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, vermelho carmina E120, hipromelose, propilenoglicol, 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).

Rydapt é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com mastocitose sistêmica agressiva (MSA), mastocitose sistêmica associada com doença clonal hematopoética de linhagem não mastocitária (MS-ADHNM) ou leucemia das células mastocíticas (LCM).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica e segurança

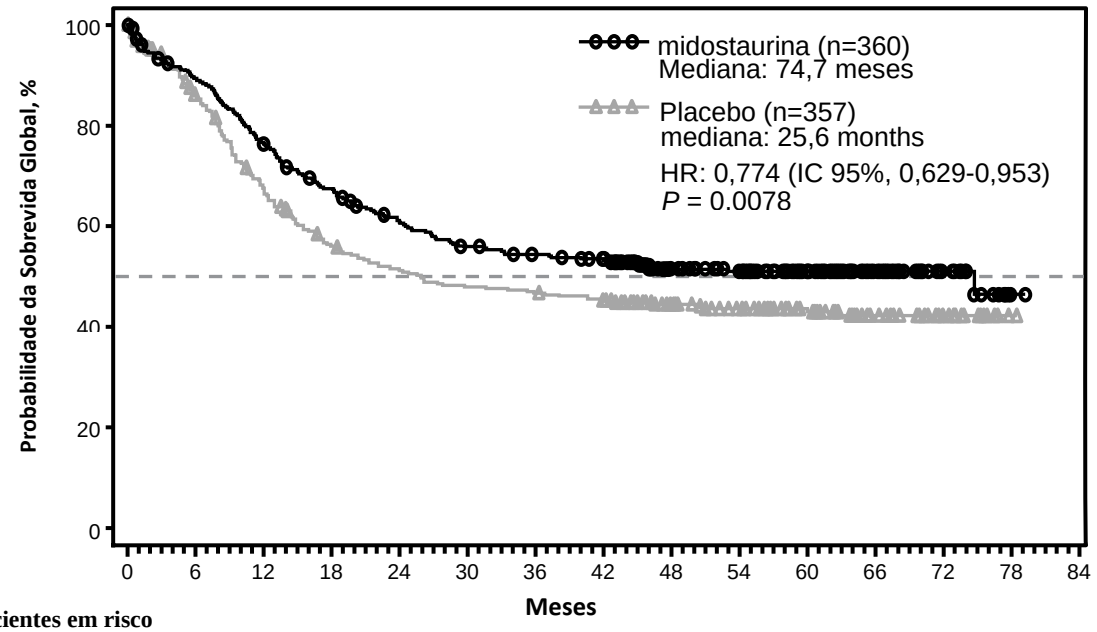
LMA
Estudo A2301 (RATIFY)
A eficácia e a segurança de midostaurina em combinação com quimioterapia padrão *versus* placebo em combinação com quimioterapia padrão e como monoterapia de manutenção foi investigada em 717 pacientes (18 a 60 anos de idade) em um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego. 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/m^2 diários nos dias 1-3)/indução de citarabina (200 mg/m^2 por dia nos dias 1-7) e consolidação de citarabina em altas doses (3g/m^2 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 inclua 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

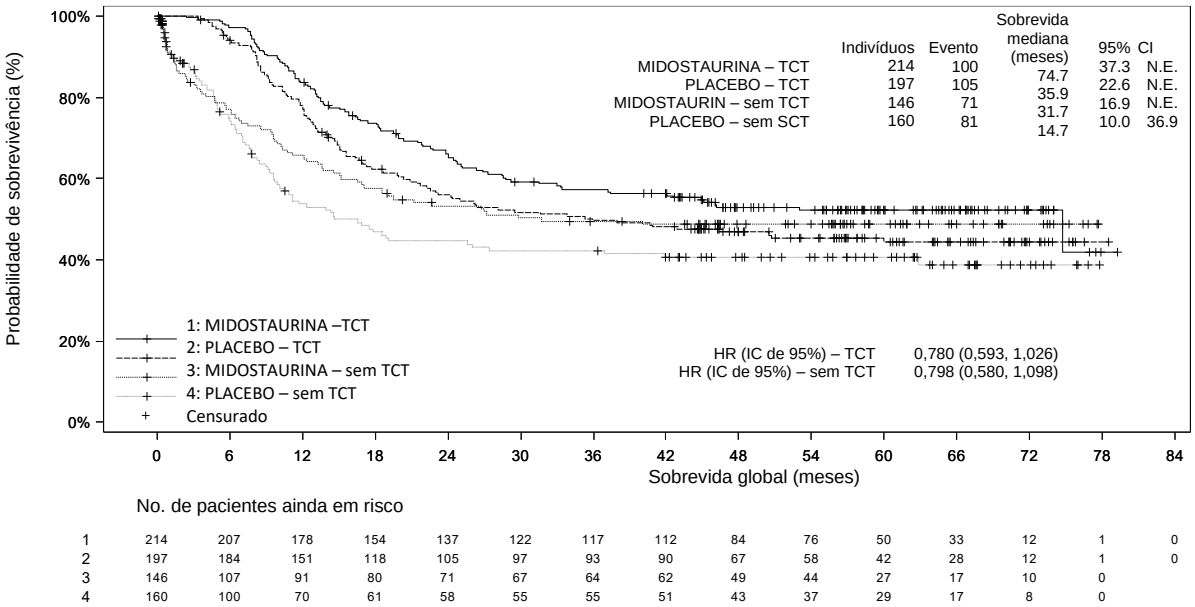
[1]desfecho primário. [2]desfecho secundário chave; NE: Não estimado,
*Razão de risco (RR) calculado utilizando o modelo de regressão de Cox estratificado de acordo com o fator de mutação de FLT3 de randomização.
[¥] valor de p unilateral calculado utilizando o teste de log-rank estratificado de acordo 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 complete 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).

MSA, MS-ADHNM e LCM*
* A nomenclatura leucemia das células mastocíticas (LCM) está alinhada às diretrizes mais recentes da Organização Mundial da Sáude.

Estudo D2201
A eficácia de midostaurina em pacientes com MSA, MS-ADHNM e LCM, coletivamente referida como mastocitose sistêmica avançada (MS), foi avaliada em dois estudos abertos, braço único e multicêntrico (142 pacientes ao todo).

O estudo pivotal foi um estudo fase II multicêntrico, braço único com 116 pacientes com MS avançada (Estudo CPKC412D2201). Adultos (≥ 18 anos) com mastocitose sistêmica agressiva, associada a neoplasia hematológica não mastocitária ou leucemia das células mastocíticas foram elegíveis para entrada no estudo. Todos os pacientes que entraram no estudo tinham *performance status* entre 0 e 3 pelo ECOG, além de funções hepática e renal normais. Pacientes que tinham recebido três ou mais tratamentos para mastocitose ou que tinham fração de ejeção < 50% foram excluídos. A midostaurina foi administrada oralmente a 100 mg duas vezes ao dia até a progressão da doença ou toxicidade intolerável. Dos 116 pacientes incluídos, 89 foram considerados elegíveis para avaliação da resposta e constituíram a população de eficácia primária (que tiveram pelo menos um achado C mensurável relacionado à MS no período basal de acordo com os critérios modificados de Valent / Cheson, além de atender aos critérios diagnósticos para MSA ou LCM). Destes, 73 pacientes tiveram MSA (57 com um ADHNM) e 16 pacientes tiveram LCM (6 com um ADHNM). A idade mediana na população de eficácia primária foi 64 anos com aproximadamente metade dos pacientes com ≥65 anos. Aproximadamente um terço (36%) receberam terapia antineoplásica prévia para MSA, MS-ADHNM ou LCM. Na linha basal na população de eficácia primária, 65% dos pacientes tiveram > 1 achado C mensurável (trombocitopenia, hipoalbuminemia, anemia, bilirrubina total elevada, anemia dependente de transfusão, perda de peso, neutropenia, ALT elevada ou AST elevada). A mutação KIT D816V foi detectada em 82% dos pacientes.

O desfecho primário foi taxa de resposta global (TRG) (melhor resposta global obtida nos primeiros 6 ciclos de tratamento, de 28 dias cada, e mantida por mais 8 semanas). As taxas de resposta foram avaliadas com base no critério de Valent e Cheson modificados e as respostas foram adjudicadas por um comitê de direção do estudo. As respostas obtidas foram confirmadas na população de eficácia primária, quanto a obtenção de resposta maior (ou seja, resolução completa de um ou mais achados C e sem progressao confirmada de outro achado C) e resposta parcial (ou seja, melhora mensurável em um ou mais achados C e sem progressão confirmada em outros achados C).

Os desfechos secundários incluíram duração da resposta, tempo para a resposta, sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta histopatológica, alteração percentual dos níveis séricos de triptase, melhora na organomegalia (fígado e baço). As respostas à midostaurina estão apresentadas na Tabela 4. A atividade foi observada independentemente do número de terapias anteriores e presença ou ausência de uma ADHNM. O *status* mutacional na população de eficácia (n=89) era 77 (87%) KIT D816V positivos, 10 (11%) negativos e 2 (2%) com *status* desconhecido. Respostas confirmadas foram observadas em pacientes com ambas as mutações KIT D816V positiva (TRG=63%) e KIT D816V do tipo selvagem ou com *status* desconhecido (TRG=43,8%). No entanto, a sobrevida mediana para pacientes com KIT D816V positiva foi mais longa, por exemplo 33,9 meses (IC de 95%: 20,7, 42), do que para pacientes com KIT D816V do tipo selvagem ou com *status* desconhecido, por exemplo 10 meses (IC de 95%: 6,9, 17,4). Quarenta e seis por cento dos pacientes tiveram uma diminuição na infiltração da medula óssea que excederam 50% e 58% dos pacientes tiveram uma diminuição nos níveis séricos de triptase que excederam 50%. O volume do baço diminuiu em ≥10% em 68,9% dos pacientes com pelo menos uma avaliação após a linha basal (26,7% dos pacientes tiveram uma redução de ≥35%, que se correlaciona com uma diminuição de 50% pela palpação).

Tabela 3 - Resumos dos desfechos (primário e secundários) do estudo D2201

Desfechos	Definição
Taxa de resposta global (TRG)	Definida como o percentual de pacientes classificados como respondedores confirmados (Resposta Maior (RM) ou Resposta Parcial (RP)) adjudicados pelo comitê de direção do estudo.

	TRG conforme avaliada pelos critérios de Valent/Cheson modificados nos primeiros seis ciclos de tratamento de 28 dias. As respostas tiveram que ser confirmadas com pelo menos 56 dias de intervalo
Duração da resposta	Definida como o tempo desde o primeiro início da resposta confirmada (Resposta Maior (RM) ou Resposta Parcial (RP)) até a data da primeira progressão documentada e confirmada ou morte devido à MSA/LCM
Tempo para a resposta	Definido como o tempo desde o início do tratamento até a data de início da resposta confirmada (RM ou RP)
Sobrevida global	Definida como o tempo desde o início do tratamento até a data da morte devido a qualquer causa
Sobrevida livre de progressão	Definida como o tempo desde o início do tratamento até a data da primeira progressão documentada e confirmada ou morte devido a qualquer causa
Resposta histopatológica	Baseada nas alterações do percentual inicial de infiltração de mastócitos na medula óssea e nos níveis séricos de triptase relacionados

O tempo mediano de tratamento foi 11,4 meses (intervalo de variação: 0,3 a 68,3 meses) e tempo mediano para resposta foi 0,3 meses (intervalo de variação: 0,1 a 3,7 meses). A duração mediana de acompanhamento foi 43 meses (intervalo de variação: 29 a 70 meses).

Tabela 4 - Eficácia da midostaurina em MSA, MS-ADHNM e LCM: população da eficácia primária

	Todos N=89	MSA N=16	MS-ADHNM N=57	LCM N=16
Desfecho primário				
Resposta global, n (%) (IC de 95%)	53 (59,6) (48,6-69,8)	12 (75,0) (47,6-92,7)	33 (57,9) (44,1-70,9)	8 (50,0) (24,7-75,3)
Resposta maior, n (%)	40 (44,9)	10 (62,5)	23 (40,4)	7 (43,8)
Resposta parcial, n (%)	13 (14,6)	2 (12,5)	10 (17,5)	1 (6,3)
Doença estável, n (%)	11 (12,4)	1 (6,3)	7 (12,3)	3 (18,8)
Doença progressiva, n (%)	10 (11,2)	1 (6,3)	6 (10,5)	3 (18,8)
Desfechos secundários				
Duração mediana de resposta, meses (IC de 95%)	18,6 (9,9-34,7)	NA (36,8 (5,5,NE)	10,7 (7,4, 22,8)	NA (3,6, NE)
Sobrevida livre de progressão mediana, meses (IC de 95%)	14,1 (10,2-24,8)	28,7 (24,8-NE)	11,0 (7,4-17,0)	11,3 (2,8-NE)
Sobrevida global mediana, meses (IC de 95%)	26,8 (17,6, 34,7)	51,1 (28,7, NE)	20,7 (16,3, 33,9)	9,4 (7,5, NE)
Kaplan-Meier estimativas em 5 anos (IC de 95%)	26,1 (14,6, 39,2)	34,8 (1,7, 76,2)	19,9 (8,6, 34,5)	33,7 (12,3, 56,8)

NE: não estimado, NA: não alcançado
Os pacientes que receberam terapia antineoplásica não estudada foram considerados como tendo progredido no momento da nova terapia.
Resposta global: porcentagem de pacientes que obtiveram resposta maior ou parcial, de acordo com os critérios abaixo.
Resposta maior: resolução completa de pelo menos um achado C, sem progressão confirmada em outros achados C.
Resposta parcial: regressão incompleta de um ou mais achados C sem regressão completa e sem progressão em outros achados C.
Doença estável: achados C mostram variação constante, sem mostrar progressão
Doença progressiva: pelo menos um achado C mostra progressão
Duração mediana da resposta: tempo desde a primeira resposta até a progressão ou morte devido a MSA ou LCM
Sobrevida global mediana: tempo desde o início do tratamento até a morte devido a qualquer causa
Sobrevida livre de progressão: tempo desde o início do tratamento até a progressão ou morte devido a qualquer causa

Outros desfechos secundários foram possíveis de ser avaliados em 72 pacientes. Entre estes, 41 (57%) tiveram redução ≥ 50% na carga de mastócitos na medula óssea; 24 (33%) mantiveram esta redução em pelo menos duas biópsias consecutivas. A porcentagem mediana de alteração na carga de mastócitos foi de -59% (-96% a 160%). A mediana da melhor alteração do nível de triptase sérica foi -58% (-99% a 185%). Redução em ambos, carga de mastócitos e triptase sérica, ocorreu em 78% dos pacientes. Entre os 39 pacientes que tinham esplenomegalia no início do estudo e pelo menos uma avalição posterior, 30 (77%) tiveram redução do volume do baço sendo 10 (26%) redução de pelo menos 35% em relação ao volume inicial.

Embora o estudo tenha sido desenhado para ser avaliada com o critério de Valent e Cheson modificados, com uma análise explanatória *post-hoc*, a eficácia também foi avaliada segundo os critérios do consenso do Grupo de Trabalho Internacional de Pesquisa e Tratamento de Neoplasias Mieloproliferativas da Rede de Competência Europeia sobre Mastocitose 2013 (*2013 International Working Group Myeloproliferative Neoplasms Research and Treatment European Competence Network on Mastocytosis*

- IWG MRT ECNM). A resposta a Rydapt foi determinada usando um algoritmo computacional aplicado sem qualquer adjudicação. Dos 116 pacientes, 113 tiveram achados C conforme definido pelo critério de resposta do IWG (excluindo ascites como um achado C). Todas as respostas foram consideradas e exigiram uma confirmação de 12 semanas (veja a Tabela 5).

Tabela 5 – Eficácia da midostaurina em MSA, MS-ADHNM e LCM segundo os critérios do consenso do IWG MRT ECNM usando uma abordagem algorítmica

	Todos pacientes avaliados	**MSA**	**MS-ADHNM**	**LCM**	**Subtipo desconhecido**
	N=113	**N=15**	**N=72**	**N=21**	**N=5**
Taxa de resposta global, n (%)	32 (28,3)	9 (60,0)	15 (20,8)	7 (33,3)	1 (20,0)
(IC de 95%)	(20,2, 37,6)	(32,3, 83,7)	(12,2, 32,0)	(14,6, 57,0)	(0,5, 71,6)
Melhor resposta global, n (%)					
Remissão completa	1 (0,9)	0	0	1 (4,8)	0
Remissão parcial	17 (15,0)	5 (33,3)	8 (11,1)	3 (14,3)	1 (20,0)
Melhora clínica	14 (12,4)	4 (26,7)	7 (9,7)	3 (14,3)	0
Duração de resposta*					
n/N (%)	11/32 (34,4)	4/9 (44,4)	4/15 (26,7)	3/7 (42,9)	0/1 (0,0)
mediana (IC de 95%)	NE (27,0, NE)	36.8 (10,3, 36,8)	NE (17,3, NE)	NE (4,1, NE)	NE
Sobrevida global					
n/N (%)	65/113 (57,5)	4/15 (26,7)	49/72 (68,1)	12/21 (57,1)	0/5 (0.0)
mediana (IC de 95%)	29,9 (20,3, 42,0)	51,1 (34,7, NE)	22,1 (16,8, 32,2)	22,6 (8,3, NE)	NE

*Período de confirmação para respostas: 12 semanas
Análise exclui ascite como um achado C.
Pacientes que receberam terapia antineoplásica não estudada foram considerados como tendo progredido no momento da nova terapia

Estudo A2213
O estudo de suporte foi um estudo de fase II braço único, multicêntrico, aberto de 26 pacientes com MSA, MS-ADHNM e LCM (CPKC412A2213). A midostaurina foi administrada oralmente 100 mg duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias. A falta de resposta maior (RM) ou resposta parcial (RP) ao final do segundo ciclo resultou em descontinuação do tratamento em estudo. Vinte pacientes (76,9%) tiveram MSA (17 [85%] ADHNM) e 6 pacientes (23,1%) tiveram LCM (2[33,3%] ADHNM). A idade mediana foi de 64,5 anos com metade dos pacientes com ≥65 anos. Na linha basal, 88,5% tiveram >1 achado C e 69,2% tinham recebido pelo menos um regime antineoplásico prévio.

O desfecho primário foi a TRG avaliada pelo critério de Valent durante os primeiros dois ciclos de tratamento. Dezenove pacientes (73,1%; IC de 95% = [52,2, 88,4]) alcançaram a resposta durante os primeiros dois ciclos de tratamento (13 RM; 6 RP). A duração mediana de acompanhamento foi 73 meses, e a duração mediana de resposta não foi alcançada. A mediana de sobrevida global foi 40,0 meses (pacientes foram acompanhados somente por um ano após a descontinuação do tratamento para sobrevida).

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

[Summary of Clinical Efficacy] PKC412 - 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy - in Aggressive Systemic Mastocytosis (ASM) and Mast Cell Leukemia (MCL). Novartis. 2016.

Gotlib et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. New England Journal of Medicine. 2016; 374:2530-2541.

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 IC_{50}). 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 IC_{50}). 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, doxorrubicina, 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 ao intervalo 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. Portanto, a mudança na linha basal em QTcF com a concentração de midostaurina e ambos os metabólitos foi mais explorada em um estudo fase II em 116 pacientes com MSA, MS-ADHNM ou LCM. No pico mediano das concentrações Cmín atingidas na dosagem de 100 mg duas vezes ao dia, nem a midostaurina, nem CGP62221 ou CGP52421 mostraram um potencial para causar prolongamento QTcF clinicamente significativo, uma vez que os limites superiores da mudança prevista nestes níveis de concentração eram inferiores a 10 ms (5,8, 2,4 e 4,0 ms, respectivamente). Na população com MSA, MS-ADHNM ou LCM, 25,4% dos pacientes tiveram pelo menos uma medição de ECG com um QTcF superior a 450 ms e em 4,7% dos pacientes foi superior a 480 ms.

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 Tmáx 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 Cmáx 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 Cmáx 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 Tmáx foi retardado para todos os indivíduos, oTmáx mediano da midostaurina foi 3 h., e, para CGP52421 e CGP62221, o Tmáx 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 a administração oral de uma única dose de 100 mg de midostaurina em condições alimentadas em pacientes com MSA, MS- ADHNM e LCM, a AUCinf, Cmáx e Tmáx foram 49600 ng*h/ml, 2940 ng/ml e 3 h, respectivamente, para midostaurina. Para CGP52421, a AUC0-12h e Cmáx foram 2770 ng*h/ml e 299 ng/ml, respectivamente. A AUC0-12h e o Cmáx para CGP62221 foram 8700 ng*h/ml e 931 ng/ml, respectivamente. Após várias doses orais múltiplas de 100 mg de midostaurina, a Cmin,ss plasmática em pacientes com LMA e mastocitose sistêmica avançada (MSA, MS- ADHNM e LCM) foi 919 ng/ml e 1060 ng/ml, respectivamente. O Cmin,ss do CGP62221 nas populações com LMA e mastocitose sistêmica avançada (MSA, MS-ADHNM e LCM) foi 1610 ng/ml e 2020 ng/ml, respectivamente. O Cmin,ss do CGP52421 nas populações com LMA e mastocitose sistêmica avançada (MSA, MS-ADHNM e LCM) foi 8630 ng/ml e 2860 ng/ml, respectivamente.

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, α1 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 ± 2,7% e 38,0± 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. Em pacientes com LMA e mastocitose sistêmica avançada (MSA, MS-ADHNM e LCM), as estimativas farmacocinéticas da população para *clearance* de midostaurina no estado de equilíbrio foram de 5,9L/h e 4,4L/h, respectivamente. 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 Cmín), 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 autoindução 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 2,5 vezes para MSA, MS-ADHNM e LCM e até 9 vezes para LMA em comparação com a midostaurina após um mês de tratamento.

Avaliação *in vitro* do potencial de interação medicamentosa
Com base em dados *in vitro*, a midostaurina e seus metabólitos ativos, CGP52421 e CGP62221, são considerados inibidores do CYP1A2 e CYP2E1 e indutores do CYP1A2. Com base em dados in vitro, a midostaurina pode inibir a BSEP. Simulações usando modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) previram que a midostaurina administrada em uma dose de 50 mg duas vezes ao dia no estado estacionário é improvável de causar inibição clinicamente relevante de OATP1B.

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 MSA, MS-ADHNM e LCM e 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/m^2 e 60 mg/m^2 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, moderada ou grave na linha basal (Classe A, B ou C 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 AUC_{0-12} e Cmáx foram 8130 ng.h/mL e 1206 ng/mL, respectivamente, para indivíduos saudáveis. A AUC0-12 diminui em 39% e 36% em indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada, respectivamente. No dia 7, a AUC_{Cinf} (exposição sob a curva de Cinf 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} diminui em 28% e 20%, no 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 nas populações com MSA, MS-ADHNM e LCM e LMA.
Em geral, não houve aumento da exposição (AUC) à midostaurina plasmática e seus metabólitos (CGP62221 e CGP52421) em indivíduos com insuficiência hepática leve, moderada e grave em comparação com indivíduos com função hepática normal. Não é necessário qualquer ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave na linha basal.

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-ADHNM 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 mL/min ≤ *clearance* da creatinina < CrCl < 90 mL/min). Uma quantidade de 144 pacientes apresentou função renal normal (CrCL > 90 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 μM. Os dois principais metabólitos humanos CGP52421 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 (êmese 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.

Toxidade 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 embriofetal 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 × 109/L) foi geralmente reversível por suspensão de Rydapt até recuperação e descontinuação nos estudos de MSA, MS-ADHNM 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 nas Tabelas 6 e 7. 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. Nos estudos de MSA, MS- ADHNM e LCM, ocorreram disfunções cardíacas tais como insuficiência cardíaca congestiva (ICC) (incluindo algumas fatalidades) e diminuições transientes na fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE). 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 sem uma etiologia infecciosa que sejam ≥ 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.

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.

Este medicamento contém 14% de álcool (etanol) e pode causar intoxicação, especialmente em crianças.
Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e vermelho carmina E120 que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

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.

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 transferidos para o 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.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.

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.

Monitoramento do tratamento em pacientes com MSA, MS-ADHNM e LCM
A avaliação de resposta pode ser feita a partir de exame físico, radiografia de tórax, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de tórax/abdome/pelve, inventário ósseo, hemograma, bioquímica e coagulograma.

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 Cmáx de midostaurina em 73% e a AUCinf 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 Cmáx e aumento de 10 vezes na AUCinf) e a um aumento de 3,5 vezes na AUCinf de CGP62221, enquanto que a Cmáx 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 (Cmín) aumentou 2,09 vezes. A Cmín 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
Substratos de enzimas CYP
Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de uma única dose de bupropiona (substrato do CYP2B6) com múltiplas doses de midostaurina (50 mg duas vezes ao dia) no estado estacionário diminuiu a AUC_{inf} e a $AUC_{última}$ da bupropiona em 48% e 49%, respectivamente, e a Cmáx em 55% em comparação à administração única de bupropiona. Isso indica que a midostaurina é um indutor leve de CYP2B6. Os medicamentos com um intervalo terapêutico estreito que são substratos do CYP2B6 devem ser usados com precaução quando administrados concomitantemente com a midostaurina e podem necessitar de ajuste da dose para manter a exposição ideal.

Com base em dados *in vitro*, a midostaurina e seus metabólitos ativos, CGP52421 e CGP62221, são considerados inibidores do CYP1A2 e CYP2E1 e indutores do CYP1A2. Portanto, os medicamentos com um intervalo terapêutico estreito que são substratos do CYP1A2 e do CYP2E1 devem ser usados com precaução quando administrados concomitantemente com a midostaurina e podem necessitar de ajuste da dose para manter a exposição ideal.
Em indivíduos saudáveis, a co-administração de uma dose única de midazolam (substrato do CYP3A) com múltiplas doses de midostaurina (50 mg duas vezes ao dia) no estado estacionário diminuiu a AUC_{inf} e $AUC_{última}$ do midazolam em 3% e 4%, respectivamente, e aumentou a Cmáx em 10% em comparação com a administração de midazolam isoladamente. Portanto, a midostaurina não tem efeito inibitório nem indutor nos substratos do CYP3A.
Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de uma dose única de pioglitazona (substrato do CYP2C8) com doses múltiplas de midostaurina (50 mg duas vezes ao dia) em estado estacionário não causou qualquer diminuição clinicamente significativa na exposição à pioglitazona (redução de 6% na AUC_{inf} e $AUC_{último}$ respectivamente, e redução de 10% na Cmáx) em comparação com a administração de pioglitazona isolada. É improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes entre a midostaurina e os substratos do CYP2C8.
Em indivíduos saudáveis, a co-administração de uma dose única de dextrometorfano (substrato do CYP2D6) com uma dose única de midostaurina (100 mg) não causou nenhum aumento na exposição ao dextrometorfano (redução de 13% nas AUCs e diminuição de 28% na Cmáx) em comparação com administração de dextrometorfano sozinho. Portanto, a midostaurina não tem efeito inibitório sobre o CYP2D6 e é improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes entre a midostaurina e os substratos do CYP2D6.

Substratos de transportadores
Em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de uma dose única de rosuvastatina (substrato BCRP) com uma dose única de midostaurina (100 mg) aumentou a AUC_{inf} e $AUC_{última}$ da rosuvastatina em 37% e 48%, respetivamente; Cmáx foi aproximadamente duplicado (2,01 vezes) em comparação com a administração de rosuvastatina isolada. Isso indica que a midostaurina tem um efeito inibidor moderado sobre os substratos de BCRP. Os medicamentos com uma faixa terapêutica estreita que são substratos do transportador BCRP devem ser usados com cautela quando administrados concomitantemente com a midostaurina, e podem precisar de ajuste da dose para manter a exposição ideal.

Em indivíduos saudáveis, a co-administração de uma dose única de digoxina (substrato da gp-P) com uma dose única de midostaurina (100 mg) aumentou a AUC_{inf} e a $AUC_{última}$ da digoxina em 23% e 21%, respectivamente, e a Cmáx em 20% em comparação com a administração de digoxina sozinho. Isso indica que a midostaurina tem um efeito inibitório menor sobre os substratos da gp-P. É improvável que ocorram interações medicamentosas clinicamente relevantes entre a midostaurina e os substratos da gp-P.

Contraceptivos hormonais
Não houve interação farmacocinética medicamentosa clinicamente significativa entre doses múltiplas de midostaurina (50 mg duas vezes ao dia) no estado estacionário e anticoncepcionais orais contendo etinilestradiol e levonorgestrel em mulheres saudáveis. Portanto, não é esperado que a confiabilidade contraceptiva desta combinação seja comprometida pela coadministração de midostaurina.

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 (Cmáx) 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 de Rydapt devem ser engolidas inteiras com um copo de água após as refeições (por exemplo, após o café da manhã e jantar) (vide as seções "Interações Medicamentosas" e "Características Farmacológicas"). Rydapt dever 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
LMA
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 em LMA
As recomendações para os ajustes da dose de Rydapt em pacientes com LMA são fornecidos na Tabela 6.

Tabela 6 – 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 msecs e < 500 msecs	Diminuir Rydapt até 50 mg uma vez ao dia para o resto do ciclo. Retomar Rydapt na dose inicial no próximo ciclo desde que o intervalo QTc

		melhore para < 470 msecs no início daquele ciclo. Caso contrário, continue com Rydapt 50 mg uma vez ao dia.
	Intervalo QTc > 500 msecs	Suspender ou interromper Rydapt para o resto do ciclo. Se o intervalo QTc melhorar para < 470 msecs 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 ≥ $1,0 \times 10^9$/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		

MSA, MS-ADHNM e LCM
A dose inicial recomendada de Rydapt é 100 mg por via oral duas vezes ao dia.

O tratamento deve continuar enquanto for observado benefício clínico ou até a ocorrência de toxicidade inaceitável.

Ajustes de dose em MSA, MS-ADHNM e LCM
As recomendações para os ajustes da dose de Rydapt em pacientes com MSA, MS-ADHNM e LCM são fornecidos na Tabela 7.

Tabela 7 - Recomendações para interrupção, redução e descontinuação das doses de Rydapt em pacientes com MSA, MS-ADHNM ou LCM

Critério	**Administração de Rydapt**
CAN <1,0 x 10^9/L atribuídos a Rydapt em pacientes sem LCM, ou CAN menor que 0,5 x 10^9/L atribuídos a Rydapt em pacientes com linha basal de CAN de 0,5-1,5 x 10^9/L	Interromper Rydapt até CAN ≥1,0 x 10^9/L, então retomar em 50 mg duas vezes ao dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia. Descontinuar Rydapt se a CAN baixa persistir por >21 dias e for suspeita de estar relacionado a Rydapt.
Contagem de plaquetas menor que 50 x 10^9/L atribuída a Rydapt em pacientes se LCM, ou contagem de plaquetas menor que 25 x 10^9/L atribuída a Rydapt em pacientes com contagem de plaquetas inicial de 25-75 x 10^9/L	Interromper Rydapt até contagem de plaquetas maior ou igual a 50 x 10^9/L, então retomar Rydapt a 50 mg duas vezes ao dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia. Descontinuar Rydapt se a contagem de plaquetas baixa persistir por >21 dias e for suspeita de estar relacionada a Rydapt.
Hemoglobina menor que 8 g/L atribuída a Rydapt em pacientes sem LCM, ou anemia com risco de vida atribuída a Rydapt em pacientes com valor de hemoglobina inicial de 8-10 g/L	Interromper Rydapt até hemoglobina maior ou igual a 8 g/L, então retomar Rydapt a 50 mg duas vezes ao dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia. Descontinuar Rydapt se o nível baixo de hemoglobina persistir por >21 dias e se for suspeita de estar relacionada a Rydapt.
Náusea e/ou vômito de Grau 3/4 apesar de terapia antiemética ótima	Interromper Rydapt por 3 dias (6 doses), então retomar em 50 mg duas vezes ao dia e, se tolerado, aumentar gradualmente para 100 mg duas vezes ao dia.
Outras toxicidades não hematológicas de Grau Grade 3/4	Interromper Rydapt até que o evento tenha sido resolvido para Grau ≤2, então retomar Rydapt em 50 mg duas vezes ao dia e, se tolerado, aumentar para 100 mg duas vezes ao dia. Descontinuar Rydapt se a toxicidades não for resolvida para Grau ≤2 dentro de 21 dias ou se ocorrer toxicidade aguda com uma dose reduzida de Rydapt.
CAN: Contagem Absoluta de Neutrófilos Gravidade conforme o Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos (*Commun Terminology Criteria for Adverse Events* - CTCAE): Grau 1 = sintomas suaves; 2 = sintomas moderados; 3 = sintomas graves; 4 = sintomas de risco de vida.	

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, moderada ou grave (Child-Pugh A, B ou C) (vide seção "Características Farmacológicas").

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.

Monitoramento durante o tratamento com Rydapt
As avaliações do intervalo de QT por ECG devem ser consideradas se Rydapt for tomado concomitantemente com medicamentos que podem prolongar o intervalo de QT [20].

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança
LMA
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 hipocalemia

(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 hipocalemia (13,9%).
Eventos adversos graves ocorreram em taxas semelhantes em pacientes no braço de Rydapt *versus* o braço do placebo. O evento adverso 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 8 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.

MSA, MS-ADHNM e LCM
A segurança de Rydapt (100 mg duas vezes ao dia) como monoterapia em pacientes com MSA, MS-ADHNM e LCM foi avaliada em 142 pacientes em 2 estudos de braço único, aberto e multicêntrico. A duração mediana de exposição a Rydapt foi 11,4 meses (intervalo: 0 a 81 meses).

As RAMs mais frequentes foram náusea (82%), vômito (68%), diarreia (51%), edema periférico (35%) e fadiga (31%). As RAMs de Grau 3/4 mais frequentes foram fadiga (8,5%), sepse (7,7%), pneumonia (7%), neutropenia febril (7%) e diarreia (6,3%). As anormalidades laboratoriais não hematológicas mais frequentes são hiperglicemia (93,7%), bilirrubina total aumentada (40,1%), lipase aumentada (39,4%), aspartato aminotransferase aumentada (AST) (33,8%) e alanina aminotransferase aumentada (ALT) (33,1%), enquanto as anormalidades laboratoriais hematológicas mais frequentes foram contagem absoluta de linfócitos diminuída (45,8%), CAN diminuída (26,8%), hiperglicemia (19%) e lipase aumentada (17,6%).

Ajustes de dose (interrupção ou ajuste) devido a RAMs ocorreram em 31% dos pacientes. As RAMs mais frequentes que levaram ao ajuste de dose (incidência≥ 5%) foram náusea e vômito.

As RAMs que levaram à descontinuação do tratamento ocorreram em 9,2% dos pacientes. Os mais frequentes (incidência ≥ 1%) foram neutropenia febril, náusea, vômito e derrame pleural.

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 (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 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.

LMA
A Tabela 8 apresenta as categorias de frequência de RAMs relatadas no estudo de fase III em pacientes com LMA recém diagnosticada com mutação FLT3.

Tabela 8 - 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
Pneumonite[2]	11,4	4,9	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
QT prolongado em eletrocardiograma[2]	19,7	5,8	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

[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.
[2]Essas RAMs foram detectadas durante o estudo clínico de LMA e incluídas após identificação na pós-comercialização.
*A frequência é baseada em valores laboratoriais

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.

MSA, MS-ADHNM e LCM
A Tabela 9 apresenta as categorias de frequência de RAMs baseada nos dados agrupados de dois estudos (D2201 e A2213) em pacientes com MSA, MS- ADHNM e LCM.

Tabela 9 – Reações adversas observadas nos estudos clínicos para MSA, MS-ADHNM e LCM

Reação adversa ao medicamento	**Rydapt (100 mg duas vezes ao dia)**		**Frequência**
	Todos os graus % N=142	**Graus 3/4 % N=142**	
Infecções e infestações			

Infecção do trato urinário	13	2,8	Muito comum
Infecção do trato respiratório superior	11	1,4	Muito comum
Pneumonia	8,5	7,0	Comum
Sepse	7,7	7,7	Comum
Bronquite	5,6	0	Comum
Herpes oral	4,9	0	Comum
Cistite	4,2	0	Comum
Sinusite	4,2	0,7	Comum
Erisipela	3,5	1,4	Comum
Herpes zoster	3,5	0,7	Comum
Distúrbios do sangue e do sistema linfático			
Neutropenia febril	7,7	7,0	Comum
Distúrbios do sistema imunológico			
Hipersensibilidade	2,1	0	Comum
Choque anafilático	0,7	0,7	Incomum
Distúrbios do sistema nervoso			
Dor de cabeça	26	1,4	Muito comum
Tontura	13	0	Muito comum
Distúrbio de atenção	7	0	Comum
Tremor	6,3	0	Comum
Distúrbios de ouvido e labirinto			
Vertigem	4,9	0	Comum
Distúrbios vasculares			
Hipotensão	9,2	2,1	Comum
Hematoma	6,3	0,7	Comum
Distúrbios respiratórias, torácicos e mediastinais			
Dispneia	18	5,6	Muito comum
Tosse	16	0,7	Muito comum
Derrame pleural	13	4,2	Muito comum
Epistaxe	12	2,8	Muito comum
Dor orofaríngea	4,2	0	Comum
Doença intersticial pulmonar**	1,4	0	Comum
Pneumonite**	0,7	0	Incomum
Distúrbios gastrointestinais			
Náusea	82	5,6	Muito comum
Vômito	68	5,6	Muito comum
Diarreia	51	6,3	Muito comum
Constipação	29	0,7	Muito comum
Dispepsia	5,6	0	Comum
Hemorragia gastrointestinal	4,2	3,5	Comum
Distúrbios gerais e condições no local de administração			
Edema periférico	35	3,5	Muito comum
Fadiga	31	8,5	Muito comum
Pirexia	27	4,2	Muito comum
Astenia	4,9	0,7	Comum
Calafrios	4,9	0	Comum
Edema	4,2	0,7	Comum
Investigações			
Hiperglicemia (não em jejum) *	93,7	19,0	Muito comum
Diminuição absoluta de linfócitos*	73,2	45,8	Muito comum
Diminuição da CAN*	58,5	26,8	Muito comum
Aumento da bilirrubina total*	40,1	4,9	Muito comum
Aumento da lipase*	39,4	17,6	Muito comum
Aumento da AST*	33,8	2,8	Muito comum
Aumento da ALT*	33,1	3,5	Muito comum

Aumento da amilase* Aumento de peso* QT prolongado em eletrocardiograma**	20,4 5,6 10,6	7,0 2,8 0,7	Muito comum Comum Muito comum
Lesão, envenenamento e complicações do procedimento			
Contusão Queda	6,3 4,2	0 0,7	Comum Comum
*A frequência está baseada em valores laboratoriais ** Essas RAMs foram detectadas durante o estudo clínico de MS avançada e foram incluídas após identificação na pós-comercialização. Os eventos adversos de todos os graus e Graus 3 e 4 foram coletados de um total de 142 pacientes que entraram nos estudos clínicos D2201 e A2213.			

Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos da literatura (frequência desconhecida)
As seguintes reações adversas ao medicamento foram derivadas da experiência pós-comercialização com Rydapt através de relatos de casos espontâneos e casos da literatura. Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência.

Tabela 10 - Reações adversas a partir de relatos espontâneos e casos da literatura

Reação adversa	**Frequência**
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Doença intersticial pulmonar*	Desconhecida
Pele e distúrbios do tecido subcutâneo	
Dermatose neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet)*	Desconhecida
**Aplicável apenas para LMA*	

Descrição das reações adversas a medicamentos selecionados
Problemas gastrointestinais
Náusea, vômito e diarreia foram observados em pacientes com LMA, MSA, MS-ADHNM e LCM. Em paciente com MSA, MS-ADHNM e LCM estes eventos levaram ao ajuste de dose ou interrupção em 26% e a descontinuação em 4,2% dos pacientes. A maioria dos eventos ocorreu dentro dos primeiros 6 meses de tratamento e foram gerenciados com medicamentos profiláticos de suporte.

Atenção: este produto é um medicamento novo 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 VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

Registro: 1.0068.1156

Produzido por:
Catalent Germany Eberbach GmbH, Eberbach - Alemanha

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/10/2024.

SIC
SERVIÇO DE INFORMAÇÕES AO CLIENTE
0800 888 3003
sic.novartis@novartis.com

CDS 14.11.22
2022-PSB/GLC-1327-s
VPS8