

RYDAPT®
midostaurina

APRESENTAÇÕES

Rydapt® 25 mg - embalagens contendo 112 cápsulas moles.

VIA ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 25 mg de midostaurina.

Excipientes:

Solução de preenchimento da cápsula: óleo de rícino hidrogenado etoxilado, macrogol, álcool etílico, glicerídeos de óleo de milho, racealfatocoferol.

Revestimento da cápsula: gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Rydapt é indicado em combinação com a quimioterapia padrão de indução com daunorrubicina e citarabina e de consolidação com citarabina em altas doses, e para pacientes em resposta completa seguida por monoterapia de manutenção com Rydapt, para pacientes adultos com leucemia mieloide aguda (LMA) recém diagnosticada com mutação de FLT3 (vide seção Posologia e Modo de Usar).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

Estudo A2301 (RATIFY)

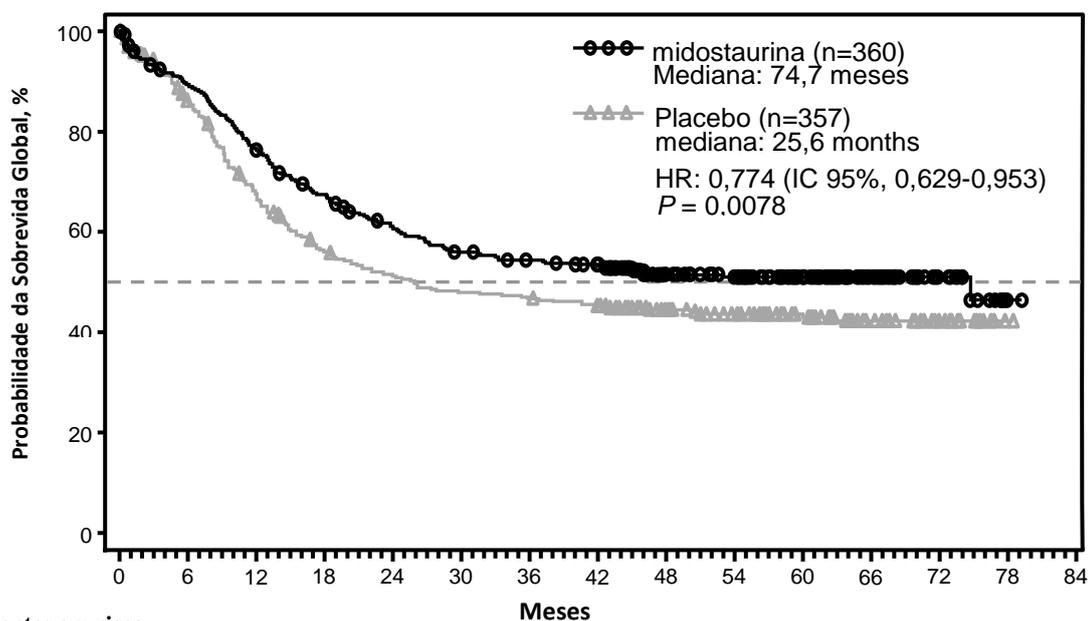
A eficácia e a segurança de midostaurina em combinação com quimioterapia padrão *versus* placebo em combinação com quimioterapia padrão e como monoterapia de manutenção foi investigada em 717 pacientes (18 a 60 anos de idade) em um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego. Os pacientes com LMA recém diagnosticada com mutação de FLT3 foram determinados aleatoriamente (1:1) para receber midostaurina 50 mg duas vezes ao dia (n=360) ou placebo (n=357) sequencialmente em combinação com daunorrubicina padrão (60 mg/m² diários nos dias 1-3)/indução de citarabina (200 mg/m² por dia nos dias 1-7) e consolidação de citarabina em altas doses (3g/m² a cada 12 horas nos dias 1, 3, 5), seguida de tratamento contínuo com midostaurina ou placebo de acordo com a atribuição inicial de até 12 ciclos adicionais (28 dias/ciclo). Embora o estudo incluía pacientes com várias alterações citogenéticas relacionadas à LMA, pacientes com leucemia promielocítica aguda (M3) ou LMA relacionada à terapia foram excluídos. Os pacientes foram estratificados pelo perfil da mutação FLT3: TKD, ITD com razão alélica < 0,7 e ITD com razão alélica ≥ 0,7.

Os dois grupos de tratamento estavam, de maneira geral, equilibrados em relação aos dados demográficos das características da doença na linha basal. A mediana de idade dos pacientes foi 47 anos (faixa: 18 a 60 anos), a maioria dos pacientes apresentou escala de desempenho do ECOG de 0 ou 1 (88,3%), e muitos pacientes apresentaram LMA *de novo* (95%). Dos pacientes com informação de raça relatada, 88,1% eram caucasianos. A maioria dos pacientes (77,4%) apresentava mutações FLT3-ITD, muitos deles (47,6%) com uma taxa alélica baixa (<0,7), e 22,6% dos pacientes apresentavam mutações FLT3-TKD. Quarenta e oito por cento eram homens no braço da midostaurina e 41% no braço placebo.

Os pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCT) deixaram de receber o tratamento do estudo antes do início do regime de condicionamento para TCT. A taxa global de TCT foi de 59,4% (214/360) dos pacientes no braço de midostaurina associada à quimioterapia padrão *versus* 55,2% (197/357) no braço de placebo associado à quimioterapia padrão. Todos os pacientes foram acompanhados quanto à sobrevida.

O desfecho primário do estudo foi a sobrevida global (SG), medida a partir da data da randomização até a morte por qualquer causa. A análise primária foi realizada após um acompanhamento mínimo de aproximadamente 3,5 anos após a randomização do último paciente. O estudo demonstrou um aumento estatisticamente significativo na SG com uma redução de risco de morte de 23% para midostaurina associada à quimioterapia padrão em comparação com placebo associado à quimioterapia padrão (vide Tabela 1 e Figura 1).

Figura 1 - Curva de Kaplan-Meier para a sobrevida global, não censurada para TCT



Pacientes em risco

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

O desfecho secundário chave do estudo foi a sobrevida livre de eventos (SLE; um evento SLE é definido como falha em obter remissão completa (RC) dentro de 60 dias do início da terapia de protocolo, recidiva ou morte por qualquer causa). Houve um aumento estatisticamente significativo na SLE para midostaurina associada à quimioterapia padrão em comparação com placebo associado à quimioterapia padrão (HR: 0,78 [IC de 95%, 0,66 a 0,93] p = 0,0024), e uma SLE mediana de 8,2 meses e 3,0 meses, respectivamente; vide Tabela 1.

Tabela 1 - Eficácia da midostaurina na LMA

Parâmetro de Eficácia	midostaurina n = 360	Placebo n = 357	FC* (IC de 95%)	Valor de p [‡]
Sobrevida global (SG)¹				
SG mediana em meses (IC de 95%)	74,7 (31,5, NE)	25,6 (18,6, 42,9)	0,77 (0,63, 0,95)	0,0078
Estimativas de Kaplan-Meier em 5 anos (IC de 95%)	0,51 (0,45, 0,56)	0,43 (0,38, 0,49)		
Sobrevida Livre de Eventos (SLE)²				

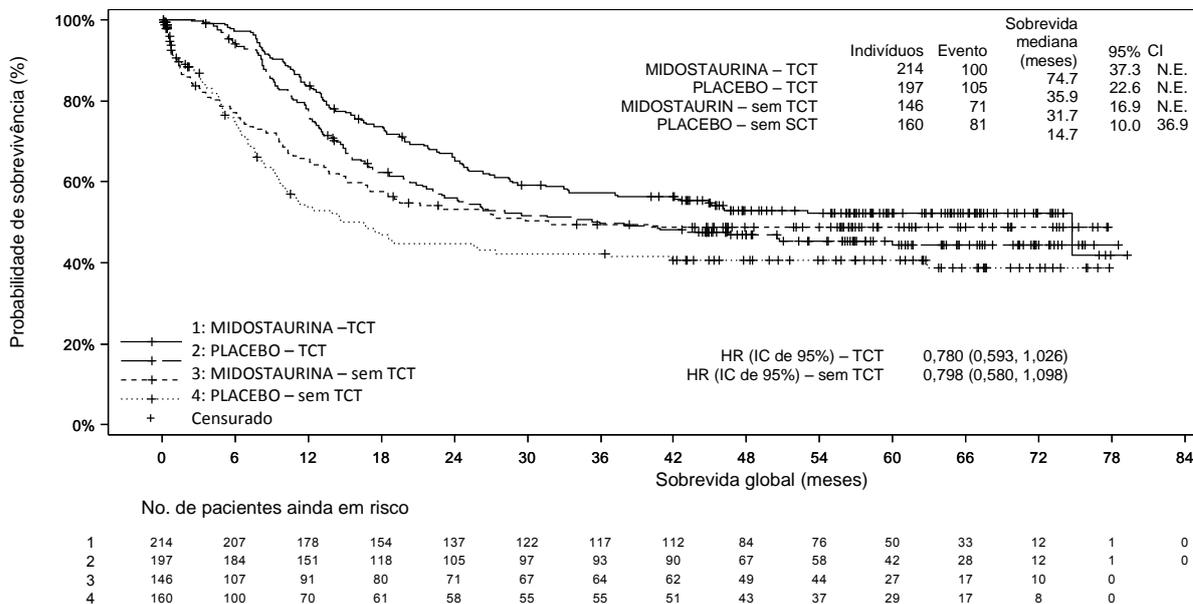
SLE mediana em meses, considerando RCs dentro de 60 dias do início do tratamento (IC de 95%)	8,2 (5,4, -10,7)	3,0 (1,9, 5,9)	0,78 (0,66, 0,93)	0,0024
SLE mediana em meses, considerando RCs a qualquer momento durante a indução (IC de 95%)	10,2 (8,1, -13,9)	5,6 (2,9, 6,7)	0,73 (0,61, 0,87)	0,0001
Sobrevida Livre de Doença (SLD)				
SLD mediana em meses (IC de 95%)	26,7 (19,4, NE)	15,5 (11,3, 23,5)	0,71 (0,55, 0,92)	0,0051
Remissão completa (RC)				
Dentro de 60 dias do início do tratamento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,073 [§]
Qualquer momento durante a indução (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,027 [§]
Incidência cumulativa de recidiva (ICR)				
Mediana (IC de 95%)	NE (25,7, NE)	17,6 (12,7, 46,3)	0,68 (0,52, 0,89)	0,0023
¹ desfecho primário. ² desfecho secundário chave; NE: Não estimado, *Razão de risco (RR) calculado utilizando o modelo de regressão de Cox estratificado de acordo com o fator de mutação de FLT3 de randomização. [¥] valor de p unilateral calculado utilizando o teste de log-rank estratificado de acordo com o fator de mutação de FLT3 de randomização. [§] Não Significativo				

Houve uma tendência favorável à midostaurina em relação à taxa de RC no dia 60 para o braço de midostaurina (58,9% vs. 53,5%; p = 0,073), que permaneceu quando consideradas todos as RCs durante a indução (65,0% vs. 58,0%; p = 0,027). Além disso, em pacientes que obtiveram remissão completa durante a indução, a incidência cumulativa de recidiva aos 12 meses foi de 26% no braço midostaurina versus 41% no grupo placebo.

As análises de sensibilidade para SG e SLE quando censuradas no momento da TCT também corroboraram o benefício clínico da midostaurina associada à quimioterapia padrão em relação ao placebo.

Os resultados para SG pelo status TCT são mostrados na Figura 2. Para a SLE, considerando remissões completas dentro de 60 dias do início do tratamento de estudo, a HR foi 0,602 (IC de 95%: 0,372, 0,974) para pacientes com TCT e 0,827 (IC de 95%: 0,689, 0,993) para pacientes sem TCT, favorecendo a midostaurina.

Figura 2 - Curva de Kaplan Meier para a sobrevida global pelo status de TCT em LMA



Em uma análise de subgrupo, nenhum benefício de SG aparente foi observado em mulheres, no entanto, um benefício do tratamento foi observado em mulheres em todos os desfechos secundários de eficácia (vide Tabela 2).

Tabela 2 – Visão geral da SG, SLE, RC, SLP e ICR por gênero em LMA

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

*Probabilidade calculada como (Nenhuma remissão completa em tratamento / Remissão completa em tratamento) / (Nenhuma remissão completa no placebo / remissão completa no placebo)
HR= Hazard ratio; OR=probabilidade

A eficácia e segurança em pacientes com idade entre 60 e 70 anos foram avaliadas em um estudo fase II, braço único, iniciado por investigador de midostaurina em combinação com indução intensiva, consolidação incluindo TCT alogênico e manutenção como monoterapia em pacientes com LMA com mutação FLT3-ITD. Com base em uma análise interina, a taxa de SLE aos 2 anos (desfecho primário) foi 27,1% (IC de 95%: 16,6%, 44,1%) e a SG mediana foi 15,5 meses em pacientes com mais de 60 anos de idade (46 de 145 pacientes).

Referências bibliográficas

Summary of Clinical Efficacy] PKC412 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy in FLT3-mutated Acute Myeloid Leukemia (LMA). Novartis. 2016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase. Código ATC: L01XE39

Mecanismo de ação

A midostaurina inibe múltiplos receptores de tirosinaquinase, incluindo as quinases FLT3 e KIT. A midostaurina inibe a sinalização do receptor FLT3 e induz a parada do ciclo celular e a apoptose em células leucêmicas que expressam os receptores com mutação FLT3 ITD ou TKD ou os receptores com superexpressão de FLT3 do tipo selvagem. Dados *in vitro* indicam que a midostaurina inibe receptores KIT com mutação D816V a níveis de exposição alcançados em pacientes (média atingida em exposição mais alta que o IC50). Dados *in vitro* indicam que os receptores KIT do tipo selvagem são inibidos a um grau muito menor a essas concentrações (média atingida em exposição menor que o IC50). A midostaurina interfere com a sinalização mediada por D816V KIT aberrante e inibe a proliferação de mastocitócitos, sobrevivência e liberação de histamina.

Além disso, a midostaurina inibe vários outros receptores de tirosina-quinase tais como PDGFR (receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas) ou VEGFR2 (receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2), bem como, membros da família PKC de serina/treonina quinase (proteína quinase C). A midostaurina se liga ao domínio catalítico destas quinases e inibe a sinalização mitogênica dos respectivos fatores de crescimento nas células, resultando na parada do crescimento.

A midostaurina em combinação com agentes quimioterápicos (citarabina, doxorubicina, idarrubicina e daunorrubicina) resultou em inibição sinérgica do crescimento em linhagens celulares de LMA com expressão de FLT3-ITD.

Efeitos farmacodinâmicos

Dois metabólitos principais foram identificados em modelos murinos e humanos, isto é, CGP62221 e CGP52421. Em ensaios de proliferação com células que expressam FLT3-ITD, CGP62221 mostrou potência semelhante em comparação com o composto de original, no entanto CGP52421 foi aproximadamente 10 vezes menos potente.

Eletrofisiologia cardíaca

Um estudo dedicado QT em 192 indivíduos saudáveis com uma dose de 75 mg duas vezes ao dia não revelou prolongamento clinicamente significativo do QT por midostaurina e CGP62221, mas a duração do estudo não foi suficientemente longa para estimar os efeitos do prolongamento QTc do metabólito de ação prolongada CGP52421.

Propriedades farmacocinéticas

A midostaurina é um composto com boa absorção e fraca solubilidade. Dois dos seus metabólitos demonstraram atividades farmacológicas (CGP52421 e CGP62221). Após doses múltiplas, a farmacocinética de midostaurina e CGP62221 foi dependente do tempo, com um aumento inicial observado na primeira semana seguido por um declínio das concentrações até atingir o estado de equilíbrio no dia 28. As concentrações de CGP52421 não parecem diminuir tão significativamente quanto para midostaurina e CGP62221.

Absorção

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

Em humanos, a absorção de midostaurina foi rápida após administração oral, com T_{máx} de radioatividade total observado em 1-3 horas após a dose. A análise da população farmacocinética indicou que a absorção em pacientes foi menor do que a dose proporcional a doses > 50 mg duas vezes ao dia.

Em indivíduos saudáveis, após administração de uma dose única de 50 mg de midostaurina com alimento, a AUC de midostaurina aumentou para 20800 ng*h/ml e C_{máx} diminuiu para 963 ng/ml (vide seção “Interações Medicamentosas”). Similarmente, para os metabólitos CGP52421 e CGP62221 a ASC aumentou para 19000 e 29200 ng*h/ml e C_{máx} diminuiu para 172 e 455 ng/ml, respectivamente. O tempo até o pico de concentração também foi retardado na presença de uma refeição rica em gordura. O T_{máx} foi retardado para todos os indivíduos, o T_{máx} mediano da midostaurina foi 3 h., e, para CGP52421 e CGP62221, o T_{máx} foi retardado para 6 e 7 horas respectivamente.

Em estudos clínicos, a eficácia e a segurança de Rydapt foram investigadas após administração com uma refeição leve. Após várias doses orais múltiplas de 100 mg de midostaurina, a C_{min} , ss plasmática da midostaurina em pacientes com LMA foi 919 ng/ml. O C_{min} , ss do CGP62221 na população com LMA foi 1610 ng/ml. O C_{min} ,ss do CGP52421 na população com LMA foi 8630 ng/ml.

Distribuição

A midostaurina tem uma distribuição tecidual de média geométrica de 95,2 L (Vz/F). A midostaurina e seus metabólitos são distribuídos principalmente no plasma ao invés de nos glóbulos vermelhos. Os dados *in vitro* mostraram que a midostaurina fica mais de 98% ligada às proteínas do plasma, tais como, albumina, α 1 glicoproteína ácida (AGP) e lipoproteína.

Biotransformação

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

Eliminação

As meia-vidas terminais medianas de midostaurina, CGP62221 e CGP52421 no plasma são aproximadamente 20,5, 32,3 e 482 horas. O *clearance* plasmático médio aparente (CL/F) foi de 2,4-3,1 L/h em indivíduos saudáveis. Na LMA, as estimativas farmacocinéticas da população para *clearance* da midostaurina no estado de equilíbrio foram de 5,9 L/h. Os resultados do estudo do Equilíbrio de Massa Humana indicaram que a excreção fecal é a principal via de excreção (78% da dose), e principalmente na forma de metabólitos (73% da dose), enquanto a midostaurina inalterada responde por 3% da dose. Apenas 4% da dose é recuperada na urina.

Linearidade/não-linearidade

Em geral, a midostaurina e os seus metabólitos não apresentaram desvio importante da proporcionalidade de dose após uma única dose variando de 25 mg a 100 mg. Contudo, houve um aumento na exposição menos do que proporcional à dose após doses múltiplas dentro da faixa de doses de 50 mg a 225 mg por dia.

Após doses orais múltiplas, a midostaurina apresentou uma farmacocinética dependente do tempo, com um aumento inicial das concentrações plasmáticas durante a primeira semana (pico $C_{mín}$), seguido de um declínio do tempo até o estado de equilíbrio após aproximadamente 28 dias (diminuição de 2,5 vezes). Apesar do mecanismo exato para a diminuição da concentração de midostaurina não ser claro, é provavelmente dado as propriedades de auto-indução da midostaurina e seus dois metabólitos CGP52421 e CGP62221 sobre a CYP3A4. A farmacocinética do metabólito CGP62221 mostrou uma tendência semelhante. No entanto, as concentrações de CGP52421 aumentaram até 9 vezes para LMA em comparação com a midostaurina após um mês de tratamento.

Avaliação *in vitro* do potencial de interação medicamentosa

Enzimas - interações medicamentosas

Inibição do citocromo P450

Com base nos dados *in vitro*, a midostaurina e os seus metabólitos ativos, CGP52421 e CGP62221, são considerados inibidores e podem potencialmente provocar aumentos na exposição de medicamentos coadministrados principalmente eliminados pelos CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4/5. Adicionalmente, a inibição dependente do tempo de CYP3A4/5 por midostaurina, CGP52421, e CGP62221 foi observada também *in vitro*.

Indução do citocromo P450

Com base nos dados *in vitro*, midostaurina e seus metabólitos ativos, CGP52421 e CGP62221, são também considerados indutores e podem provocar reduções na exposição de medicamentos coadministrados eliminados principalmente CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4 (vide seção “Interações Medicamentosas”).

Transportador - interações medicamentosas

Experiências *in vitro* demonstraram que midostaurina, CGP52421 e CPG62221 podem potencialmente inibir P-gp, BCRP e OATP1B1.

Populações especiais**Pacientes idosos**

Com base nas análises farmacocinéticas populacionais, nenhum impacto significativo da idade na farmacocinética da midostaurina e dos seus dois metabólitos ativos foi identificado em pacientes com idade entre 65 e 85 anos. Em pacientes adultos com LMA, não é necessário o ajuste de dose da midostaurina com base na idade.

Pacientes pediátricos

Rydapt não é recomendado para crianças e adolescentes (vide seção “Posologia e Modo de administração”). A farmacocinética da midostaurina em pacientes pediátricos foi explorada em um estudo de fase I de monoterapia com escalonamento de dose com 22 pacientes (12 com idade entre 0-2 anos e 10 com idade entre 10-17 anos) com LMA ou LLA com rearranjo de MLL utilizando uma abordagem farmacocinética populacional. A farmacocinética da midostaurina foi menos do que proporcional à dose com as doses de 30 mg/m² e 60 mg/m² depois de doses únicas e múltiplas. Devido aos dados farmacocinéticos limitados em pacientes pediátricos, nenhuma comparação pôde ser feita com a farmacocinética de midostaurina em adultos.

Gênero

Com base nas análises do modelo farmacocinético populacional do efeito do gênero no *clearance* da midostaurina e dos seus metabólitos ativos, não houve nenhum achado estatisticamente significativo e as alterações esperadas na exposição (<20%) não foram consideradas clinicamente relevantes. Não é necessário o ajuste de dose da midostaurina com base no gênero.

Raça/etnia

Não existem diferenças no perfil farmacocinético entre indivíduos caucasianos e afrodescendentes. Com base em um estudo de fase I com voluntários japoneses saudáveis, os perfis farmacocinéticos da midostaurina e dos seus metabólitos (CGP62221 e CGP52421) são semelhantes em comparação com os observados em outros estudos farmacocinéticos realizados em caucasianos e afrodescendentes. Não é necessário o ajuste de dose da midostaurina com base na etnia.

Insuficiência hepática

Um estudo específico para comprometimento hepático avaliou a exposição sistêmica da midostaurina após administração oral de 50 mg duas vezes ao dia durante 6 dias em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada na linha basal (Classe A ou B de Child-Pugh) e indivíduos controle com função hepática normal.

A concentração máxima foi atingida entre 2 e 3 horas após a administração de doses únicas ou repetidas para todos os grupos. No dia 1, as AUC₀₋₁₂ e C_{máx} foram 8130 ng.h/mL e 1206 ng/mL, respectivamente, para indivíduos saudáveis. A AUC₀₋₁₂ diminuiu em 39% e 36% em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente. No dia 7, a AUC_{C_{inf}} (exposição sob a curva de C_{inf} do dia 1 ao dia 7) era de 5410* ng.h/mL em indivíduos saudáveis e foi diminuída em 35% e 20% em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente. AUC_{tau} diminuiu em 28% e 20%, na dia 7, respectivamente. Por fim, os dados de longo prazo dos pacientes foram analisados utilizando uma abordagem farmacocinética populacional. Nenhum impacto da insuficiência hepática pôde ser identificado em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada na população com LMA.

Em geral, não houve aumento clinicamente relevante da exposição (AUC) à midostaurina plasmática em indivíduos com insuficiência hepática leve ou moderada em comparação com indivíduos com função hepática normal. Não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada na linha basal. A farmacocinética da midostaurina não foi avaliada em pacientes com insuficiência hepática grave na linha basal (Classe C de Child-Pugh) (vide seção Advertências e Precauções).

Insuficiência renal

A excreção renal é uma via secundária de eliminação da midostaurina. Não foi realizado nenhum estudo específico para insuficiência renal para midostaurina. As análises farmacocinéticas populacionais foram realizadas com dados de estudos clínicos em pacientes com LMA (n = 180) e MSA, MS-NHA e LCM (n

= 141). Dos 321 pacientes incluídos, 177 pacientes apresentaram insuficiência renal prévia leve (n = 113), moderada (n = 60) ou grave (n = 4) ($15 \text{ mL/min} \leq \text{clearance da creatinina} < \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$). Uma quantidade de 144 pacientes apresentou função renal normal ($\text{CrCL} > 90 \text{ mL/min}$) na linha basal. Com base nas análises farmacocinéticas da população, o *clearance* da midostaurina não foi significativamente afetado pela insuficiência renal e, portanto, não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve ou moderada.

Dados de segurança pré-clínica

Devido à toxicidade limitada à dose, os níveis de exposição terapêutica clínica não puderam ser atingidos em animais. Todos os achados em animais descritos abaixo foram observados com em exposição à midostaurina significativamente inferior aos níveis terapêuticos.

Farmacologia de segurança e toxicidade de dose única/repetida

Estudos farmacológicos de segurança indicam que é improvável que a midostaurina interfira nas funções vitais do sistema nervoso central. *In vitro*, a midostaurina não inibiu a atividade do canal hERG até o limite de solubilidade de $12 \mu\text{M}$. Os dois principais metabólitos humanos GGP52421 e CGP62221 (também testados no limite de solubilidade) inibiram a hERG corrente com margem de segurança moderada. Nos estudos de doses repetidas em cães, observou-se diminuição da frequência cardíaca, prolongamento do intervalo P-Q e bloqueios atrioventriculares esporádicos em animais específicos.

Nos estudos de dose repetida, os órgãos-alvo de toxicidade foram os do trato gastrointestinal (ême em cães e macacos, diarreia e alteração da mucosa), testículos (diminuição da espermatogênese), medula óssea (hipocelularidade) e órgãos linfoides (depleção/atrofia). O efeito sobre a medula óssea e os órgãos linfoides foi acompanhado por alterações hematológicas de redução de glóbulos brancos, linfócitos e parâmetros eritrocitários. Observou-se um aumento nas enzimas hepáticas (ALT e AST) de forma consistente em ratos, cães e macacos em estudos de longo prazo com ≥ 3 meses de duração, sem correlatos histopatológicos.

Toxicidade reprodutiva

Em um estudo de fertilidade em ratos, a midostaurina foi associada à redução da fertilidade, degeneração testicular e atrofia, motilidade espermática reduzida, oligospermia e aspermia, aumento da reabsorção, diminuição da taxa de fecundação, do número de implantes e de embriões vivos.

Em estudos de desenvolvimento embrionário em ratos e coelhos, observou-se aumento do número de reabsorções tardias, redução do peso fetal e redução da ossificação esquelética.

Em um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal, observaram-se distocia materna e tamanho reduzido da ninhada, pesos corporais inferiores, abertura dos olhos completa acelerada e ontogenia auricular atrasada.

Estudos com animais jovens

Em um estudo de toxicidade em ratos jovens, a midostaurina foi administrada dos dias 7 a 70 após o parto. Observou-se uma redução do peso corporal, hemorragia e infiltração de células misturadas nos pulmões, e eritrocitose/eritrofagocitose nos gânglios linfáticos mesentéricos. Não houve efeitos no desenvolvimento físico, na função sensorial ou comportamental. O índice de acasalamento, índice de fertilidade e taxas de concepção foram reduzidas a 0, 5 e 15 mg/kg/dia, mas não a 2 mg/kg/dia.

Genotoxicidade

Estudos de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* abrangendo os desfechos de genotoxicidade relevantes demonstraram que não há evidência de atividade mutagênica ou clastogênica. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Administração concomitante de potentes indutores de CYP3A4, por exemplo, rifampicina, Erva de São João (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamida, fenitoína (vide seção “Interações Medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Neutropenia e infecções

Ocorreu neutropenia em pacientes que receberam Rydapt em monoterapia e em associação com quimioterapia (vide seção “Reações Adversas”). A neutropenia grave ($CAN < 0,5 \times 10^9/L$) foi geralmente reversível por suspensão de Rydapt até recuperação e descontinuação nos estudos de MSA, MA-NAH e LCM. As contagens de glóbulos brancos (WBCs) devem ser monitoradas regularmente, especialmente no início do tratamento.

Nos pacientes que desenvolvem neutropenia grave inexplicada, o tratamento com Rydapt deve ser interrompido até que a CAN seja $\geq 1,0 \times 10^9/L$, tal como recomendado na Tabela 3. Rydapt deve ser interrompido em pacientes que desenvolvem neutropenia grave recorrente ou prolongada suspeita de estar relacionada com Rydapt (vide seção “Posologia e Modo de administração”).

Qualquer infecção grave ativa deve estar sob controle antes de iniciar o tratamento com Rydapt em monoterapia. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de infecção, incluindo qualquer infecção relacionada a dispositivo, e se um diagnóstico de infecção for feito, o tratamento adequado deve ser prontamente estabelecido, incluindo, se necessário, a descontinuação de Rydapt.

Disfunção cardíaca

Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sintomática foram excluídos dos estudos clínicos. No estudo randomizado de LMA, não foi observada diferença na ICC entre os braços de quimioterapia + Rydapt e placebo + quimioterapia. Em pacientes em risco, Rydapt deve ser utilizado com cautela, e o paciente deve ser cuidadosamente monitorado através da avaliação FEVE quando clinicamente indicada (no início e durante o tratamento).

Um aumento na frequência do prolongamento QTc foi notado em pacientes tratados com midostaurina (vide seção “Reações Adversas”), no entanto, não foi encontrada explicação mecanicista para essa observação. Deve-se ter cautela com pacientes em risco de prolongamento QTc (por exemplo, devido a medicamentos concomitantes e/ou distúrbios eletrolíticos). Avaliações do intervalo QT por ECG devem ser consideradas se Rydapt for tomado concomitantemente com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT.

Toxicidade pulmonar

A doença pulmonar intersticial (DPI) e a pneumonite, em alguns casos fatais, ocorreram em pacientes tratados com Rydapt em monoterapia ou em combinação com quimioterapia. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas pulmonares indicativos de DPI ou pneumonite, e Rydapt deve ser descontinuado em pacientes que apresentaram sintomas pulmonares indicativos de DPI ou pneumonite que sejam \geq Grau 3.

Toxicidade embriofetal e amamentação

Mulheres grávidas devem ser informadas quanto ao potencial risco ao feto; mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar teste de gravidez dentro de 7 dias antes de iniciar o tratamento com Rydapt e usar método contraceptivo durante o tratamento com Rydapt e por pelo menos 4 meses após parar o tratamento. Mulheres usando contraceptivos hormonais devem adicionar método de contracepção de barreira física.

Devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes de Rydapt, mulheres devem descontinuar a amamentação durante o tratamento com Rydapt e por pelo menos 4 meses após parar o tratamento.

Insuficiência hepática grave

Deve-se ter cautela quando considerada a administração de midostaurina em pacientes com insuficiência hepática grave. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para toxicidade (vide seção “Características Farmacológicas”).

Insuficiência renal grave

Deve-se ter cautela quando considerada a administração de midostaurina em paciente com insuficiência renal grave ou doença em estado terminal. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para toxicidade (vide seção “Características Farmacológicas”).

Interações

Deve-se ter cautela ao prescrever concomitantemente com midostaurina outros medicamentos que são inibidores potentes de CYP3A4, tais como, mas não limitado a, antifúngicos (por exemplo, cetoconazol), certos antivirais (por exemplo, ritonavir), antibióticos macrólidos (por exemplo, claritromicina) e nefazodona, porque podem causar aumento das concentrações do plasma de midostaurina especialmente quando (re-)iniciado com tratamento de midostaurina (vide seção “Interações Medicamentosas”). Medicamentos alternativos que não inibam fortemente a atividade de CYP3A4 devem ser considerados. Em situações nas quais não existam alternativas terapêuticas satisfatórias, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados para toxicidade relacionada a midostaurina.

Excipientes

Rydapt contém óleo de rícino hidrogenado etoxilado, que pode causar desconforto no estômago e diarreia.

Uma dose de 100 mg de Rydapt contém aproximadamente 14 % de álcool, o que corresponde a 333 mg de álcool. Isso equivale a 8,4 mL de cerveja ou 3,5 mL de vinho. O álcool pode ser prejudicial em pacientes com problemas relacionados ao álcool, epilepsia ou problemas hepáticos ou durante a gravidez ou amamentação.

Fertilidade, gravidez e lactação

Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem ser informadas de que estudos com animais demonstraram que a midostaurina é prejudicial ao feto em desenvolvimento. As mulheres sexualmente ativas em idade fértil são aconselhadas a fazerem um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Rydapt e a utilizarem contraceptivo eficaz (métodos que resultem em taxas de gravidez inferiores a 1%) quando estiver tomando Rydapt e durante pelo menos 4 meses após a interrupção do tratamento. Atualmente, é desconhecido se a midostaurina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, e, portanto, as mulheres que usam contraceptivos hormonais devem adicionar um método de contracepção de barreira.

Gravidez

A midostaurina pode causar dano fetal quando administrado a grávidas. Não existem estudos adequados e bem controlados em grávidas. Estudos reprodutivos em ratos e coelhos demonstraram que a midostaurina induziu a fetotoxicidade (vide seção “Dados de segurança pré-clínica”). Rydapt não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres em idade fértil que não utilizam contracepção. As grávidas devem ser avisadas do risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a midostaurina ou os seus metabólitos ativos são excretados no leite humano. Dados animais disponíveis mostraram que a midostaurina e os seus metabólitos ativos passam para o leite de ratos lactantes.

A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Rydapt e durante, pelo menos, 4 meses após a interrupção do tratamento.

Fertilidade

Não há dados sobre o efeito de Rydapt na fertilidade humana. Estudos com midostaurina em animais demonstraram diminuição da fertilidade (vide seção “Dados de segurança pré-clínica”).

Este medicamento pertence à categoria D de risco à gravidez e **não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas

Foram relatados casos de tontura e vertigem em pacientes que tomaram Rydapt, o que deve ser considerado ao avaliar a capacidade do paciente de conduzir veículos ou utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamentosas e outras formas de interação

A midostaurina passa por um metabolismo hepático extenso, principalmente, através de enzimas CYP3A4 que são induzidas ou inibidas por uma série de medicamentos concomitantes.

Efeitos de outros medicamentos em Rydapt

Medicamentos ou substâncias que afetam a atividade do CYP3A4 podem afetar as concentrações plasmáticas de midostaurina e, portanto, a segurança e/ou eficácia de Rydapt.

Indutores potentes do CYP3A4

A utilização concomitante de Rydapt com indutores potentes de CYP3A4 (por exemplo, carbamazepina, rifampicina, enzalutamida, fenitoína, Erva-de-São-João (*Hypericum perforatum*)) é contraindicada (vide “Contraindicações”). Indutores potentes de CYP3A4 diminuem a exposição da midostaurina e dos seus metabólitos ativos (CGP52421 e CGP62221). Em um estudo em indivíduos saudáveis, a co-administração de um potente indutor de CYP3A4 rifampicina (600 mg por dia) no estado de equilíbrio com uma dose única de 50 mg de midostaurina diminuiu a $C_{máx}$ de midostaurina em 73% e a AUC_{inf} em 96% em média, respectivamente. CGP62221 apresentou um padrão semelhante. A $AUC_{última}$ média de CGP52421 diminuiu em 60%.

Inibidores potentes de CYP3A4

Os inibidores potentes de CYP3A4 podem aumentar as concentrações sanguíneas de midostaurina. Em um estudo com 36 indivíduos saudáveis, a coadministração de um inibidor potente de CYP3A4 cetoconazol no estado de equilíbrio com uma dose única de 50 mg de midostaurina levou a um aumento significativo da exposição à midostaurina (aumento de 1,8 vezes da $C_{máx}$ e aumento de 10 vezes na AUC_{inf}) e a um aumento de 3,5 vezes na AUC_{inf} de CGP62221, enquanto que a $C_{máx}$ dos metabólitos ativos (CGP62221 e CGP52421) diminuiu para metade (vide seção 5.2). No estado de equilíbrio de midostaurina (50 mg duas vezes ao dia durante 21 dias), com o forte inibidor de CYP3A4 itraconazol no estado de equilíbrio em um subconjunto de pacientes ($N = 7$), a exposição no estado de equilíbrio de midostaurina ($C_{mín}$) aumentou 2,09 vezes. A $C_{mín}$ de CGP52421 foi aumentada em 1,3 vezes, enquanto nenhum efeito significativo na exposição de CGP62221 foi observado (vide seção “Advertências e Precauções”).

Efeito de Rydapt sobre outros medicamentos

A midostaurina não é um inibidor de CYP3A4 *in vivo*. A farmacocinética de midazolam (sonda sensível de CYP3A4) não foi afetada após administração de três dias de midostaurina em indivíduos saudáveis.

Com base nos dados *in vitro*, a midostaurina e/ou seus metabólitos tem o potencial de inibir as enzimas CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1 e CYP3A4/5.

Com base nos dados *in vitro*, a midostaurina e/ou seus metabólitos tem o potencial de induzir as enzimas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A4. A midostaurina inibiu OATP1B1, BCRP e glicoproteína P (P-gp) *in vitro* (vide seção “Características Farmacológicas”). A combinação de dados *in vivo* da autoindução da midostaurina quando em doses repetidas e aumento dos níveis plasmáticos de colesterol 4 β -OH sugerem que a midostaurina pode ser pelo menos um indutor moderado de CYP3A4 *in vivo*.

Estudos *in vivo* não foram conduzidos para investigar a indução e inibição de enzimas e transportadores pela midostaurina e os metabólitos ativos. Medicamentos com janela terapêutica estreita que são substratos de CYP1A2 (por exemplo, tizanidina), CYP2D6 (por exemplo, codeína), CYP2C8 (por exemplo, paclitaxel), CYP2C9 (por exemplo, varfarina), CYP2C19 (por exemplo, omeprazol), CYP2E1 (por exemplo, chlorzoxazona), CYP3A4/5 (por exemplo, tacrolimo), CYP2B6 (por exemplo, efavirenz), P gp (por exemplo, paclitaxel), BCRP (por exemplo, atorvastatina) or OATP1B1 (por exemplo, digoxina) devem ser usados com cautela quando administrados concomitantemente com midostaurina e pode ser necessário ajuste de dose para manter a exposição ótima (vide seção “Características Farmacológicas”).

Atualmente, não se sabe se a midostaurina pode reduzir a eficácia dos contraceptivos hormonais, e, portanto, mulheres que usam contraceptivos hormonais devem adicionar um método contraceptivo de barreira (vide seção “Advertências e Precauções”).

Interações com alimentos

Em indivíduos saudáveis, a absorção de midostaurina (AUC) aumentou em média 22% quando Rydapt foi coadministrado com uma refeição-padrão e em média 59%, quando coadministrado com uma refeição com elevado teor de gordura. A concentração máxima ($C_{máx}$) de midostaurina foi reduzida em 20% com uma refeição-padrão e em 27% com uma refeição rica em gorduras em comparação com o estômago vazio (vide seção “Características Farmacológicas”).

Recomenda-se que Rydapt seja administrado com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Armazenar em sua embalagem original para proteger da umidade.

O prazo de validade a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do fármaco

As cápsulas moles de 25 mg de Rydapt são da cor laranja pálido, oblongas, com o dizer “PKC NVR” impresso em vermelho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Rydapt deve ser iniciado por um médico experiente no uso de terapias antineoplásicas.

Antes de tomar midostaurina, pacientes com LMA devem ter a confirmação da mutação FLT3 (duplicação interna em tandem [ITD] ou domínio de tirosina-quinase [TKD]), utilizando um teste validado.

Posologia

Rydapt deve ser tomado por via oral duas vezes ao dia em intervalos de aproximadamente 12 horas. As cápsulas devem ser tomadas com alimentos (vide as seções “Interações Medicamentosas” e “Características Farmacológicas”). Rydapt deve ser administrado com uma alimentação com baixo teor de gorduras (alimentação leve).

Antieméticos profiláticos devem ser administrados de acordo com a prática médica local conforme a tolerância do paciente.

Regime de administração

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

Rydapt é administrado nos dias 8 a 21 dos ciclos de quimioterapia de indução e consolidação e, em seguida, para pacientes em resposta completa, a cada dia como monoterapia de manutenção até a recidiva por até 12 ciclos de 28 dias cada (vide seção Indicações). Em pacientes que receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCT), Rydapt deve ser descontinuado 48 horas antes do regime de condicionamento para TCT.

Ajustes de dose

As recomendações para os ajustes da dose de Rydapt em pacientes com LMA são fornecidos na Tabela 3.

Tabela 3 – Recomendações para interrupção, redução e descontinuação das doses de Rydapt em pacientes com LMA

Fase	Critério	Administração de Rydapt
Indução, consolidação e manutenção	Infiltrado pulmonares de Grau 3/4	Interromper Rydapt pelo restante do ciclo. Retomar Rydapt na mesma dose quando o infiltrado estiver resolvido a Grau ≤ 1
	Outras toxicidades não hematológicas de Grau 3/4	Interromper Rydapt até que as toxicidades consideradas pelo menos possivelmente relacionadas a Rydapt tenham resolvido a Grau < 2 , então retomar Rydapt.
	Intervalo QTc > 470 msec e $<$	Diminuir Rydapt até 50 mg uma vez

	500 msec	ao dia para o resto do ciclo. Retomar Rydapt na dose inicial no próximo ciclo desde que o intervalo QTc melhore para < 470 msec no inicio daquele ciclo. Caso contrário, continue com Rydapt 50 mg uma vez ao dia.
	Intervalo QTc > 500 msec	Suspender ou interromper Rydapt para o resto do ciclo. Se o intervalo QTc melhorar para < 470 msec imediatamente antes do próximo ciclo, retomar Rydapt na dose inicial. Se o intervalo QTc não melhorar a tempo de iniciar o próximo ciclo, não administrar Rydapt durante aquele ciclo. Rydapt pode ser suspenso por quantos ciclos forem necessários até o intervalo QTc melhorar.
Apenas manutenção	Neutropenia de Grau 4 (CAN < $0,5 \times 10^9/L$)	Interromper Rydapt até CAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ e, em seguida, retomar Rydapt a 50 mg duas vezes por dia . Se a neutropenia (CAN < $1,0 \times 10^9/L$) persistir por > 2 semanas, e suspeitar-se que esteja relacionada com Rydapt, descontinuar Rydapt .
	Toxicidade de Grau 1/2 persistente	Toxicidade de Grau 1/2 persistente que pacientes considerem inaceitável podem levar à interrupção por cerca de 28 dias.
CAN: Contagem Absoluta de Neutrófilos		

Doses perdidas

Se uma dose for perdida, o paciente deve tomar a próxima dose no horário agendado.

Se ocorrer vômito, o paciente não deve tomar outra dose de Rydapt, mas deve tomar a próxima dose agendada.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com idade superior a 65 anos (vide seção “Características Farmacológicas”). Há limitada experiência com midostaurina em pacientes com LMA com idade entre 60 e 70 anos e nenhuma experiência com pacientes com LMA acima de 70 anos. Em pacientes com 60 anos ou mais , Rydapt deve ser usado somente por pacientes elegíveis a receber quimioterapia de indução intensiva com estado de desempenho adequado e sem comorbidades significativas.

Insuficiência renal

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada. A experiência clínica em pacientes com insuficiência renal grave é limitada, e não há dados disponíveis para pacientes com doença renal em fase terminal. (vide seções “Advertências e Precauções” e “Características Farmacológicas”).

Insuficiência hepática

Nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh A ou B) (vide seção “Características Farmacológicas”). Nenhum estudo foi concluído em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide seção Advertências e Precauções”).

Leucemia promielocítica aguda

Rydapt não foi estudado em pacientes com leucemia promielocítica aguda e, portanto, seu uso não é recomendado para essa população de pacientes.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Rydapt em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos não foram estabelecidas (vide seção “Características Farmacológicas”). Os dados atualmente disponíveis estão descritos na seção “Características Farmacológicas”, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita. O uso de Rydapt não é recomendado para essa população de pacientes.

Método de administração

Rydapt deve ser administrado por via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras com um copo de água. Elas não devem ser abertas, partidas ou mastigadas a fim de assegurar a dosagem adequada e evitar o sabor desagradável do conteúdo da cápsula.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS**Resumo do perfil de segurança**

A avaliação da segurança de Rydapt (50 mg duas vezes por dia) em pacientes com LMA com mutação FLT3 recém diagnosticada se baseia em um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com 717 pacientes. A mediana de duração global de exposição foi de 42 dias (intervalo de 2 a 576 dias) para pacientes no braço de Rydapt associado à quimioterapia padrão *versus* 34 dias (intervalo de 1 a 465 dias) para pacientes no braço de placebo associado à quimioterapia padrão. Para os 205 pacientes (120 no braço de Rydapt e 85 no braço de placebo) que entraram na fase de manutenção, a mediana de duração de exposição na manutenção foi de 11 meses para ambos os braços (16 a 520 dias para os pacientes no braço de Rydapt e 22 a 381 dias no braço do placebo).

As reações adversas mais frequentes (RAMs) no braço de Rydapt foram neutropenia febril (83,4%), náusea (83,4%), dermatite esfoliativa (61,6%), vômito (60,7%), cefaleia (45,9%), petéquias (35,8%) e pirexia (34,5%). As RAMs mais frequentes de grau 3/4 foram neutropenia febril (83,5%), linfopenia (20,0%), infecção relacionada a dispositivo (15,7%), dermatite esfoliativa (13,6%), hiperglicemia (7,0%) e náusea (5,8%). As anormalidades de laboratório mais frequentes foram diminuição da hemoglobina (97,3%), diminuição CAN (86,7%), aumento de ALT (84,2%), aumento da AST (73,9%) e hipocalcemia (61,7%). As anormalidades laboratoriais de Grau 3/4 mais frequentes foram diminuição da CAN (85,8%), diminuição da hemoglobina (78,5%), aumento da ALT (19,4%) e hipocalcemia (13,9%).

RAMs graves ocorreram em taxas semelhantes em pacientes no braço de Rydapt *versus* o braço do placebo. A RAM grave mais frequente em ambos os braços foi neutropenia febril (16%).

A descontinuação devido a qualquer reação adversa ocorreu em 3,1% dos pacientes no braço de Rydapt *versus* 1,3% no braço do placebo. A reação adversa de grau 3/4 mais comum que levou à descontinuação no braço de Rydapt foi dermatite esfoliativa (1,2%).

Perfil de segurança durante a fase de manutenção

Embora a Tabela 4 apresente a incidência de RAMs ao longo da duração total do estudo, quando a fase de manutenção (Rydapt em monoterapia ou placebo) foi avaliada separadamente, observou-se uma diferença no tipo e na severidade das RAMs. A incidência global de RAMs durante a fase de manutenção foi geralmente menor do que nas fases de indução e consolidação. As incidências dos RAMs foram, no entanto, mais elevadas no braço de Rydapt do que no braço placebo durante a fase de manutenção. RAMs ocorreram mais frequentemente no braço de midostaurina do que do placebo durante a manutenção, incluído: náusea (46,4% *versus* 17,9%), hiperglicemia (20,2% *versus* 12,5%), vômito (19% *versus* 5,4%) e prolongamento QT (11,9% *versus* 5,4%).

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

RAMs relatadas durante a fase de manutenção levaram a descontinuações de 1,2% de paciente no braço de Rydapt e nenhum no braço do placebo.

Listas tabuladas das reações adversas ao medicamento

As RAMs são listadas de acordo com a classe dos sistemas de órgãos do MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as RAMs são classificadas pela frequência, com as reações mais frequentes em primeiro lugar, utilizando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$); desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

A Tabela 4 apresenta as categorias de frequência de RAMs relatadas no estudo de fase III em pacientes com LMA recém diagnosticada com mutação FLT3.

Tabela 4 - Reações adversas observadas no estudo clínico para LMA

Reação adversa ao medicamento	Todos os graus	Graus 3/4	Frequência
	Rydapt + quimioterapia n= 229 ¹ %	Rydapt + quimioterapia n=345 ¹ %	
Infecções e infestações			
Infecção relacionada a dispositivo	24	15,7	Muito comum
Infecção do trato respiratório superior	5,2	0,6	Comum
Sepse neutropênica	0,9	3,5	Incomum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia febril	83,4	83,5	Muito comum
Petéquias	35,8	1,2	Muito comum
Linfopenia	16,6	20	Muito comum
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	15,7	0,6	Muito comum
Distúrbios metabólicos e nutricionais			
Hiperuricemia	8,3	0,6	Comum
Transtornos psiquiátricos			
Insônia	12,2	0	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	45,9	2,6	Muito comum
Síncope	5,2	4,6	Comum
Tremor	3,9	0	Comum
Distúrbios oculares			
Edema na pálpebra	3,1	0	Comum
Distúrbios cardíacos			
Hipotensão	14,4	5,5	Muito comum
Taquicardia sinusal	9,6	1,2	Comum
Hipertensão	7,9	2,3	Comum
Derrame pericárdico	3,5	0,6	Comum
Distúrbios respiratórias, torácicos e mediastinais			
Epistaxe	27,5	2,6	Muito comum
Dor na laringe	11,8	0,6	Muito comum
Dispneia	10,9	5,5	Muito comum
Derrame pleural	5,7	0,9	Comum
Nasofaringite	8,7	0	Comum
Síndrome da angústia respiratória aguda	2,2	2,3	Comum
Distúrbios gastrointestinais			

Náusea	83,4	5,8	Muito comum
Vômito	60,7	2,9	Muito comum
Estomatite	21,8	3,5	Muito comum
Dor abdominal superior	16,6	0	Muito comum
Hemorroida	15,3	1,4	Muito comum
Desconforto anorretal	7	0,9	Comum
Desconforto abdominal	3,5	0	Comum
Distúrbios do tecido cutâneo e do subcutâneo			
Dermatite esfoliativa	61,6	13,6	Muito comum
Hiperidrose	14,4	0	Muito comum
Pele seca	7	0	Comum
Ceratite	6,6	0,3	Comum
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo			
Dor nas costas	21,8	1,4	Muito comum
Artralgia	14	0,3	Muito comum
Dor nos ossos	9,6	1,4	Comum
Dor nas extremidades	9,6	1,4	Comum
Dor no pescoço	7,9	0,6	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Pirexia	34,5	3,2	Muito comum
Trombose relacionada ao cateter	3,5	2	Comum
Investigações			
Diminuição da hemoglobina*	97,3	78,5	Muito comum
Diminuição de CAN*	86,7	85,8	Muito comum
Elevação de ALT*	84,2	19,4	Muito comum
Elevação de AST*	73,9	6,4	Muito comum
Hipocalemia*	61,7	13,9	Muito comum
Hiperglicemia	20,1	7	Muito comum
Hipernatremia*	20	1,2	Muito comum
Prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada	12,7	2,6	Muito comum
Hipercalcemia*	6,7	0,6	Comum
Aumento de peso	6,6	0,6	Comum
<p>¹ Para locais de estudo clínico na América do Norte, todos os graus foram coletados por 13 eventos adversos pré-especificados. Para todos os outros eventos adversos, somente graus 3 e 4 foram coletados. Portanto, todos os graus de eventos adversos são resumidos somente para pacientes em locais de estudo clínico fora da América do Norte, enquanto Graus 3 e 4 são resumidos por pacientes em todos os locais de estudo clínico.</p> <p>*A frequência é baseada em valores laboratoriais</p>			

Entre as mortes durante o tratamento, 9 no grupo da midostaurina (2 pacientes: sepse, e 1 paciente cada devido a falência múltipla de órgãos, colite infecciosa, insuficiência respiratória aguda, colite, infarto do miocárdio, sepse neutropênica, hemorragia pulmonar e choque séptico) e 7 pacientes no grupo do placebo (2 pacientes: sepse, 2 pacientes: falência múltipla de órgãos, e 1 paciente cada devido a colite infecciosa, acidente vascular hemorrágico cerebral, hipocalemia e morte súbita) foram suspeitas de estarem relacionadas ao medicamento de estudo.

Descrição das reações adversas a medicamentos selecionados

Problemas gastrointestinais

Náusea, vômito e diarreia foram observados em pacientes com LMA. A maioria dos eventos ocorreu dentro das primeiras 6 semanas de tratamento e foram gerenciados com medicamentos profiláticos de suporte.

Atenção: este produto é um novo medicamento e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em

www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a **Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal**.

10. SUPERDOSE

Experiências relatadas com superdosagem em humanos são muito limitadas. As doses únicas de até 600 mg foram administradas com tolerabilidade aguda aceitável. As reações adversas observadas foram diarreia, dor abdominal e vômito.

Não há um antídoto específico para midostaurina. No caso de uma overdose, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto aos sinais e sintomas das reações adversas e o tratamento sintomático de suporte adequado deve ser iniciado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.0068.1156

Farm. Resp.: Flávia Regina Pegorer - CRF-SP 18.150.

Importado por:

Novartis Biociências S.A.
Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo - SP
CNPJ: 56.994.502/0001-30
Indústria Brasileira

Fabricado por:

Catalent Alemanha Eberbach GmbH, Eberbach - Alemanha

Embalado por:

Catalent Alemanha Schorndorf GmbH, Schorndorf - Alemanha

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 09/04/2018.



SmPC 02.02.2018
VPS1