocaliemia)
- nódos negros e sangramento (problemas na coagulação)
- resultados anormais nas análises sanguíneas que podem dar indicações ao seu médico sobre como estão a funcionar determinadas partes do seu organismo: níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST) (indicativos da função do fígado)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção do trato respiratório superior
- náuseas, vômitos, prisão de ventre, dor de estômago, micção frequente, sede, fraqueza muscular e espasmos (sinais de níveis elevados de cálcio no sangue, conhecido como hipercalcemia)
- desmaio
- tremores involuntários do corpo
- cefaleia (dor de cabeça), tonturas (tensão arterial elevada)
- batimento cardíaco acelerado (taquicardia sinusal)
- líquido à volta do coração que, se grave, pode diminuir a capacidade do coração bombear sangue (derrame pericárdico)
- líquido nos pulmões/cavidade torácica que, se for grave, pode causar falta de ar (derrame pleural)
- dor de garganta e corrimento nasal
- inchaço das pálpebras
- desconforto no ânus e no reto
- dor abdominal, náuseas, vômitos, prisão de ventre (desconforto abdominal)
- pele seca
- dor ocular, visão turva, intolerância à luz (queratite)
- dor no pescoço
- dor óssea
- dor nas extremidades
- aumento de peso
- coágulos sanguíneos no cateter
- resultados anormais nas análises sanguíneas que podem dar indicações ao seu médico sobre como estão a funcionar determinadas partes do seu organismo: níveis elevados de ácido úrico.

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Manchas ou lesões na pele, empoladas, vermelhas a roxo-avermelhado escuro, dolorosas, que surgem principalmente nos braços, pernas, face ou pescoço, acompanhadas de febre (sinais de dermatose neutrofílica febril aguda)

Alguns efeitos indesejáveis em doentes com MSA, MS-NHA e LM podem ser graves.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se sentir algum dos seguintes:

- fraqueza, hemorragia espontânea ou nódos negros, infecções frequentes com sinais tais como febre, arrepios, dor de garganta ou feridas na boca (sinais de um nível baixo de células sanguíneas).
- febre, tosse, dificuldade em respirar ou respiração dolorosa, pieira, dor no peito ao respirar (sinais de pneumonia).
- febre, tosse com ou sem secreções (muco), dor no peito, dificuldade em respirar ou falta de ar (sinais de doença pulmonar intersticial ou pneumonite não infecciosas).
- infecções, febre, tonturas, sensação de cabeça oca, diminuição da urina, pulsação acelerada, respiração acelerada (sinais de *sepsis* ou *sepsis* neutropénica).
- vômitos com sangue, fezes negras ou ensanguentadas (sinais de hemorragia gastrointestinal).

Outros efeitos indesejáveis possíveis em doentes com MSA, MS-NHA e LM

Outros efeitos indesejáveis encontram-se incluídos abaixo. Se algum dos efeitos indesejáveis se tornar grave, fale com o seu médico ou farmacêutico.

A maioria dos efeitos indesejáveis são ligeiros a moderados e irão geralmente desaparecer após algumas semanas de tratamento.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- infeção do trato urinário
- infeção do trato respiratório superior
- cefaleia (dor de cabeça)
- tonturas
- falta de ar, dificuldade em respirar (dispneia)
- tosse
- líquido nos pulmões/cavidade torácica que, se for grave, pode causar falta de ar (derrame pleural)
- resultados do eletrocardiograma alterados que podem indicar ao seu médico que tem uma alteração da atividade elétrica do seu coração, conhecida como prolongamento QT
- hemorragias nasais
- náuseas, vômitos
- diarreia
- prisão de ventre
- inchaço dos membros (perna, tornozelos)
- sensação de grande cansaço (fadiga)
- febre
- sede, grande volume de urina, urina escura, pele vermelha e seca (sinais de níveis elevados de açúcar no sangue, conhecido como hiperglicemia)
- pele e olhos amarelos (sinal de bilirrubina elevada no sangue)
- resultados anormais nas análises sanguíneas que podem dar indicação de possíveis problemas com o seu pâncreas (níveis elevados de lipase e/ou amilase) e fígado (níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e/ou aspartato aminotransferase (AST))

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- tremores involuntários do corpo
- tosse com muco, dor no peito, febre (bronquite)
- feridas na boca devidas a infeção viral (herpes oral)
- urina frequente e dolorosa (cistite)
- sensação de pressão ou dor na face e testa (sinusite)
- erupção dolorosa com vermelhidão de qualquer parte da pele (erisipela)
- zona (*herpes zoster*)
- perturbação da atenção
- tonturas com sensação de andar à roda (vertigens)
- nódoas negras (hematoma)
- mal-estar de estômago, indigestão
- sensação de fraqueza (astenia)
- arrepios
- inchaço generalizado (edema)
- aumento de peso
- contusão (nódoas negras)
- quedas
- tonturas, sensação de cabeça leve (tensão arterial baixa)
- dor de garganta
- aumento de peso rápido

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Rydapt

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
- Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou tiver quaisquer sinais de adulteração.
- Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Rydapt

- A substância ativa é midostaurina. Cada cápsula mole contém 25 mg de midostaurina.
- Os outros componentes são: hidroxiestearato de macrogolglicerol (ver “Rydapt contém hidroxiestearato de macrogolglicerol (óleo de rícino)” na secção 2), gelatina, macrogol, glicerol, etanol anidro (ver “Rydapt contém etanol anidro (álcool)” na secção 2), óleo de milho mono-ditriglicérido, dióxido de titânio (E171), racemato total de alfa-tocoferol, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), carmim (E120), hipromelose, propilenoglicol, água purificada.

Qual o aspeto de Rydapt e conteúdo da embalagem

Rydapt 25 mg cápsulas moles (cápsulas) são cápsulas oblongas, cor de laranja clara com impressão “PKC NVR” a vermelho.

As cápsulas são fornecidas em blisters e estão disponíveis em embalagens contendo 56 cápsulas (2 embalagens de 28 cápsulas) ou 112 cápsulas (4 embalagens de 28 cápsulas). É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberga
Alemanha

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

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nuremberga
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>