

Departamento de Registro Farmacéutico

RYDAPT® (midostaurina)
25 mg, cápsulas blandas

Información básica para la prescripción

Versión 3.2

AVISO

La Información básica para la prescripción (CDS, Core Data Sheet) de Novartis ilustra la posición actual de la empresa con respecto a características importantes del medicamento, como puede ser la Información Básica sobre la Seguridad según la ICH E2C.

La CDS de Novartis contiene toda la información necesaria relativa a las indicaciones, la posología, la farmacología y la Información Básica sobre la Seguridad que Novartis exige que se especifique en todos los países en que se haya registrado el producto.

Fecha de entrada en vigor: 14 de noviembre de 2022

N.º de referencia (SLC): 2022-PSB/GLC-1327-s

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis
Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

Marca comercial

RYDAPT® cápsulas blandas 25 mg

Midostaurina

1 Descripción y composición

Forma farmacéutica

Cápsulas blandas.

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

Sustancia activa

Cada cápsula contiene 25 mg de midostaurina.

Excipientes

hidroxiestearato de macroglicerol/aceite de ricino oxigenado polietoxilado 40; macrogol 400; etanol; mono-, di- triglicéridos de aceite de maíz; [dl]- α -tocoferol; gelatina; glicerol al 85%; dióxido de titanio; hierro amarillo; óxido de hierro rojo; ácido carmínico; hipromelosa; propilenglicol; agua purificada.

La información puede diferir en algunos países.

2 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.
- Para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica (MS) avanzada.

3 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 (daunorubicina y citarabina) y consolidación (altas dosis de citarabina) y, después, en pacientes en respuesta completa, cada

día en el tratamiento de mantenimiento en monoterapia hasta la recaída durante 12 ciclos de 28 días cada uno.

Dosis recomendada en la MS avanzada

La dosis inicial recomendada de Rydapt es de 100 mg dos veces al día con las comidas.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se presenten signos de toxicidad inaceptable.

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 4-1.

Tabla 4-1 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con LMA

Crterios	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.

Modificaciones de la dosis en la MS avanzada

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt en pacientes con MS avanzada se proporcionan en la Tabla 4-2.

Tabla 4-2 Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt en pacientes con MS avanzada

Crterios	Administración de Rydapt
CAN $<1,0 \times 10^9/l$ en pacientes que no padecían neutropenia severa al inicio	Interrumpa el tratamiento con Rydapt hasta que la CAN sea $\geq 1,5 \times 10^9/l$, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día y, si es tolerado, aumente gradualmente la dosis hasta 100 mg dos veces al día Ante una CAN recurrente $<1,0 \times 10^9/l$ que suscita sospechas de guardar relación con Rydapt, deje de administrar Rydapt.
Náuseas o vómitos de grado 3 o 4 pese a un tratamiento antiemético óptimo	Interrumpa el tratamiento con Rydapt durante 3 días (6 dosis), luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día y, si es tolerado, aumente gradualmente la dosis hasta 100 mg dos veces al día.

CAN: cifra absoluta de neutrófilos.

Grados de severidad según los CTCAE (Criterios Terminológicos Comunes para la Clasificación de Eventos Adversos): Grado 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.

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 11 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). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Rydapt no se debe usar en combinación con regímenes de poliquimioterapia intensiva contra la LMA infantil a base de antraciclinas, fludarabina y citarabina (véanse los apartados 6 Advertencias y precauciones y 12 Estudios clínicos).

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (véase el apartado 11 Farmacología clínica).

Existe poca experiencia con midostaurina en pacientes con LMA entre 60-70 años de edad y no existe experiencia en pacientes con LMA de más de 70 años. Solo debe utilizarse Rydapt en pacientes de más de 60 años, si pueden recibir quimioterapia de inducción intensiva con un estado general adecuado y sin comorbilidades significativas.

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 11 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.

4 **Contraindicaciones**

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

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

5 **Advertencias y precauciones**

Neutropenia o infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt en monoterapia o combinado con quimioterapia (véase el apartado 7 Reacciones adversas). En los estudios sobre MS avanzada, la neutropenia severa (CAN inferior a $0,5 \times 10^9/l$) solía revertir cuando se suspendía la administración de Rydapt hasta observar una mejoría o cuando se suspendía definitivamente la terapia. 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, o igual o superior a $1,5 \times 10^9/l$, en los pacientes con MS avanzada, como se recomienda en las Tablas 4-1 y 4-2. 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 4 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

En los estudios sobre MS avanzada con Rydapt se registraron casos de disfunción cardíaca, como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), algunos mortales, así como disminuciones pasajeras de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI). Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en tales estudios, en el estudio aleatorizado sobre LMA no se observaron diferencias en la disfunción de la FEVI o la ICC entre el grupo tratado con Rydapt más quimioterapia y el que recibió el placebo más quimioterapia. En pacientes en riesgo, Rydapt debe usarse con cautela y los pacientes deben ser objeto de un seguimiento riguroso (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 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 9 Embarazo, lactancia y 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 12 Estudios clínicos).

6 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 7-1 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 7-2 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en FLT3.

Tabla 7-1 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

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 %	
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
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
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

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 %	
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					
Hiperglucemia	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

¹ En 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.

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

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

Tabla 7-2 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
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 7-1 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.

MS avanzada: resumen del perfil toxicológico

La seguridad de Rydapt en monoterapia (100 mg dos veces al día) en pacientes con MS avanzada se evaluó en 142 pacientes en dos estudios multicéntricos, sin enmascaramiento y de un solo grupo terapéutico. La duración mediana de la exposición a Rydapt fue de 11,4 meses (rango: 0 a 81 meses).

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) fueron las náuseas, los vómitos, la diarrea, el edema periférico y la fatiga (cansancio). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 6\%$) fueron la fatiga (cansancio), la sepsis, la neumonía, la neutropenia febril y la diarrea. Las anomalías de laboratorio no hematológicas más frecuentes (incidencia $\geq 30\%$) fueron la glucosa elevada, la bilirrubina total elevada, la lipasa elevada, la AST elevada y la ALT elevada, mientras que las anomalías de laboratorio hematológicas más frecuentes (incidencia $\geq 25\%$) fueron el recuento absoluto de linfocitos disminuido y recuento absoluto de neutrófilos disminuido. Las anomalías de laboratorio de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) fueron el recuento absoluto de linfocitos disminuido, el recuento absoluto de neutrófilos disminuido, la glucosa elevada y la lipasa elevada.

Hubo que modificar (interrumpir o ajustar) la dosis debido a reacciones adversas en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas que llevaron a modificar la dosis con mayor frecuencia (incidencia $\geq 5\%$) fueron las náuseas y los vómitos.

En el 23,9% de los pacientes se registraron eventos adversos que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a suspender definitivamente el tratamiento eran de tipo gastrointestinal (5,6%).

Fallecieron el 18,3% de los pacientes. Las causas de muerte más frecuentes fueron la progresión de la enfermedad y la sepsis.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos sobre MS avanzada

La Tabla 7-3 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas según los datos conjuntos de dos estudios realizados en pacientes con MS avanzada. 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 7-3 presenta las anomalías de laboratorio importantes según los datos conjuntos de dos estudios realizados en pacientes con MS avanzada.

Tabla 7-3 Reacciones adversas notificadas en los estudios sobre MS avanzada

Reacción adversa	Rydapt (100 mg dos veces al día) N = 142			Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto urinario	13	2,1	0,7	Muy frecuente
Infección de las vías respiratorias altas	11	1,4	0	Muy frecuente
Neumonía	8,5	7,0	0	Frecuente
Sepsis	7,7	2,1	5,6	Frecuente
Bronquitis	5,6	0	0	Frecuente
Herpes oral	4,9	0	0	Frecuente
Cistitis	4,2	0	0	Frecuente
Sinusitis	4,2	0,7	0	Frecuente
Erisipela	3,5	1,4	0	Frecuente
Herpes zóster	3,5	0,7	0	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia febril	7,7	6,3	0,7	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario				
Hipersensibilidad	2,1	0	0	Frecuente
Choque (<i>shock</i>) anafiláctico	0,7	0	0,7	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	26	1,4	0	Muy frecuente
Mareos	13	0	0	Muy frecuente
Trastorno de la atención	7	0	0	Frecuente
Temblor	6,3	0	0	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto				
Vértigo	4,9	0	0	Frecuente

Reacción adversa	Rydapt (100 mg dos veces al día) N = 142			Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	
Trastornos vasculares				
Hipotensión	9,2	2,1	0	Frecuente
Hematoma	6,3	0,7	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				
Disnea	18	4,2	1,4	Muy frecuente
Tos	16	0,7	0	Muy frecuente
Derrame pleural	13	4,2	0	Muy frecuente
Epistaxis	12	2,1	0,7	Muy frecuente
Dolor orofaríngeo	4,2	0	0	Frecuente
Enfermedad pulmonar intersticial *	1,4	0	0	Frecuente
Neumonitis*	0,7	0	0	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	82	4,9	0,7	Muy frecuente
Vómitos	68	4,9	0,7	Muy frecuente
Diarrea	51	6,3	0	Muy frecuente
Estreñimiento	29	0,7	0	Muy frecuente
Dispepsia	5,6	0	0	Frecuente
Hemorragia gastrointestinal	4,2	2,8	0,7	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Edema periférico	35	3,5	0	Muy frecuente
Fatiga (cansancio)	31	7,0	1,4	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	27	4,2	0	Muy frecuente
Astenia	4,9	0	0,7	Frecuente
Escalofríos	4,9	0	0	Frecuente
Edema	4,2	0,7	0	Frecuente
Exploraciones complementarias				
Intervalo QT prolongado en el electrocardiograma*	10,6	0,7	0	Muy frecuente
Peso aumentado	5,6	2,8	0	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos				
Contusión	6,3	0	0	Frecuente
Caída	4,2	0,7	0	Frecuente

* Estas reacciones adversas se detectaron durante los estudios clínicos sobre MS avanzada y se incluyeron tras ser identificadas desde la comercialización del producto [20].

La Tabla 7-4 presenta la categoría de frecuencia de las anomalías de laboratorio notificadas en los ensayos clínicos sobre MS avanzada.

Tabla 7-4 Porcentaje de pacientes con anomalías de laboratorio en los estudios sobre MS avanzada

Anomalías de laboratorio	Rydapt (100 mg dos veces al día) N = 142		
	Grado 3 %	Grado 4 %	Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)
Glucosa elevada*	18,3	0,7	Muy frecuente
Recuento absoluto de neutrófilos disminuido	15,5	11,3	Muy frecuente
Recuento absoluto de linfocitos disminuido	38,7	7,0	Muy frecuente
Aspartato-aminotransferasa (AST) elevada	2,1	0,7	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa (ALT) elevada	3,5	0	Muy frecuente
Bilirrubina total elevada	4,9	0	Muy frecuente
Amilasa elevada	4,2	2,8	Muy frecuente
Lipasa elevada	14,8	2,8	Muy frecuente

*En estado posprandial.

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 7-5 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	
Dermatitis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet)*	De frecuencia desconocida

* Solo en la indicación de LMA.

Descripción de reacciones adversas de interés

Trastornos gastrointestinales

En la población de pacientes con MS avanzada, algunos pacientes necesitaron el ajuste o la interrupción de la dosis por alguno de los siguientes motivos: 17 (12%) de ellos por náuseas, 13 (9,2%) por vómitos y 7 (4,9%) por diarrea. El porcentaje de suspensiones definitivas del tratamiento fue bajo: solo 3 (2,1%) pacientes abandonaron el tratamiento debido a náuseas, 2 (1,4%) por vómitos y 1 (0,7%) por diarrea. La mayoría de los casos ocurrieron en los primeros 6 meses de tratamiento y se resolvieron satisfactoriamente con un medicamento preventivo de apoyo.

7 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 $C_{m\acute{a}x}$ 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 11 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 ($C_{m\acute{i}n}$) 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 ($C_{m\acute{i}n}$). No se observó ningún efecto en los metabolitos CGP62221 ni CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina (véase el apartado 11 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 $C_{m\acute{a}x}$ de la midostaurina en un 73% y del $AUC_{0-\infty}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ y el $AUC_{0-\text{últ}}$ 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 $AUC_{0-\infty}$ y el $AUC_{0-\text{últ}}$ 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 11 Farmacología clínica.

8 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 embrionario fetal 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 embriofetal.

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 resorciones 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.

9 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.

10 Farmacología clínica

Grupo farmacoterapéutico, ATC

Inhibidores de proteína-cinasas, 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

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

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 $T_{\text{máx}} = 2,5\text{-}3$ 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. Se han caracterizado y cuantificado en los excrementos al menos 16 metabolitos radiomarcados. En las heces, el metabolito preponderante es el P29.6B (26,7%). En la orina, el metabolito predominante es el P6B (ácido hipúrico o benzoilglicina)

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 ($C_{\text{mín}}$ 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. No se ha evaluado la farmacocinética de la midostaurina en pacientes con disfunción hepática severa al inicio (clase C de Child-Pugh).

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 ($15 \text{ ml/min} \leq$ 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 ($\text{Cl}_{\text{cr}} > 90 \text{ ml/min}$) 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.

11 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 12-1 para más detalles)

Tabla 12-1 Estudio: Características demográficas y nosológicas iniciales

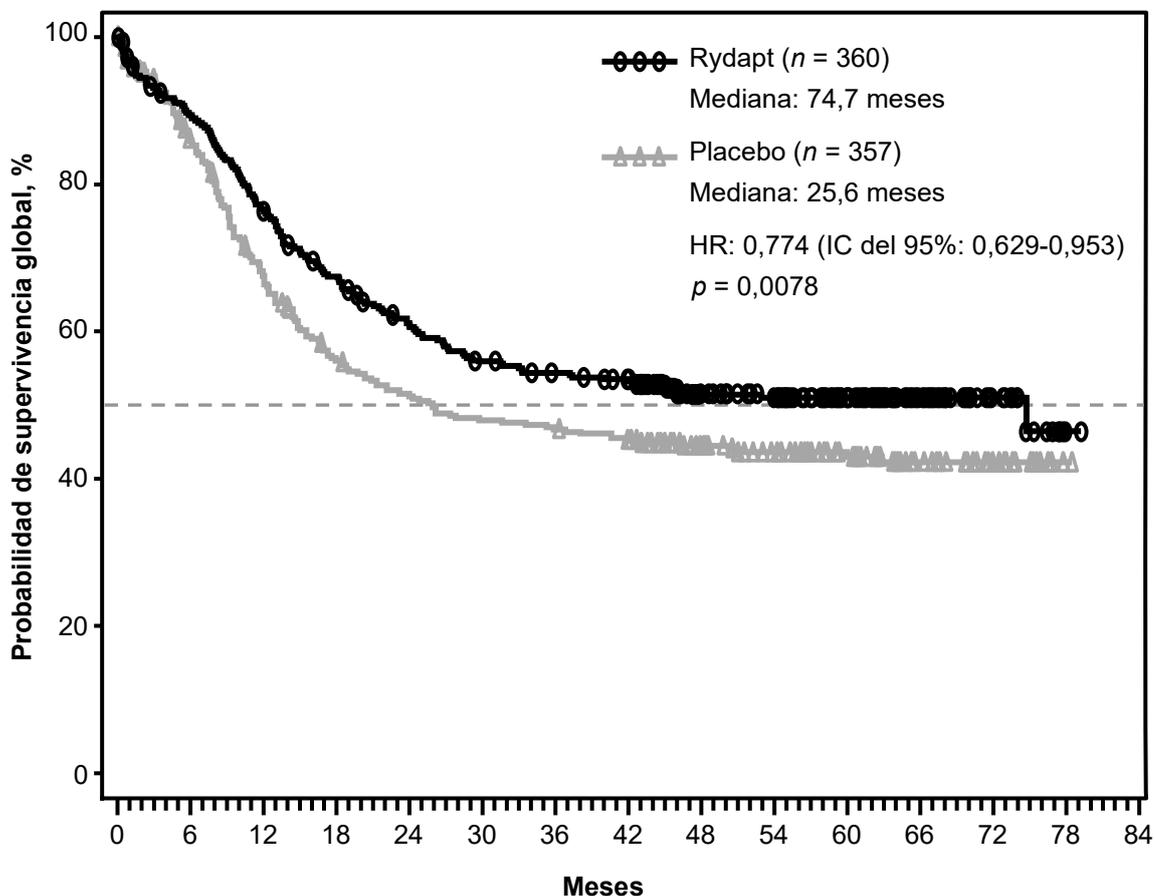
Características iniciales	MIDOSTAURINA N = 360	PLACEBO N = 357
Edad (años)		
Mediana/Máxima	47,0 / 59	48,0 / 60
Sexo [n (%)]		
Femenino	186 (51,7)	212 (59,4)
Masculino	174 (48,3)	145 (40,6)
Estado funcional (en la escala ECOG-Zubrod) [n (%)]		
0 a 2	352 (97,8)	346 (96,97)
3 a 4	8 (2,2)	11 (3,1)
Raza [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 ≥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 ≥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 12-2 y la Figura 12-1).

Figura 12-1 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global, sin censura estadística en el momento del TCM

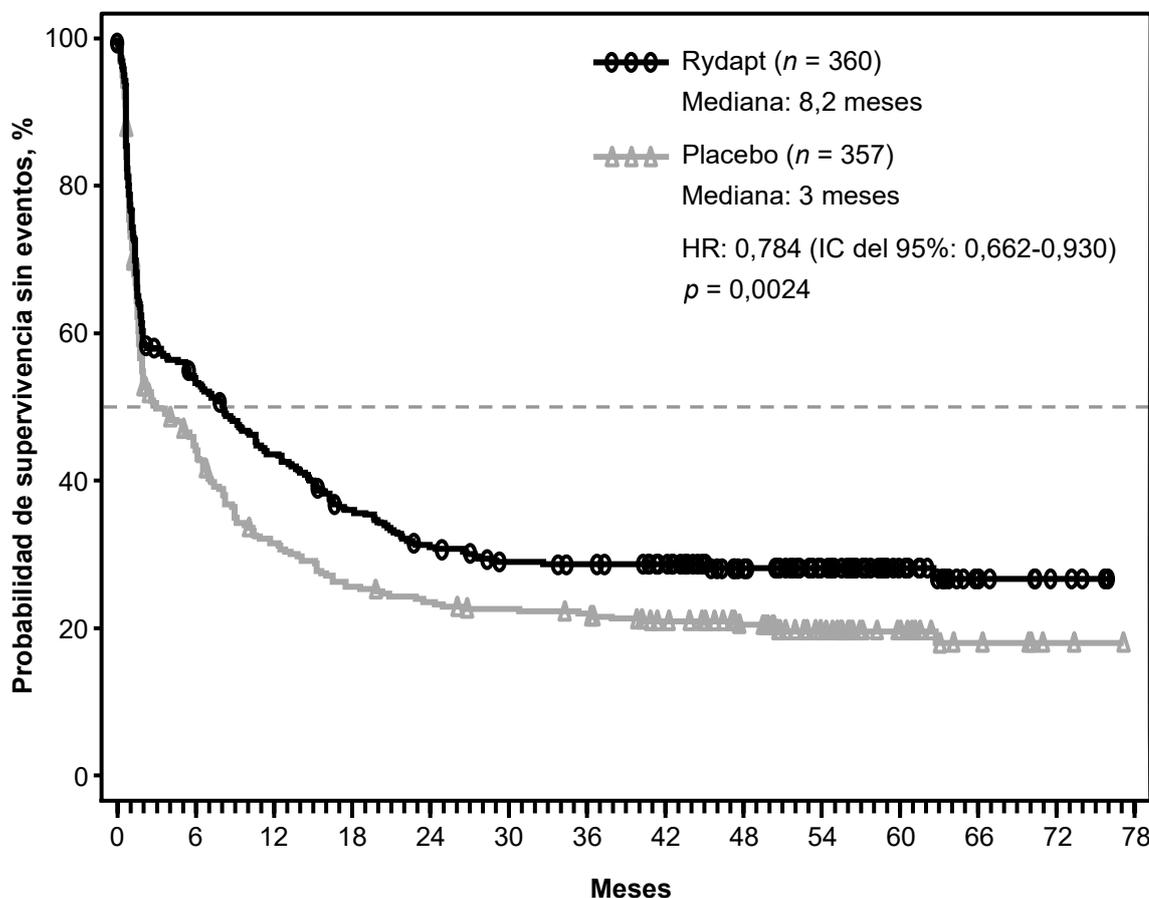


Pacientes en riesgo

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 12-2, Figura 12-2).

Figura 12-2 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 12-3.

Figura 12-3 Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global según si el paciente recibió o no un TCM en la LMA

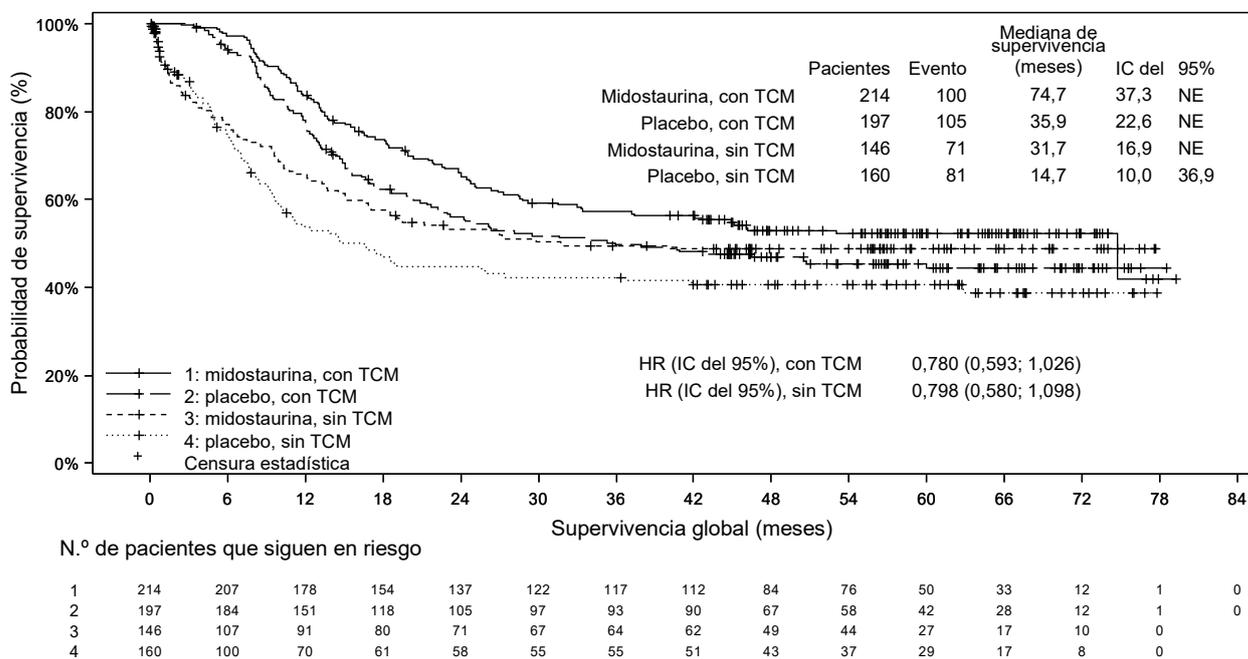


Tabla 12-2 Eficacia de Rydapt en la LMA

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
Remisión completa (RC)				
En los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]

Parámetro de eficacia	Rydapt n = 360	Placebo n = 357	HR [†] (IC del 95%)	Valor de p [‡]
En algún momento durante la inducción (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]

[†]Criterio de valoración principal. [‡]Criterio 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.

Mastocitosis sistémica (MS) avanzada

La eficacia de Rydapt en pacientes aquejados de mastocitosis sistémica agresiva (MSAgr) o de leucemia mastocitaria (LM), con o sin hematopatía clonal no mastocitaria asociada (HCNMA), conocidas genéricamente como «mastocitosis sistémica (MS) avanzada», se evaluó en dos estudios sin enmascaramiento, de un solo grupo y multicéntricos (142 pacientes en total).

El estudio pivotal fue un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y de un solo grupo, en el que participaron 116 pacientes con MS avanzada (estudio CPKC412D2201). Rydapt se administró por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día hasta que la enfermedad progresaba o la toxicidad se volvía intolerable. De los 116 pacientes inscritos en el estudio, se consideró que 89 eran aptos para la evaluación de la respuesta y constituyeron la población principal de análisis de la eficacia (PPAE). De esos pacientes, 73 padecían MSAgr (57 con HCNMA) y 16 sufrían de LM (6 con HCNMA). La mediana de edad en la PPAE era de 64 años y aproximadamente la mitad de los pacientes de esa población eran mayores de 65 años. Poco más de un tercio (36%) había recibido terapia antineoplásica previa contra la MS avanzada. Al inicio del estudio, el 65% de los pacientes de la PPAE presentaban más de un signo C medible. El 82% de los pacientes eran portadores de la mutación D816V de KIT.

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG). Las tasas de respuesta se evaluaron según los criterios de Valent y los criterios de Cheson modificados, y un comité de expertos del estudio validó las respuestas. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta, el tiempo transcurrido hasta obtener la respuesta y la supervivencia global. Las respuestas a Rydapt se muestran en la Tabla 12-3. Se observó actividad con independencia de la presencia de la mutación D816V de KIT, del número de terapias previas y

de la presencia o ausencia de una HCNMA. El 46% de los pacientes presentaban una disminución de más del 50% en los infiltrados de la médula ósea; y el 58%, una disminución de más del 50% en las cifras de triptasa sérica. El volumen del bazo se redujo en $\geq 10\%$ en el 68,9% de los pacientes que disponían de al menos una evaluación durante el estudio (el 26,7% de los pacientes tuvo una reducción $\geq 35\%$, que se correlaciona con una disminución del 50% determinada por palpación)

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

Tabla 12-3 Eficacia de Rydapt en la mastocitosis sistémica avanzada: Población principal de análisis de la eficacia

	Pacientes con MSAgr N = 73	Pacientes con LM N = 16	Todos N = 89
Criterio de valoración principal			
Respuesta global, n (%)	45 (61,6)	8 (50,0)	53 (59,6)
(IC del 95%)	(49,5; 72,8)	(24,7; 75,3)	(48,6; 69,8)
Respuesta mayor, n (%)	33 (45,2)	7 (43,8)	40 (44,9)
Respuesta parcial, n (%)	12 (16,4)	1 (6,3)	13 (14,6)
Enfermedad estable, n (%)	8 (11,0)	3 (18,8)	11 (12,4)
Progresión de la enfermedad, n (%)	7 (9,6)	3 (18,8)	10 (11,2)
Criterio de valoración secundario			
Mediana de duración de la respuesta, meses (IC del 95%)	24,1 (9,9; NE)	NA (3,6; NE)	31,4 (10,8; NE)
Mediana de supervivencia global, meses (IC del 95%)	28,7 (18,2; 38)	9,4 (7,5; NE)	26,8 (17,6; 34,7)

NE: no estimada; NA: no alcanzada.

Los resultados percibidos por el paciente se evaluaron mediante la Escala Memorial de Síntomas (MSAS) y el cuestionario de salud SF-12. Los síntomas comunicados más frecuentemente al inicio del estudio en la MSAS (con una frecuencia $>65\%$) eran: «falta de energía», «sensación de somnolencia» y «problemas para dormir». La frecuencia de todos los síntomas había disminuido al cabo de 12 ciclos de tratamiento, salvo la de las náuseas y los vómitos. La máxima mejoría se comunicó para el síntoma «pérdida de peso», cuya frecuencia disminuyó de 50% a 17%. Una pauta similar de mejorías se observó al cabo de 6 ciclos de tratamiento y en la mejor puntuación de la Escala Memorial de Síntomas completa (TMSAS) durante el estudio. En general, los pacientes que respondían mejoraban más que los que no respondían, sin que ninguno de sus síntomas empeorase. En lo que concierne a la puntuación del componente físico del cuestionario SF-12, al inicio del estudio la mejor puntuación media era inferior a la comunicada por una población sana, pero durante el estudio llegó a parecerse a la de una población sana, especialmente en los pacientes que respondían. Se observó una tendencia similar con el componente mental del SF-12.

Se realizó un estudio complementario de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en 26 pacientes con MS avanzada (CPKC412A2213). Rydapt se administró por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día. La falta de una respuesta mayor o parcial hacia el final

del segundo ciclo obligó a suspender definitivamente el tratamiento de estudio. Veinte pacientes (76,9%) padecían MSAgr (17 [85%] con HCNMA), y 6 (23,1%), una LM (2 [33,3%] con HCNMA). La mediana de edad era de 64,5 años y la mitad de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad. Al inicio, el 88,5% de los pacientes presentaban más de un signo C, y el 69,2% había recibido al menos un régimen antineoplásico previo.

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

12 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 9 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.

13 Información farmacéutica

Incompatibilidades

No procede.

Precauciones especiales de conservación

Ver envase secundario y/o terciario

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el envase original protegido de la humedad.

La información puede diferir en algunos países.

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

Instrucciones de uso y manipulación

No procede.

Precauciones especiales de eliminación

No procede.

Fabricante:

Véase la caja plegable.