

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

#### Rydapt

Inhibidor de proteína-cinasas

#### DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

##### Forma farmacéutica

Cápsulas blandas

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

Es posible que algunas dosis y formas farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

##### Sustancia activa

Cada cápsula contiene 25 mg de midostaurina.

##### Excipientes

(colocar listado cualitativo de excipientes de acuerdo a fórmula vigente en el registro sanitario)

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 (daunorubicina y citarabina) y consolidación (altas dosis de citarabina), y después, en

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

pacientes con respuesta completa, cada día en tratamiento de mantenimiento en monoterapia hasta la recaída durante 12 ciclos de 28 días cada uno.

**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**

Fase	Criterio	Dosificación de Rydapt
<u>Inducción, consolidación y mantenimiento</u>	<u>Infiltrados pulmonares de grado 3/4</u>	<u>Interrumpir Rydapt en el ciclo restante actual.</u> <u>Reiniciar Rydapt a la misma dosis cuando el infiltrado sea de grado <math>\leq 1</math></u>
	<u>Otras toxicidades no hematológicas de grados 3/4</u>	<u>Interrumpir Rydapt hasta que las toxicidades consideradas posiblemente relacionadas con Rydapt sean al menos de grado <math>\leq 2</math>, entonces reiniciar Rydapt.</u>
	<u>Intervalo QTc <math>&gt;470</math> ms y <math>\leq 500</math> ms</u>	<u>Disminuir Rydapt hasta 50 mg una vez al día en el ciclo restante. Reiniciar Rydapt a la dosis inicial en el siguiente ciclo si el intervalo QTc mejora a <math>\leq 470</math> ms al inicio del ciclo. Si no seguir con Rydapt 50 mg una vez al día.</u>
	<u>Intervalo QTc <math>&gt;500</math> ms</u>	<u>Detener o interrumpir Rydapt en el ciclo restante. Si justo antes del siguiente ciclo, el intervalo QTc mejora a <math>\leq 470</math> ms, reiniciar Rydapt a la dosis inicial. Si el intervalo QTc no mejorara al inicio del siguiente ciclo no administrar Rydapt durante ese ciclo. Rydapt puede detenerse tantos ciclos como sea necesario hasta que el intervalo QTc mejore.</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

<u>Solo mantenimiento</u>	<u>Neutropenia de grado 4 (RAN &lt;math&gt;&lt;0,5 \times 10^9/l&lt;/math&gt;)</u>	<u>Interrumpir Rydapt hasta RAN &gt;math&gt;1,0 \times 10^9/l&lt;/math&gt;, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día.</u> <u>Si persiste la neutropenia (RAN &lt;math&gt;&lt;1,0 \times 10^9/l&lt;/math&gt;) &gt;2 semanas y se sospechara que está relacionado con Rydapt, suspender Rydapt.</u>
	<u>Toxicidad persistente grado 1/2</u>	<u>Toxicidad persistente de grado 1 o 2 que los pacientes consideren inaceptable podría llevar a interrumpir el tratamiento hasta 28 días.</u>
<b>RAN: recuento absoluto de neutrófilos</b>		

### 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 o moderada (clase A o B 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 FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

Aún no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de RYDAPT en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad) (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

#### 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 (un vaso). 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.

#### 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, enzalutamida, fenitoína.**

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

##### Neutropenia / infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían RYDAPT en monoterapia o combinado con quimioterapia (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). En los estudios sobre MS avanzada, la neutropenia severa (RAN inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ ) solía revertir cuando se suspendía la administración de RYDAPT hasta observar una mejoría o cuando se retiraba 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 el RAN 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 1 y 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 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

Aunque se registraron casos mortales de insuficiencia cardíaca en estudios con Rydapt para otras indicaciones, 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 del tratamiento y durante el mismo).

**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 en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con RYDAPT si tales síntomas son de grado  $\geq 3$  (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 mujeres gestantes. La administración de midostaurina a ratas y conejas preñadas durante el período de la organogénesis resultó tóxica para el embrión o feto. Se debe advertir a las gestantes del riesgo para el 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 Y MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

## 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

daunorubicina (60 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m<sup>2</sup> 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 reacciones adversas 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. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de RYDAPT más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

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 retirada 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 3 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 4 presenta las anomalías de laboratorio importantes del mismo

Ref.: RF905206/17

Reg. I.S.P. N° B-2713/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

---

estudio de fase III registradas en pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3I*.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> %	RYDAPT + quimio, n = 345 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> %	
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
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
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>					
Neutropenia febril	83,4	80,5	83,5	83,0	Muy frecuente
Petequia	35,8	27	1,2	0,6	Muy frecuente
Linfopenia <sup>2</sup>	16,6	18,6	20	22,7	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>					
Hipersensibilidad	15,7	14,2	0,6	1,2	Muy frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>					
Hiperuricemia	8,3	6,2	0,6	0,6	Frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Insomnio	12,2	8	0	0,3	Muy frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>					
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
<b>Trastornos oculares</b>					
Edema palpebral	3,1	0,4	0	0	Frecuente
<b>Trastornos cardíacos</b>					
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
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>					
Epistaxis	27,5	23,5	2,6	0,6	Muy



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> , %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> , %	RYDAPT + quimio, n = 345 <sup>1</sup> , %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> , %	
Dolor laríngeo	11,8	9,7	0,6	0,9	frecuente Muy frecuente
Disnea	10,9	12,4	5,5	3,9	Muy frecuente
Derrame pleural	5,7	3,5	0,9	0,9	Frecuente
Rinofaringitis	8,7	6,6	0	0	Frecuente
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	0,4	2,3	0,9	Frecuente
<b>Trastornos gastrointestinales</b>					
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
Malestar anorrectal	7	4	0,9	0	Frecuente
Malestar abdominal	3,5	0,9	0	0	Frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>					
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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>					
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
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>					

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Reacciones adversas	Todos los grados		Grados 3 o 4		Categoría de frecuencia
	RYDAPT + quimio, n = 229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 226 <sup>1</sup> %	RYDAPT + quimio, n = 345 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio, n = 335 <sup>1</sup> %	
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
Prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial	12,7	8,4	2,6	1,8	Muy frecuente
Aumento de peso	6,6	3,1	0,6	0,3	Frecuente

<sup>1</sup>En los centros de los estudios 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 grados 3 y 4. Por lo tanto, los eventos adversos de todos los grados se resumen solo en los pacientes de los centros de los estudios no norteamericanos, mientras que los eventos adversos de los grados 3 y 4 se resumen en los pacientes de todos los centros de los estudios.

<sup>2</sup>Se observó una mayor frecuencia con RYDAPT durante la fase de mantenimiento, véase el epígrafe «Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento» un poco más adelante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

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

<b>Anomalia de laboratorio importante</b>	<b>RYDAPT 50 mg dos veces al día (n = 345) Grado 3 o 4 %</b>	<b>Placebo (n = 335) Grado 3 o 4 %</b>	<b>Categoría de frecuencia (basada en todos los grados)</b>
Disminución del recuento absoluto de neutrófilos	85,8	86,9	Muy frecuente
Disminución de la hemoglobina	78,6	77,6	Muy frecuente
Aumento de la aspartato-transaminasa (AST)	6,4	6,0	Muy frecuente
Aumento de la alanina-transaminasa (ALT)	19,4	14,9	Muy frecuente
Hipercalcemia	0,6	0,3	Frecuente
Hipopotasemia	13,9	14,3	Muy frecuente
Hipernatremia	1,2	1,8	Muy frecuente

**Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento**

Aunque la Tabla 3 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  $\geq 5\%$  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 con RYDAPT durante la fase de mantenimiento fueron la disminución del recuento absoluto de neutrófilos (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 retiradas (1,2% en el grupo de RYDAPT frente al 0% en el grupo del placebo).

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

#### Descripción de reacciones adversas de especial 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 antiemético profiláctico de apoyo y solo en dos pacientes, uno de cada grupo terapéutico, llevaron a retirar el tratamiento.

## INTERACCIONES

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *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, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de RYDAPT se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la  $C_{m\acute{a}x}$  fue 1,8 veces mayor y el  $AUC_{0-\infty}$ , diez 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 estacionario en un subgrupo de pacientes ( $n = 7$ ) reveló que la exposición a la midostaurina ( $C_{m\acute{i}n}$ ) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron 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 CGP62221 ni en 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia 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, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la  $C_{\text{máx}}$  de midostaurina en un 73% y el  $AUC_{0-\infty}$  en un 96%, respectivamente. 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**

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Según los resultados de la inhibición *in vitro*, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que son sustratos de las isoformas CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o de la proteína de transporte OATP1B1 deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podrían requerir ajustes posológicos para mantener una exposición óptima (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

#### **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 gestante.

No se han realizado estudios comparativos adecuados en mujeres gestantes. 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

---

prevista con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basada en el AUC. Se debe informar a las gestantes del riesgo para el feto.

**Datos en animales**

En los estudios de desarrollo embrionario 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 de 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 los AUC de las respectivas especies.

En un estudio de desarrollo pre 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 y un retraso de la apertura ocular y la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna con la dosis de 30 mg/kg (basada en el AUC) fue más de 200 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 o 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 se excretan en 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 antes de comenzar el 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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

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. **Actualmente se desconoce si midostaurina puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales, por lo que las mujeres que utilicen anticonceptivos hormonales deben añadir un método anticonceptivo de barrera.**

Los varones sexualmente activos que tomen RYDAPT deben usar un preservativo durante el coito con mujeres fértiles 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**

RYDAPT puede menoscabar la fecundidad en el ser humano. 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  $\geq 3$  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**

##### **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-cinásico) 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 la transducción de señales anómala de KIT e inhibe la proliferación y la supervivencia de los mastocitos y la liberación de histamina.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

---

También inhibe muchas otras tirosina-cinasas receptoras, como FGFR 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 antineoplásicos (salvo el metotrexato) inhibe la multiplicación celular de forma sinérgica en líneas celulares de LMA que expresan los receptores FLT3-ITD.

#### Farmacodinámica

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 o 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 las  $C_{\min}$  máximas medianas que se logran con una dosis de 100 mg dos veces al día, ni la midostaurina, ni el CGP62221 o el CGP52421 parecían ser capaces de causar una prolongación clínicamente significativa del QTcF dado que los límites superiores del cambio previsto a esa concentración eran menores que 10 ms; en concreto eran de 6,3, 2,4 y 4,7 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, la absorción de 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 cetógena ( $T_{\max}$  mediano = entre 2,5 y 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.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

---

**Distribución**

La media geométrica del volumen aparente de distribución en los tejidos de la midostaurina es elevada ( $V_z/F = 95,2$  l). La midostaurina y sus metabolitos se difunden principalmente en el plasma y no en los eritrocitos. Los datos *in vitro* han revelado que la midostaurina se fija a proteínas plasmáticas en más del 98%, 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, 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 20,5, 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 desviaba demasiado de la recta de proporcionalidad con la dosis tras administraciones únicas en la gama de 25 a 100 mg. En cambio, los valores de exposición caían por debajo de la recta de proporcionalidad con la dosis tras administraciones repetidas en la gama de 50 a 225 mg al día.

Tras la administración de múltiples dosis orales, la midostaurina exhibía 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 estacionario 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

---

**Evaluación *in vitro* de la capacidad de interacción del fármaco****Interacciones farmacológicas a través de enzimas****Inhibición del citocromo P450**

Habida cuenta de los datos *in vitro*, la midostaurina y sus metabolitos activos CGP52421 y CGP62221 se consideran inhibidores y pueden aumentar la exposición de los fármacos coadministrados que se eliminen principalmente a través de ciertos citocromos. Por lo tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de las isoformas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o 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.

**Inducción del citocromo P450**

Los datos *in vitro* indican asimismo que la midostaurina y sus metabolitos activos CGP52421 y CGP62221 actúan como inductores y pueden disminuir la exposición de los medicamentos coadministrados que se eliminen principalmente a través de ciertos citocromos. Por lo tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de las isoformas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP3A 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.

**Interacciones farmacológicas a través de transportadores**

Los datos *in vitro* indican que la midostaurina puede provocar aumentos importantes en la exposición de los fármacos u otras sustancias que sean sustratos de la proteína de transporte OATP1B1. Por lo tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la OATP1B1 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.

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

Se dispone de escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de RYDAPT en esta población. La farmacocinética de la midostaurina en pacientes pediátricos se investigó en un estudio de fase I usando un enfoque farmacocinético poblacional 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* que recibieron dosis escalonadas del fármaco en monoterapia. Después de hacer los ajustes necesarios en función de los pesos corporales, las exposiciones de la midostaurina y sus dos metabolitos en los pacientes pediátricos se encontraban dentro de los límites previstos por la modelización de los datos de los adultos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

---

**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 anticipados 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 de la persona.

**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 anticipados en la exposición tuvieran interés clínico. No es necesario ajustar la dosis de midostaurina en función del sexo de la persona.

**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 especializado de disfunción hepática se evaluó la exposición sistémica de la midostaurina en sujetos con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos con función hepática normal (controles) al inicio del estudio. No hubo aumentos clínicamente importantes en la exposición (AUC) a la midostaurina plasmática en los sujetos con disfunción hepática leve o moderada en comparación con los controles. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada 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 especializado 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 otras indicaciones como Mastocitosis avanzada (n = 141). De esos 321 pacientes, 177 tenían una disfunción renal preexistente ( $15 \text{ ml/min} \leq$  depuración de creatinina  $[\text{CrCL}] < 90 \text{ ml/min}$ ) de tipo leve (n = 113), moderada (n = 60) o severa (n = 4). Ciento cuarenta y cuatro (144) pacientes tenían la función renal normal ( $\text{CrCL} > 90 \text{ ml/min}$ ) 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

## 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<sup>2</sup> del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con una dosis elevada de citarabina (3 g/m<sup>2</sup> 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 patológicas (véase la Tabla 7 para más detalles).

**Tabla 7 Estudio: Características demográficas y patológicas iniciales**

Características iniciales	MIDOSTAURINA $n = 360$	PLACEBO $n = 357$
<b>Edad (años)</b>		
Mediana/Máxima	47,0 / 59	48,0 / 60
<b>Sexo [n (%)]</b>		
Femenino	186 (51,7)	212 (59,4)
Masculino	174 (48,3)	145 (40,6)
<b>Estado general (en la escala ECOG—Zubrod) [n (%)]</b>		
0 a 2	352 (97,8)	346 (96,97)
3 a 4	8 (2,2)	11 (3,1)
<b>Raza [n (%)]</b>		
Desconocida o no comunicada	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)
<b>Estado mutacional de <i>FLT3</i> [n (%)]</b>		
ITD < 0,7	171 (47,5)	170 (47,6)
ITD $\geq 0,7$	108 (30,0)	106 (29,7)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

	<b>MIDOSTAURINA</b>	<b>PLACEBO</b>
<b>Características iniciales</b>	<b>n = 360</b>	<b>n = 357</b>
TKD	81 (22,5)	81 (22,7)

*ITD: Duplicación en tándem interna. TKD: Mutación en el dominio con actividad de tirosina-cinasa.*

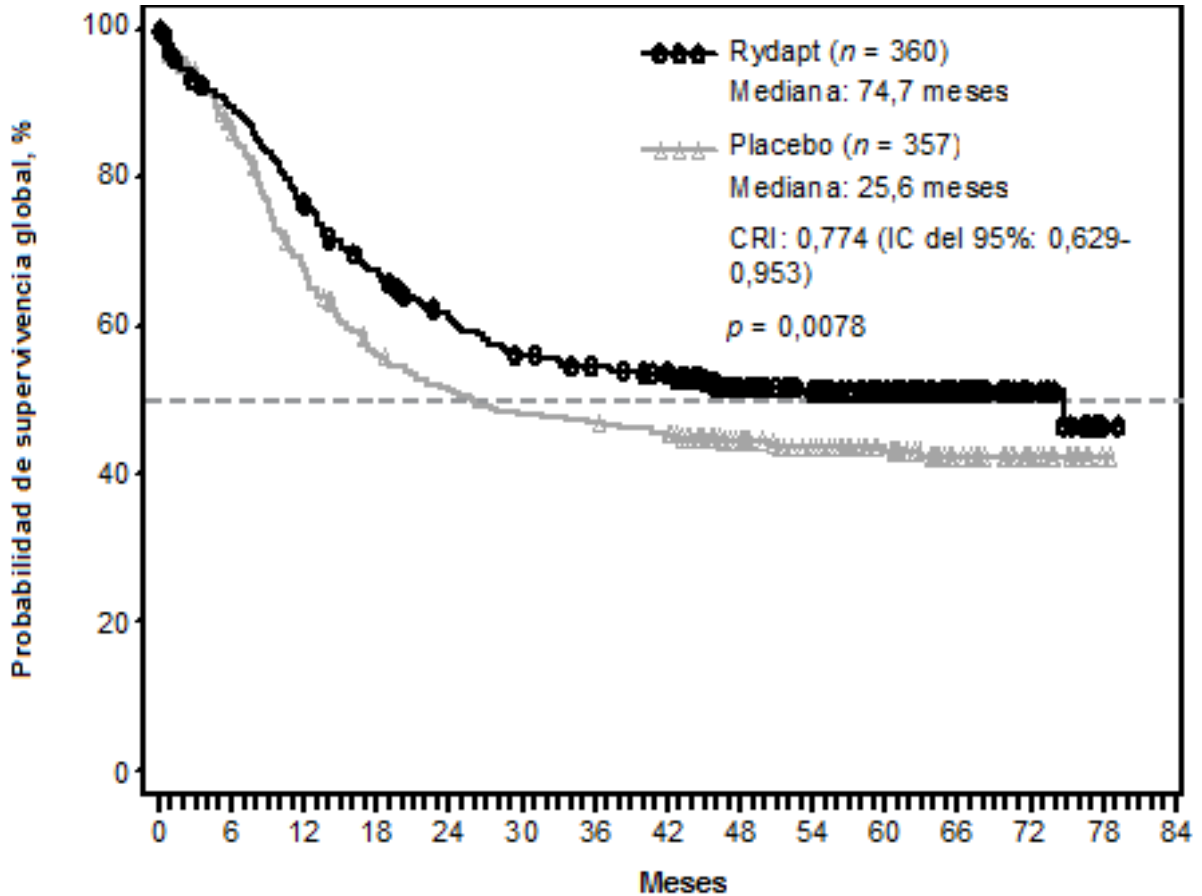
*Nota: ITD < 0,7, ITD ≥0,7 y TKD representan los estratos de la aleatorización.*

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 o antes de la infusión de las células madre. 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 alguna 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 8 y la Figura 1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
 RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

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



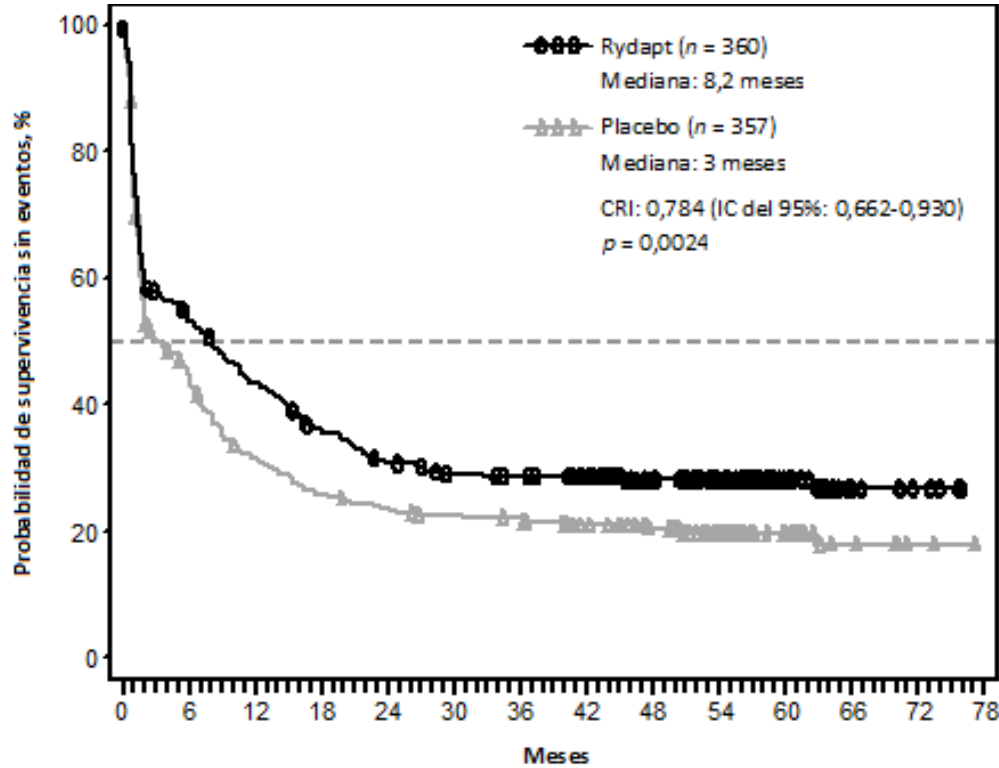
Pacientes en riesgo

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 alguna 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 8, Figura 2).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

**Figura 2** Curva 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 midostaurina y del 41% en el del placebo.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg

Tabla 8 Eficacia de RYDAPT en la LMA

Parámetro de eficacia	RYDAPT n = 360	Placebo n = 357	CRI* (IC del 95%)	Valor de p*
<b>Supervivencia global (SG)<sup>1</sup></b>				
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
<b>Supervivencia sin eventos (SSEV)<sup>2</sup></b>				
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 algún 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
<b>Meses de supervivencia sin enfermedad (SSE)</b>				
Mediana de SSE, en meses (IC del 95%)	26,7(19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
<b>Remisión completa (RC)</b>				
En los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 <sup>§</sup>
En algún momento durante la inducción (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 <sup>§</sup>

<sup>1</sup>Criterio de valoración principal. <sup>2</sup>Criterio de valoración secundario clave; NE: No estimado;

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

<sup>§</sup>Valor de p unilateral calculado con la prueba del orden logarítmico estratificada por el factor «mutación de FLT3».

<sup>§</sup>No significativo.

## 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, GGP52421 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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

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: tracto gastrointestinal (emesis en perros y monos, diarrea y alteración de la mucosa), testículos (disminución de la espermatogénesis), médula ósea (hipocelularidad) y órganos linfáticos (reducción o atrofia). Los efectos en la médula ósea y los órganos linfáticos se acompañaban de alteraciones hematológicas (disminución de leucocitos, linfocitos y parámetros eritrocitarios). En estudios prolongados de al menos 3 meses de duración se observaron elevaciones sistemáticas de enzimas hepáticas (ALT y AST) en ratas, perros y monos, sin que se correspondieran con alteraciones anatomopatológicas en el hígado. En los perros se apreció una inhibición de la espermatogénesis con dosis  $\geq 3$  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 Y MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

**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 carcinogénesis.

**INCOMPATIBILIDADES**

No procede.

**CONSERVACIÓN**

Ver envase secundario o terciario.

**Almacenar a no más de X°C (según lo indicado en el expediente de registro sanitario)**

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**

No procede.

**PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN**

No procede.

Ref.: RF905206/17

Reg. I.S.P. N° B-2713/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

**RYDAPT CÁPSULAS BLANDAS 25 mg**

---

**Fabricante:**

Ver envase secundario o terciario.

**Prospecto internacional**

Información publicada en: Marzo de 2017

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**