

Rydapt®

Inhibidor de proteína-quinasas.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Cápsulas blandas.

Cápsulas oblongas de color naranja claro con la marca «PKC NVR» impresa en tinta roja.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

Sustancia activa

Cada cápsula contiene 25 mg de midostaurina.

Excipientes

Hidroxiestearato de macrogol glicerol/aceite de ricino hidrogenado polietoxilado 40 (polioxil 40); gelatina; macrogol 400/polietilenglicol 400; glicerol; etanol anhidro/etanol puro; mono-, di- o triglicéridos de aceite de maíz; dióxido de titanio (E171); *todo-rac- α -tocoferol*/vitamina E; óxido de hierro amarillo/óxido férrico (hidratado) (E172); óxido de hierro rojo/óxido férrico (anhidro) (E172); ácido carmínico (E120); hipromelosa 2910; propilenglicol; agua purificada.

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Rydapt está indicado:

- En combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, seguida de monoterapia de mantenimiento, en pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) recién diagnosticada que dan positivo en una prueba de detección de mutaciones en FLT3.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Rydapt debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de terapias antineoplásicas.

Posología

Población destinataria

Dosis recomendada en la LMA

La dosis recomendada de Rydapt es de 50 mg dos veces al día. Rydapt se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Modificaciones de la dosis

Modificaciones de la dosis en la LMA

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 1.

Tabla 1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Criterios	Administración de Rydapt
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 (CAN $<0,5 \times 10^9/l$)	Interrumpa el tratamiento con Rydapt hasta que la CAN sea $\geq 1,0 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día. Si la neutropenia (CAN $<1,0 \times 10^9/l$) persiste más de 2 semanas y está presuntamente relacionada con Rydapt, deje de administrar Rydapt.

CAN: cifra absoluta de neutrófilos.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia renal terminal (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se ha demostrado la eficacia y seguridad de Rydapt en niños y adolescentes (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Modo de administración

Rydapt debe administrarse por vía oral, dos veces al día (cada 12 horas aproximadamente). Rydapt debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Se debe administrar un tratamiento antiemético preventivo según la práctica médica local y la tolerancia del paciente.

Las cápsulas de Rydapt deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua. No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En caso de olvido de una dosis, el paciente no debe compensarla, solo debe tomar la dosis prevista siguiente a la hora programada.

En caso de vómitos, el paciente no debe tomar una dosis adicional de Rydapt, sino la dosis prevista siguiente.

Monitorización durante el tratamiento con Rydapt

Se debe pensar en la posibilidad de monitorizar el intervalo QT por ECG si Rydapt se administra junto con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.

CONTRAINDICACIONES

Rydapt está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la midostaurina o a alguno de sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**Neutropenia o infecciones**

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con Rydapt hasta que la CAN sea igual o superior a $1,0 \times 10^9/l$, en los pacientes con LMA como se recomienda en la Tabla 1. Se debe suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o

prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Cualquier infección activa grave debe estar bajo control antes de iniciar la monoterapia con Rydapt. Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de infección en el paciente y, si se diagnostica una infección, deberá instituirse un tratamiento adecuado de inmediato, que puede incluir, si procede, la suspensión definitiva del tratamiento con Rydapt.

Disfunción Cardíaca

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

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

Toxicidad pulmonar

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis de origen no infeccioso en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt si tales síntomas son de grado ≥ 3 (según los NCI - CTCAE).

Toxicidad embriofetal y lactancia

Los resultados de los estudios con animales indican que Rydapt puede ser dañino para el feto cuando se administra a embarazadas. La administración de midostaurina durante el período de la organogénesis a ratas y conejas preñadas resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las embarazadas del riesgo para el embrión o feto; es necesario aconsejar a las mujeres con capacidad de procrear que usen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Como no puede descartarse que Rydapt cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado (véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

Pacientes pediátricos

Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclinas, fludarabina y citarabina, debido al riesgo de prolongación del período de recuperación hematológica (p. ej., trombocitopenia y neutropenia severas prolongadas) (véase el apartado ESTUDIOS CLÍNICOS).

REACCIONES ADVERSAS**LMA: Resumen del perfil toxicológico**

La evaluación de la seguridad de Rydapt (en dosis de 50 mg dos veces al día) en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3 se basa en un estudio de fase III, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo. Un total de 717 pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt o placebo de forma secuencial (del día 8 al día 21) en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m² del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m² del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m² los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento de mantenimiento continuo con Rydapt o placebo, según la asignación inicial, hasta un máximo de 12 ciclos (de 28 días cada uno). La duración mediana general de la exposición fue de 42 días (rango: 2 a 576 días) en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar, y de 34 días (rango: 1 a 465 días) en los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En los 205 pacientes que pasaron a la fase de mantenimiento (120 en el grupo de Rydapt y 85 en el del placebo), la duración mediana de la exposición en la fase de mantenimiento fue de 11 meses para ambos grupos (rango: 16 a 520 días y 22 a 381 días para los pacientes del grupo de Rydapt y del placebo, respectivamente).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) en el grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas.

Se registraron eventos adversos graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. El evento adverso grave más frecuente en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (16,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,9%).

Se suspendió definitivamente el tratamiento debido a un evento adverso en el 9,2% de los pacientes del grupo de Rydapt y en el 6,2% de los pacientes del grupo del placebo. El evento adverso de grado 3 o 4 más frecuente que condujo a la suspensión definitiva del tratamiento en el grupo de Rydapt fue la dermatitis exfoliativa (1,2%).

Fallecieron el 4,3% de los pacientes que recibieron Rydapt más quimioterapia estándar y el 6,3% de los pacientes tratados con placebo más quimioterapia estándar. La causa de muerte más frecuente en el grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue la sepsis (1,2%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (1,8%).

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre LMA

La Tabla 2 recoge las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3 del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$); de frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). La Tabla 3 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grado 3 o 4		Categoría de frecuencia
	Rydapt + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	Rydapt + quimio, n = 345 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Infecciones e infestaciones					
Infección relacionada con un dispositivo médico	24	17,3	15,7	9,9	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	5,2	3,1	0,6	0,9	Frecuente
Sepsis neutropénica	0,9	0,4	3,5	0,3	Infrecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,5	83,0	Muy frecuente
Petequias	35,8	27	1,2	0,6	Muy frecuente
Linfopenia ²	16,6	18,6	20	22,7	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	45,9	38,1	2,6	3	Muy frecuente
Síncope	5,2	4,9	4,6	3	Frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grado 3 o 4		Categoría de frecuencia
	Rydapt + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	Rydapt + quimio, n = 345 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Temblor	3,9	1,8	0	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos					
Hipotensión	14,4	15	5,5	3	Muy frecuente
Taquicardia sinusal	9,6	8	1,2	0	Frecuente
Hipertensión	7,9	5,8	2,3	0,9	Frecuente
Derrame pericárdico	3,5	1,3	0,6	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy frecuente
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	Muy frecuente
Neumonitis ³	11,4	12,8	4,9	6,6	Muy frecuente
Disnea	10,9	12,4	5,5	3,9	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	0,9	0,9	Frecuente
Nasofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Náuseas	83,4	70,4	5,8	10,1	Muy frecuente
Vómitos	60,7	52,7	2,9	4,5	Muy frecuente
Estomatitis	21,8	14,2	3,5	2,7	Muy frecuente
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	14,6	0	0,3	Muy frecuente
Hemorroides	15,3	10,6	1,4	0	Muy frecuente
Molestia anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Molestia abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis exfoliativa	61,6	60,6	13,6	7,5	Muy frecuente
Hiperhidrosis	14,4	8	0	0	Muy frecuente

Reacciones adversas	Todos los grados		Grado 3 o 4		Categoría de frecuencia
	Rydapt + quimio, n = 229 ¹ %	Placebo + quimio, n = 226 ¹ %	Rydapt + quimio, n = 345 ¹ %	Placebo + quimio, n = 335 ¹ %	
Piel seca	7	5,3	0	0	Frecuente
Queratitis	6,6	4,9	0,3	0,6	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Dolor de espalda	21,8	15,5	1,4	0,6	Muy frecuente
Artralgia	14	8	0,3	0,3	Muy frecuente
Dolor óseo	9,6	9,7	1,4	0,3	Frecuente
Dolor en una extremidad	9,6	8,8	1,4	0,6	Frecuente
Dolor de cuello	7,9	4	0,6	0	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Pirexia (fiebre)	34,5	35,4	3,2	2,7	Muy frecuente
Trombosis relacionada con catéter	3,5	1,3	2	1,8	Frecuente
Exploraciones complementarias					
Hiper glucemia	20,1	16,8	7	5,4	Muy frecuente
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma ³	19,7	16,8	5,8	5,4	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Peso aumentado	6,6	3,1	0,6	0,3	Frecuente

¹En los centros de América del Norte se recopilaban todos los grados de 13 eventos adversos previamente especificados. Para el resto de los eventos adversos solo se recopilaban los de grado 3 y 4. Por lo tanto, los eventos adversos de todos los grados se resumen solo en los pacientes de los centros situados fuera de América del Norte, mientras que los eventos adversos de grado 3 y 4 se resumen en los pacientes de todos los centros participantes.

²Se observó una mayor frecuencia con Rydapt durante la fase de mantenimiento, véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» más adelante.

³Estas reacciones adversas se detectaron durante el estudio clínico sobre LMA y se incluyeron tras ser identificadas desde la comercialización del producto.

Tabla 3 Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio de grado 3 o 4

Anomalías de laboratorio	Rydapt 50 mg dos veces al día (N = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (N = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	85,8	86,9	Muy frecuente

Anomalías de laboratorio	Rydapt 50 mg dos veces al día (N = 345) Grado 3 o 4 %	Placebo (N = 335) Grado 3 o 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Hemoglobina disminuida	78,6	77,6	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada	6,4	6,0	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada	19,4	14,9	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipocalemia (hipopotasemia)	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

Aunque la Tabla 2 proporciona la incidencia de las reacciones adversas registradas durante todo el estudio, cuando se evaluó de forma separada la fase de mantenimiento (con Rydapt en monoterapia o el placebo) se observó una diferencia en el tipo y la severidad de las reacciones adversas. Además, la incidencia global de reacciones adversas durante la fase de mantenimiento fue por lo general menor. Las reacciones adversas que durante la fase de mantenimiento presentaban una diferencia ≥ 5 puntos porcentuales entre el grupo de Rydapt y el del placebo fueron las náuseas (46,4% frente a 17,9%), la hiperglucemia (20,2% frente a 12,5%), los vómitos (19% frente a 5,4%) y la linfopenia (16,7% frente a 8,9%).

La mayoría de las anomalías hematológicas notificadas tuvieron lugar durante la fase de inducción y consolidación, cuando los pacientes recibieron Rydapt o el placebo en combinación con quimioterapia. Las anomalías hematológicas de grado 3 o 4 más frecuentes registradas en los pacientes durante la fase de mantenimiento con Rydapt fueron el recuento absoluto de neutrófilos disminuido (20,8% frente a 18,9%) y la leucopenia (7,5% frente a 5,9%).

En términos generales puede decirse que las reacciones adversas notificadas durante la fase de mantenimiento fueron de intensidad leve o moderada y dieron lugar a muy pocas suspensiones definitivas del tratamiento en estudio (1,2% en el grupo de Rydapt frente al 0% en el grupo del placebo).

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos gastrointestinales

Se han registrado náuseas y vómitos leves en pacientes con LMA durante la fase de mantenimiento; estos casos se resolvieron satisfactoriamente con un medicamento profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a suspender definitivamente el tratamiento.

Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Rydapt, se han registrado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura específica. Dado que

estas reacciones provienen de notificaciones espontáneas a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia.

Tabla 4 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas y de casos publicados

Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	
Enfermedad pulmonar intersticial*	De frecuencia desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)*	De frecuencia desconocida

*Solo en la indicación de LMA.

INTERACCIONES

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la enzima CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *in vivo* e *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente, Rydapt puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas *in vivo*.

Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt

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

Inhibidores potentes de la CYP3A4

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, con la administración simultánea de una sola dosis de Rydapt tras dosis múltiples de ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la $C_{\text{máx}}$ fue 1,8 veces mayor y el $AUC_{0-\infty}$, 10 veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado de equilibrio en un subgrupo de pacientes ($N = 7$) reveló que la exposición a la midostaurina ($C_{\text{mín}}$) en el estado de equilibrio se multiplicaba por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron la midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de Rydapt con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ($C_{\text{mín}}$). No se observó ningún efecto en los metabolitos CGP62221 ni CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA), la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej.,

ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona, entre otros. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban de forma potente la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

Inductores potentes de la CYP3A4

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, con la administración simultánea de una sola dosis de midostaurina tras dosis múltiples de rifampicina (un inductor potente de la CYP3A4) hasta alcanzar el estado de equilibrio se observó una disminución de la $C_{\text{máx}}$ de la midostaurina en un 73% y del $\text{AUC}_{0-\infty}$ en un 96%. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de Rydapt con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

Efecto de Rydapt sobre otros medicamentos

Sustratos de las enzimas del CYP

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de bupropión (sustrato de la CYP2B6) y dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) hasta alcanzar el estado de equilibrio redujo el $\text{AUC}_{0-\infty}$ y el $\text{AUC}_{0-\text{últ}}$ del bupropión en un 48% y un 49%, respectivamente, y la $C_{\text{máx}}$ en un 55% en comparación con la administración solo de bupropión. Esto indica que la midostaurina es un inductor débil de la CYP2B6. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP2B6 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

De acuerdo con los datos *in vitro*, la midostaurina y sus metabolitos activos, CGP52421 y CGP62221, se consideran inhibidores de la CYP1A2 y la CYP2E1, e inductores de la CYP1A2. Por tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP1A2 y la CYP2E1 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Sustratos de los transportadores

En sujetos sanos, la administración simultánea de una sola dosis de rosuvastatina (sustrato de la BCRP) y una sola dosis de midostaurina (100 mg) aumentó el $\text{AUC}_{0-\infty}$ y el $\text{AUC}_{0-\text{últ}}$ de la rosuvastatina en un 37% y un 48%, respectivamente, y la $C_{\text{máx}}$ se duplicó (aumentó en 2,01 veces) en comparación con la administración solo de rosuvastatina. Esto indica que la midostaurina tiene un efecto inhibidor débil de la BCRP. Los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del transportador BCRP deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

Anticonceptivos hormonales

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente significativas entre las dosis múltiples de midostaurina (50 mg dos veces al día) administradas hasta alcanzar el estado de equilibrio y los anticonceptivos orales que contenían etinilestradiol y levonorgestrel en mujeres.

sanas. Por lo tanto, no es previsible que la eficacia anticonceptiva de esta combinación se vea comprometida debido a la administración simultánea de midostaurina.

Interacciones con alimentos

Véase el subapartado Absorción del apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

Rydapt puede causar daños al feto cuando se administra a una embarazada.

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Los estudios de la función reproductora en ratas y conejas han revelado que la midostaurina es fetotóxica. Se ha observado un mayor número de resorciones tardías, una disminución del peso fetal y una menor osificación del esqueleto en ratas y conejos tras la exposición prenatal a concentraciones de midostaurina más de 50 veces menores que la exposición humana prevista con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basada en el AUC. Se debe informar a las embarazadas del riesgo para el feto.

Datos en animales

En los estudios de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, las hembras preñadas recibieron dosis orales de midostaurina de 3, 10 y 30 mg/kg/d y 2, 10 y 20 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. En las ratas se apreció un aumento del número de resorciones tardías con todas las dosis y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto con la mayor dosis (30 mg/kg/d); no se observó toxicidad materna. En las conejas se apreció toxicidad materna con todas las dosis. Con las dosis de 10 y 20 mg/kg/d se observó mortalidad en las progenitoras, disminución del peso fetal y retraso de la osificación. Las concentraciones que provocaron toxicidad materna y fetal en ambas especies son más de 50 veces menores que las exposiciones terapéuticas humanas que se logran con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, tomando como base la comparación de las AUC de las respectivas especies.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal, se administraron a ratas dosis orales de 5, 15 y 30 mg/kg/d durante la gestación y la lactancia hasta el destete. Con la dosis de 30 mg/kg/d se observó toxicidad materna, como signos de distocia y camadas de menor tamaño. En las crías de rata (generación F1) expuestas a la dosis de 30 mg/kg/d de midostaurina se observaron disminuciones del peso corporal, aceleración de la apertura ocular completa y retraso de la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna con la dosis de 30 mg/kg (basada en el AUC) fue entre 17 y 20 veces menor que la exposición terapéutica humana que se alcanza con las dosis de 50 y 100 mg dos veces al día.

Lactancia

No se sabe si la midostaurina o sus metabolitos activos pasan a la leche humana. No existen datos acerca de los efectos de Rydapt en los niños lactantes ni sobre la producción de leche. Los estudios indican que la midostaurina administrada por vía oral y sus metabolitos activos pasan a la leche de las ratas lactantes. Puesto que muchos fármacos pasan a la leche humana, y dada la posibilidad de que ocurran reacciones adversas graves en los lactantes a causa de Rydapt, es necesario advertir a la madre lactante del riesgo para el niño e interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Prueba del embarazo

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se hagan una prueba del embarazo en los 7 días previos al inicio del tratamiento con Rydapt.

Anticoncepción

Se debe advertir a las mujeres con capacidad de procrear que los estudios con animales revelan que Rydapt puede ser perjudicial para el feto en desarrollo. Las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear deben usar un método anticonceptivo eficaz (con una tasa de embarazo inferior al 1%) mientras estén tomando Rydapt y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt.

Los varones sexualmente activos que tomen Rydapt deben usar un preservativo durante el coito con mujeres con capacidad de procrear o embarazadas y hasta por lo menos 4 meses después de haber finalizado el tratamiento con Rydapt para evitar el embarazo o el daño embrio-fetal.

Esterilidad

De acuerdo con los resultados de los estudios con animales, Rydapt puede menoscabar la fecundidad en el ser humano. Se desconoce si estos efectos sobre la fecundidad son reversibles. La administración oral de midostaurina en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/d se asoció a toxicidad para la función reproductora en ratas machos y hembras (con la dosis de 60 mg/kg/d). En los machos, se observaron degeneración y atrofia testicular, alteraciones de la motilidad de los espermatozoides y una disminución del número de espermatozoides y del peso de los órganos genitales. En las hembras que recibieron 60 mg/kg/d se apreció un mayor número de resorpciones y un menor número de embarazos, implantaciones y embriones vivos. En los perros se observó una inhibición de la espermatogénesis con dosis ≥ 3 mg/kg/d. Las concentraciones de midostaurina en las ratas con la dosis de 60 mg/kg/d y en los perros con la dosis de 3 mg/kg/d son 8 y 100 veces menores, respectivamente, que las exposiciones terapéuticas humanas que se alcanzan con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basadas en el AUC.

SOBREDOSIS

Se han comunicado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable.

En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Código ATC: L01XE39

Modo de acción

La midostaurina es un inhibidor de muchas tirosina-cinasas receptoras, como FLT3 y KIT. El fármaco inhibe la transducción de señales por parte del receptor FLT3, induce el cese del ciclo celular y promueve la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados ITD (con duplicaciones en tándem internas) o TKD (con mutación en el dominio tirosina-cinasa) o que sobreexpresan los receptores normales. La midostaurina inhibe tanto los receptores KIT normales como los receptores KIT que contienen la mutación D816V y de esa forma interfiere en la transducción de señales anómala de KIT e inhibe la proliferación y la supervivencia de los mastocitos y la liberación de histamina.

También inhibe muchas otras tirosina-cinasas receptoras, como PDGFR o VEGFR2, y las serina/treonina-cinasas de la familia PKC (proteína-cinasas C). Al fijarse al dominio catalítico de tales cinasas, la midostaurina inhibe la transducción de señales mitógenas de los respectivos factores de crecimiento en las células e impide que estas se multipliquen.

La midostaurina en combinación con muchos quimioterápicos (salvo el metotrexato) inhibe la multiplicación celular de forma sinérgica en líneas celulares de LMA que expresan los receptores FLT3-ITD.

Farmacodinámica (FD)

La midostaurina es un inhibidor con gran afinidad por la tirosina-cinasa receptora FLT3 (Kd de 11 nM) y es igualmente activa contra los receptores mutados FLT3-ITD y FLT3-TKD.

La constante de afinidad de la midostaurina por la tirosina-cinasa receptora KIT normal es de 220 nM, y por la forma mutada D816V de KIT, de 7,7 nM.

Se han identificado dos metabolitos importantes en modelos murinos y en el ser humano.

En los ensayos de proliferación con células que expresaban los receptores FLT3-ITD, el metabolito CGP62221 resultó tener una potencia similar a la del compuesto original, mientras que el CGP52421 fue unas 10 veces menos potente.

Electrofisiología cardíaca

Un estudio específico del intervalo QT en 192 sujetos sanos que recibieron la dosis de 75 mg dos veces al día no reveló ninguna prolongación clínicamente significativa de ese intervalo por parte de la midostaurina ni del CGP62221. Este estudio no duró lo suficiente para estimar los efectos de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) por parte del metabolito CGP52421 de acción prolongada. Por ese motivo, la variación del intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) con respecto al inicio en función de la concentración de midostaurina y de cada metabolito se investigó adicionalmente en un estudio de fase II en 116

pacientes con MS avanzada. Con la mediana de $C_{\min}$ máxima alcanzada con la dosis de 100 mg dos veces al día, ni la midostaurina, ni el CGP62221 o el CGP52421 parecían ser capaces de causar una prolongación clínicamente significativa del QTcF, dado que los límites superiores del cambio previsto a esa concentración eran menores que 10 ms; en concreto eran de 5,8, 2,4 y 4,0 ms, respectivamente.

Farmacocinética (FC)

Absorción

En el ser humano, la midostaurina se absorbe de forma rápida tras la administración oral; el $T_{\max}$ de la radioactividad total varía entre 1 y 3 horas. En los sujetos sanos, el grado de absorción de la midostaurina (AUC) aumentaba en un 22% en promedio cuando Rydapt se administraba con una comida normal y en un 59% en promedio cuando se administraba con una comida rica en grasas (cetógena). La concentración máxima ($C_{\max}$) de midostaurina disminuía en un 20% con una comida normal y en un 27% con una comida cetógena en comparación con la administración en ayunas. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima también se prolongaba en presencia de una comida normal o una comida cetógena (mediana de $T_{\max} = 2,5\text{-}3$ h). En los estudios clínicos, la midostaurina se administró con una comida liviana para disminuir la posibilidad de náuseas y vómitos, por lo que se recomienda administrarla con alimentos a los pacientes.

Distribución

La media geométrica del volumen aparente de distribución de la midostaurina en los tejidos es elevada ($V_z/F = 95,2$ l). La midostaurina y sus metabolitos se difunden principalmente en el plasma, más que en los eritrocitos. Los datos *in vitro* han revelado que la midostaurina se fija a proteínas plasmáticas en más del 98%, sobre todo a la glucoproteína ácida $\alpha 1$.

Biotransformación y metabolismo

La midostaurina es metabolizada por la CYP3A4, casi siempre por vías oxidativas, y los componentes principales en el plasma son la midostaurina y dos metabolitos activos principales, CGP62221 y CGP52421, que representan el $27,7 \pm 2,7\%$ y el $37,97 \pm 6,6\%$, respectivamente, de la exposición plasmática total.

Eliminación

La mediana de la vida media terminal de la midostaurina, el CGP62221 y el CGP52421 en el plasma es de unas 20,9, 32,3 y 471 horas, respectivamente. El estudio de balance de masas en el ser humano indica que la excreción fecal es la vía de eliminación más importante en el ser humano (78% de la dosis), mayormente en forma de metabolitos (73% de la dosis) y en pequeña proporción (3% de la dosis) en forma de midostaurina inalterada. Solo el 4% de la dosis se recupera en la orina.

Linealidad o no linealidad

Por lo general, la exposición a la midostaurina y sus metabolitos no se desvió demasiado de la recta de proporcionalidad con la dosis tras la administración de dosis únicas en el intervalo de 25 a 100 mg. En cambio, los valores de exposición disminuyeron por debajo de la recta de proporcionalidad con la dosis tras la administración de dosis múltiples en el intervalo de 50 a 225 mg al día.

Tras la administración de dosis múltiples por vía oral, la midostaurina mostró una farmacocinética cronodependiente, con un aumento inicial de la concentración plasmática durante la primera semana ($C_{\min}$ máxima) seguido de un descenso progresivo hasta alcanzar el estado de equilibrio después de 28 días aproximadamente. No se conoce el mecanismo exacto de tal descenso, pero podría deberse a la autoinducción de la enzima CYP3A4. La farmacocinética del metabolito CGP62221 mostró una tendencia similar, pero la concentración de CGP52421 llegó a ser hasta 2,5 veces mayor que la de midostaurina en pacientes con MS avanzada y hasta 9 veces mayor que la de midostaurina en pacientes con LMA al cabo de un mes de tratamiento.

Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción del fármaco

De acuerdo con los datos *in vitro*, la midostaurina y sus metabolitos activos, CGP52421 y CGP62221, se consideran inhibidores de la CYP1A2 y la CYP2E1, e inductores de la CYP1A2. Los datos *in vitro* indican que la midostaurina puede inhibir la BSEP (bomba exportadora de sales biliares). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos predijeron que es improbable que la midostaurina administrada en dosis de 50 mg dos veces al día en el estado de equilibrio provoque una inhibición clínicamente trascendente del transportador OATP1B.

Poblaciones especiales**Pacientes pediátricos (menores de 18 años)**

La farmacocinética de la midostaurina en pacientes pediátricos se investigó en un estudio monoterápico de fase I con aumento escalonado de la dosis en 22 pacientes (de entre 3 meses y 18 años de edad) aquejados de LMA o de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con reordenamientos del gen *MLL* usando un enfoque farmacocinético poblacional. Después de hacer los ajustes necesarios en función del peso corporal, la exposición a la midostaurina y a sus dos metabolitos en los pacientes pediátricos se encontraba dentro de los límites previstos por la modelización de los datos de los adultos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Los análisis farmacocinéticos poblacionales del efecto de la edad sobre la depuración de la midostaurina y sus metabolitos activos no han arrojado resultados estadísticamente significativos ni se consideró que los cambios previstos en la exposición tuvieran interés clínico. En pacientes adultos con MS avanzada o LMA no es necesario ajustar la dosis de midostaurina en función de la edad.

Sexo biológico

Los análisis farmacocinéticos poblacionales del efecto del sexo biológico sobre la depuración de la midostaurina y sus metabolitos activos no han arrojado resultados estadísticamente significativos ni se consideró que los cambios previstos en la exposición tuvieran interés clínico. No es necesario ajustar la dosis de midostaurina en función del sexo.

Raza o etnia

No hay diferencias farmacocinéticas entre sujetos de raza blanca y sujetos de raza negra. Un estudio de fase I en voluntarios japoneses sanos revela que la farmacocinética de la midostaurina y sus metabolitos (CGP62221 y CGP52421) es similar a la que se observa en otros estudios farmacocinéticos realizados en sujetos de raza blanca y negra. No es necesario ajustar la dosis de midostaurina en función del grupo étnico.

Pacientes con disfunción hepática

En un estudio específico de disfunción hepática se evaluó la exposición sistémica a la midostaurina en sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos con función hepática normal (controles) al inicio del estudio. No hubo aumentos en la exposición (AUC) a la midostaurina plasmática y sus metabolitos (CGP62221 y CGP52421) en los sujetos con disfunción hepática leve, moderada o severa en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa al inicio.

Pacientes con disfunción renal

No se realizó ningún estudio específico de disfunción renal con la midostaurina. Se hicieron análisis farmacocinéticos poblacionales con los datos de los ensayos clínicos efectuados en pacientes con LMA ($n = 180$) y MS avanzada ($n = 141$). De esos 321 pacientes, 177 tenían una disfunción renal preexistente ($15 \text{ ml/min} \leq \text{depuración de creatinina } [Cl_{cr}] < 90 \text{ ml/min}$) de tipo leve ($n = 113$), moderada ($n = 60$) o severa ($n = 4$). Los 144 pacientes restantes tenían función renal normal ($Cl_{cr} > 90 \text{ ml/min}$) al inicio. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la disfunción renal no afecta significativamente a la depuración de la midostaurina, de modo que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Leucemia mieloide aguda (LMA)

La eficacia y la seguridad de Rydapt en combinación con quimioterapia estándar (frente al placebo más quimioterapia estándar) y como monoterapia de mantenimiento se investigó en 717 pacientes (de 18 a 60 años) en un estudio de fase III aleatorizado y con enmascaramiento. Pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3 determinada analíticamente en el ensayo clínico fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt (50 mg dos veces al día; $n = 360$) o el placebo ($n = 357$) de forma secuencial en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m^2 del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m^2 del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m^2 cada 12 horas

los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento continuo con Rydapt o placebo, según la asignación inicial, hasta un máximo de 12 ciclos adicionales (de 28 días cada uno). En dicho estudio participaron pacientes con diversas anomalías citogenéticas relacionadas con la LMA, pero los pacientes con leucemia promielocítica aguda (M3) o con LMA relacionada con la terapia no fueron admitidos en el estudio. Se estratificó a los pacientes según el estado mutacional de FLT3: TKD, ITD con proporción alélica $<0,7$, e ITD con proporción alélica $\geq 0,7$.

Los dos grupos de tratamiento estaban generalmente equilibrados en cuanto a las características demográficas y nosológicas (véase la Tabla 5 para más detalles).

Tabla 5 Estudio: Características demográficas y nosológicas iniciales

Características iniciales	MIDOSTAURINA N = 360	PLACEBO N = 357
Edad (años)		
Mediana/Máxima	47,0 / 59	48,0 / 60
Sexo [n (%)]		
Femenino	186 (51,7)	212 (59,4)
Masculino	174 (48,3)	145 (40,6)
Estado funcional (en la escala ECOG—Zubrod) [n (%)]		
0 a 2	352 (97,8)	346 (96,97)
3 a 4	8 (2,2)	11 (3,1)
Raza [n (%)]		
Desconocida o no consta	195 (54,2)	213 (59,7)
Blanca	147 (40,8)	128 (35,9)
Negra o afroamericana	8 (2,2)	9 (2,5)
Otras	10 (2,8)	7 (2,0)
Estado mutacional de FLT3 [n (%)]		
ITD $<0,7$	171 (47,5)	170 (47,6)
ITD $\geq 0,7$	108 (30,0)	106 (29,7)
TKD	81 (22,5)	81 (22,7)

ITD: Duplicación en tándem interna. TKD: Mutación en el dominio tirosina-cinasa.

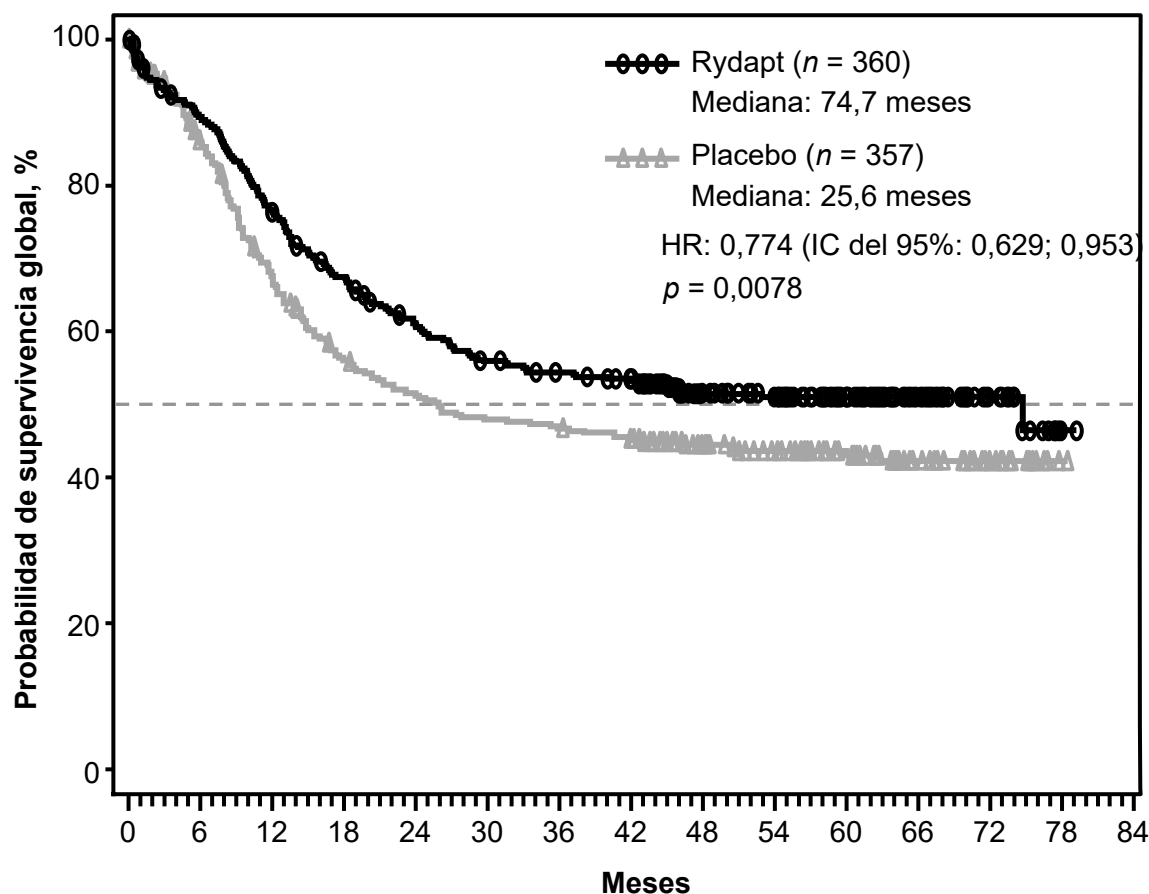
Nota: ITD $<0,7$, ITD $\geq 0,7$ y TKD representan los estratos de la aleatorización.

Los pacientes que pasaron a recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCM) abandonaron el tratamiento del estudio cuando llegó el momento de la infusión de tales células o antes. La tasa global de TCM fue del 59,4% (214/360) en los pacientes del grupo de Rydapt más quimioterapia estándar, frente al 55,2% (197/357) en los del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En todos los pacientes se hizo un seguimiento de la supervivencia.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global (SG), medida desde el día de la aleatorización hasta el día de la muerte por cualquier causa. El análisis principal se llevó a cabo tras un seguimiento mínimo de aproximadamente 3,5 años tras la aleatorización del último paciente. El estudio reveló una mejoría estadísticamente significativa de la SG; el

riesgo de muerte en el grupo de Rydapt más quimioterapia estándar fue un 23% menor que en el grupo del placebo más quimioterapia estándar (véanse la Tabla 6 y la Figura 1).

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global, sin censura estadística en el momento del TCM

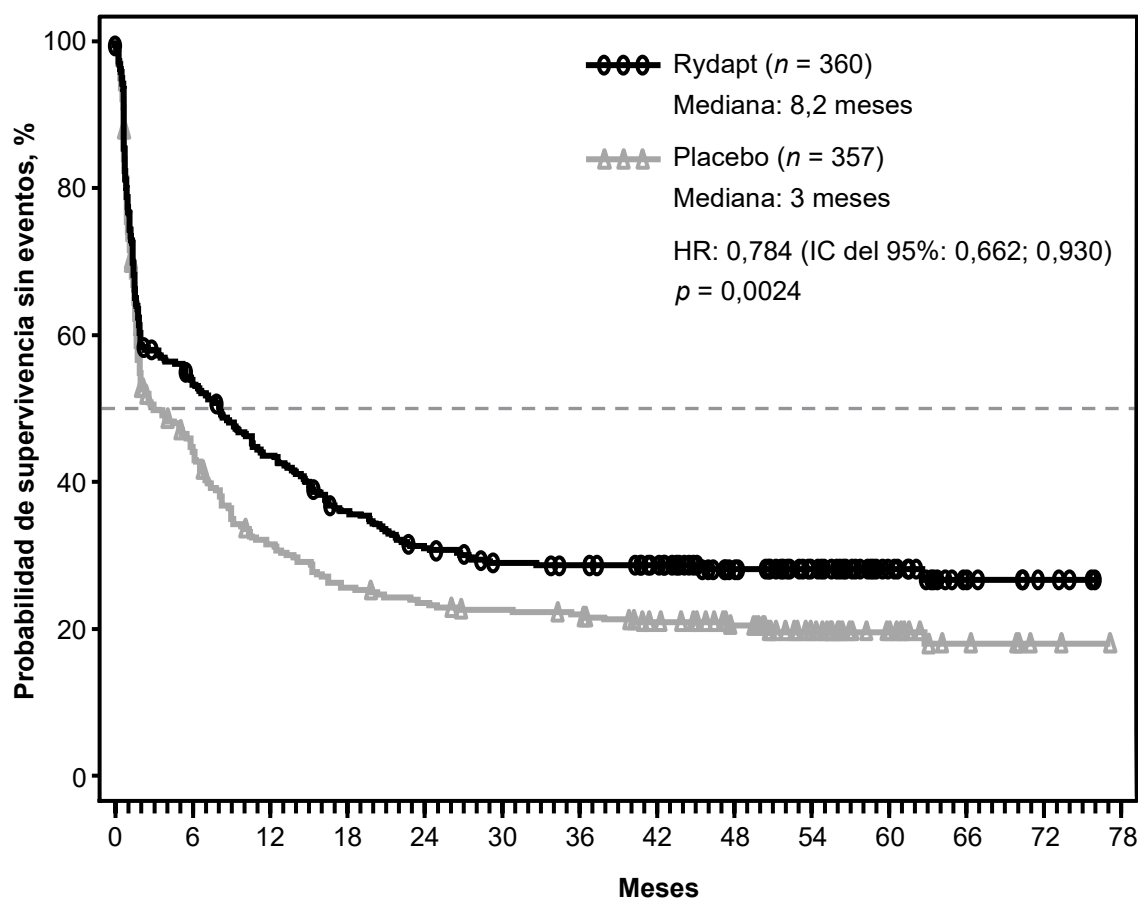


Pacientes en riesgo

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

El criterio de valoración secundario clave fue la supervivencia sin eventos (SSEV; por «evento» se entendía un fracaso para obtener una remisión completa en los 60 días siguientes al inicio de la terapia según el protocolo, o una recaída, o la muerte por cualquier causa). Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la SSEV con Rydapt más quimioterapia estándar en comparación con el placebo más quimioterapia estándar (véase la Tabla 9, Figura 2).

Figura 2 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia sin eventos, sin censura estadística en el momento del TCM

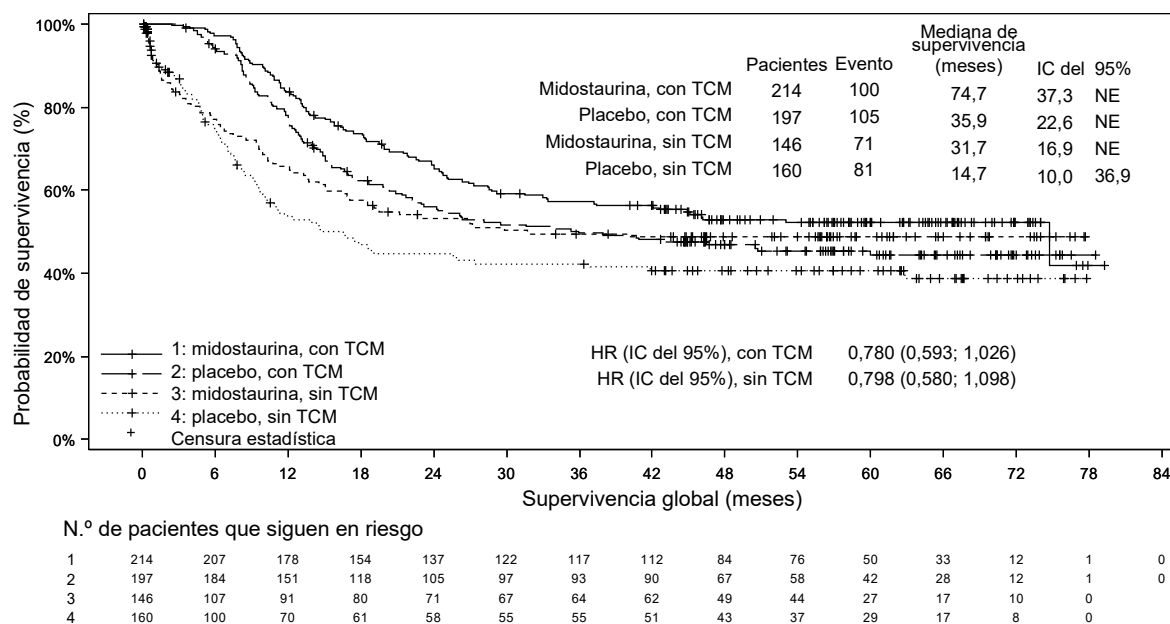


Pacientes en riesgo

Meses	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
Midostaurina	360	190	153	124	106	95	92	83	65	51	27	9	4	0
Placebo	357	153	106	86	78	73	70	60	49	32	18	8	2	0

Los análisis de sensibilidad de la SG y la SSEV efectuados tras la censura estadística en el momento del TCM corroboraron el beneficio clínico con Rydapt más quimioterapia estándar en comparación con el placebo más quimioterapia estándar. Se apreció una tendencia a favor de Rydapt en la tasa de remisión completa hasta el día 60 en el grupo de la midostaurina (58,9% frente a 53,5%; $p = 0,073$), que se mantuvo cuando se consideraron todas las remisiones completas que ocurrieron en algún momento durante la inducción (65,0% frente a 58,0%; $p = 0,027$). Además, en los pacientes que lograron una remisión completa durante la inducción, la incidencia acumulada de recaídas a los 12 meses fue del 26% en el grupo de la midostaurina y del 41% en el del placebo.

Los resultados de la SG en función de si el paciente recibió o no un TCM se muestran en la Figura 3.

Figura 3 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global según si el paciente recibió o no un TCM en la LMA**Tabla 6 Eficacia de Rydapt en la LMA**

Parámetro de eficacia	Rydapt n = 360	Placebo n = 357	HR* (IC del 95%)	Valor de p*
Supervivencia global (SG)¹				
Mediana de SG, en meses (IC del 95%)	74,7 (31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
Supervivencia sin eventos (SSEV)²				
Mediana de SSEV, en meses, considerando las remisiones completas en los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (IC del 95%)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,002
Mediana de SSEV, en meses, considerando las remisiones completas en cualquier momento durante la inducción (IC del 95%)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
Meses de supervivencia sin enfermedad (SSE)				
Mediana de SSE, en meses, en pacientes con remisión completa en los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (IC del 95%)	26,7 (19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
Mediana de SSE, en meses, en pacientes con remisión completa en algún momento durante la inducción (IC del 95%)	28,1 (19,8; NE)	14,1 (10,3; 19,8)	0,66 (0,52; 0,85)	0,0006

Parámetro de eficacia	Rydapt n = 360	Placebo n = 357	HR* (IC del 95%)	Valor de p [‡]
Remisión completa (RC)				
En los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
En algún momento durante la inducción (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]

¹Criterio de valoración principal. ²Criterio de valoración secundario clave; NE: no estimado.

* Cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio, HR) estimado con el modelo de regresión de Cox estratificado por el factor «mutación de FLT3».

[‡] Valor de p unilateral calculado con la prueba del orden logarítmico estratificada por el factor «mutación de FLT3».

[§] No significativo (valor de p unilateral, prueba de Cochran-Mantel-Haenszel).

Pacientes pediátricos con LMA

En un estudio de fase II, se investigó la midostaurina en combinación con quimioterapia en pacientes pediátricos con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3. De los tres pacientes con LMA y mutación en FLT3 incluidos en el estudio, dos (de 10 y 14 años) experimentaron toxicidad limitante de la dosis (TLD) tras el segundo ciclo de inducción con midostaurina (en dosis de 30 mg/m² dos veces al día) combinada con quimioterapia (a base de 2 g/m²/d de citarabina del día 1 al 5, 30 mg/m²/d de fludarabina del día 1 al 5, y 12 mg/m²/d de idarubicina en los días 2, 4 y 6). Ambos pacientes mostraron recuperaciones hematológicas notablemente retrasadas (es decir, trombocitopenia de grado 4 prolongada de 44 días de duración en el primer paciente y 51 días en el segundo, así como neutropenia de grado 4 de 46 días de duración en el segundo paciente). En el primer ciclo de inducción, ambos pacientes recibieron midostaurina en combinación con citarabina, etopósido e idarubicina.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La midostaurina ha sido evaluada en estudios de seguridad farmacológica, toxicidad tras dosis únicas y repetidas, genotoxicidad, toxicidad para la función reproductora y toxicidad durante el desarrollo.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis únicas o repetidas

Los estudios de seguridad farmacológica indican que es improbable que la midostaurina interfiera las funciones vitales del sistema nervioso central. *In vitro*, la midostaurina no inhibió la actividad del canal hERG hasta el límite de solubilidad de 12 µM. Los dos metabolitos principales en el ser humano, CGP52421 y CGP6221 (que también se analizaron hasta el límite de solubilidad), inhibieron la corriente del hERG en un 38,5%, en concentración de 1,5 µM, y en un 11,3%, en concentración de 1,21 µM, respectivamente. La midostaurina y sus dos metabolitos presentan un elevado porcentaje de unión a proteínas, de modo que las concentraciones libres que se alcanzan con las dosis terapéuticas son muy inferiores a las que se asocian a la inhibición mínima (o nula) del hERG *in vitro*. El riesgo de prolongación del QT relacionada con el hERG parece ser bajo. En los estudios con dosis repetidas en perros se apreció una disminución de la frecuencia cardíaca y una prolongación del intervalo PQ con las dosis de 10 y 30 mg/kg en algunos perros; no se registraron alteraciones morfológicas en el corazón.

En los estudios con dosis repetidas se identificaron los siguientes órganos afectados clave: tubo digestivo (emesis en perros y macacos, diarrea y alteración de la mucosa), testículos (disminución de la espermatogénesis), médula ósea (hipocelularidad) y órganos linfáticos (reducción o atrofia). Los efectos en la médula ósea y los órganos linfáticos se acompañaban de alteraciones hematológicas (disminución de leucocitos, linfocitos y parámetros eritrocitarios). En estudios prolongados de al menos 3 meses de duración se observaron elevaciones sistemáticas de enzimas hepáticas (ALT y AST) en ratas, perros y macacos, sin que se correspondieran con alteraciones anatomopatológicas en el hígado. En los perros se apreció una inhibición de la espermatogénesis con dosis ≥ 3 mg/kg. La dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) al cabo de 12 meses de tratamiento fue de 1 mg/kg en los perros y de 3 mg/kg en las ratas.

Toxicidad para la función reproductora

Véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

Estudios en crías de animales

En un estudio de toxicidad en crías de rata, la midostaurina se administró en dosis de 2, 5 y 15 mg/kg/d desde el día 7 hasta el día 70 después del parto. Con la dosis de 15 mg/kg/d se observó una reducción del peso corporal, así como hemorragia, infiltrado celular mixto en los pulmones y eritrocitosis o eritrofagocitosis en los ganglios linfáticos mesentéricos. No hubo efectos en el desarrollo físico, la sensibilidad somática ni en la función conductual o reproductora. La dosis máxima sin efecto adverso observado fue de 5 mg/kg/d.

Genotoxicidad

Los estudios de genotoxicidad efectuados *in vitro* e *in vivo* con criterios de genotoxicidad pertinentes no revelaron indicios de actividad mutágena ni clastógena. No se han realizado estudios de carcinogenia.

INCOMPATIBILIDADES

No procede.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Rydapt no debe usarse tras la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Rydapt debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

N/A

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional: IPL#1 – CDS v3.2 - 20221115

Información publicada en: noviembre de 2022

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza



PRESENTACIONES COMERCIALIZADAS

Caja por 56 cápsulas blandas en (2 cajas de 28 cápsulas blandas cada una) en blíster PA/Al/PVC - Aluminio por 4 cápsulas cada uno.	Reg. INVIMA	2019M-0018714
Caja por 112 cápsulas blandas en (4 cajas de 28 cápsulas blandas cada una) en blíster PA/Al/PVC - Aluminio por 4 cápsulas cada uno.	Reg. INVIMA	2019M-0018714

Referencia: NSS 2022-PSB/GLC-1327-s

Fecha de Distribución: 14 de noviembre de 2022

NOTA

Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Antes de proceder a la prescripción, sírvase leer por completo la información respectiva.

Si desea reportar un evento adverso ingrese al siguiente link: <https://www.report.novartis.com/> o a través del correo electrónico: colombia.farmacovigilancia@novartis.com

Novartis de Colombia S.A.

Calle 93B No. 16-31

PBX 654 44 44

Bogotá, D.C.

® = Marca registrada