



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12692-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-2001-000203-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000203-17-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO VERSION03.PDF / 0 - 26/10/2017 11:52:39 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000203-17-1

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.12.14 09:30:22 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.12.14 09:30:28 -0300'

### ¿Para qué se utiliza Rydapt®?

Rydapt® se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos que tienen un defecto en un gen llamado *FLT3*. La LMA es un tipo de cáncer de los glóbulos blancos (también llamados leucocitos). Por lo general, los glóbulos blancos ayudan al organismo a combatir las infecciones; en el caso de la LMA, el organismo produce una cantidad excesiva de glóbulos blancos anormales (llamados células «mieloides»).

Rydapt® se utiliza en adultos para tratar una enfermedad llamada mastocitosis sistémica avanzada, en la cual el organismo produce demasiados mastocitos, que son un tipo de glóbulos blancos. Los síntomas aparecen cuando un número excesivo de mastocitos infiltra órganos como el hígado, la médula ósea o el bazo, o libera en la sangre sustancias como la histamina.

### ¿Cómo actúa Rydapt®?

La midostaurina bloquea la acción de algunas enzimas (quinasas) de las células anormales y detiene la división y proliferación de estas.

Al comienzo del tratamiento de la LMA, Rydapt® se utiliza siempre junto con otras quimioterapias.

Si tiene dudas acerca de cómo actúa Rydapt® o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte al médico o profesional sanitario que lo atiende.

### ✓ ¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Rydapt®?

Siga al pie de la letra todas las instrucciones del médico, que pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

### No tome Rydapt®

Si es alérgico (hipersensible) a la midostaurina o a cualquiera de los otros componentes de Rydapt®.

Si sospecha que es alérgico, pida consejo al médico.

### Advertencias y precauciones

Si usted se encuentra en alguna de las circunstancias siguientes, dígaselo al médico o profesional de la salud antes de tomar Rydapt®:

- Tiene una infección.
- Tiene un trastorno del corazón.
- Tiene problemas pulmonares o dificultad para respirar.
- Está embarazada, sospecha que podría estarlo o tiene previsto quedar embarazada (ver “Embarazo y lactancia”).
- Está amamantando o tiene previsto hacerlo (ver “Embarazo y lactancia”).

Si presenta alguno de estos signos o síntomas durante el tratamiento con Rydapt®, dígaselo de inmediato al médico o profesional de la salud:

- Si nota fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, porque podrían ser signos de unas cifras bajas de glóbulos blancos.
- Si aparecen o empeoran síntomas como fiebre, tos con o sin mucosidad, dolor en el pecho, dificultad para respirar o falta de aliento, porque podrían ser signos de infección o de un trastorno pulmonar.

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### RYDAPT® MIDOSTAURINA

Cápsulas blandas  
Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

Lea este prospecto detenidamente antes de tomar este medicamento.  
Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.  
Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o profesional de la salud.  
Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.; su uso en otras personas puede dañarlas, aún cuando sus signos y síntomas sean iguales a los que Ud. tiene.  
Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa, o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo al médico o profesional de la salud.

#### Fórmula

Cada cápsula blanda de 25 mg de Rydapt® contiene:

Midostaurina.....25 mg  
*Excipientes:* hidroxistearato de macrogol glicerol 40 414,83 mg; gelatina 257,32 mg; macrogol 400 207,42 mg; glicerol al 85% 172,40 mg; etanol anhidro aprox. 83,30 mg; mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz 68,30 mg; dióxido de titanio (E171) 1,85 mg; vitamina E 0,83 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,41 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,16 mg.

#### En este prospecto

- ✓ ¿Qué es Rydapt® y para qué se utiliza?
- ✓ ¿Qué debe saber usted antes y durante el tratamiento con Rydapt®?
- ✓ Forma de utilizar Rydapt®
- ✓ Posibles efectos adversos
- ✓ ¿Cómo conservar Rydapt®?
- ✓ Presentación
  
- ✓ ¿Qué es Rydapt® y para qué se utiliza?

#### ¿Qué es Rydapt®?

Rydapt® 25 mg, cápsulas blandas, contiene la sustancia activa midostaurina, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de proteína-cinasas. Se utiliza para tratar determinados tipos de trastornos de los glóbulos blancos de la sangre.

- Si nota dolor o molestias en el pecho, sensación de vahído, desvanecimiento, mareo, coloración azulada de los labios o las extremidades, falta de aliento o hinchazón de la parte baja de las piernas (edema) o la piel, porque podrían ser signos de problemas cardíacos.

Es posible que el médico tenga que modificar el tratamiento con Rydapt®, interrumpirlo por un tiempo o suspenderlo definitivamente.

#### *Seguimiento durante el tratamiento con Rydapt®*

Durante el tratamiento con Rydapt® se le realizarán análisis de sangre cada cierto tiempo para vigilar las cifras de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) y las concentraciones de electrolitos (como calcio, potasio y magnesio) en el organismo. También se vigilará regularmente la situación funcional del corazón y los pulmones.

#### *Niños y adolescentes (menores de 18 años)*

No se debe utilizar Rydapt® en niños porque no se sabe si es seguro y eficaz en ellos.

#### *Tratamiento con otros fármacos (interacciones con otros medicamentos, incluidos los biofármacos y las vacunas)*

Antes de tomar Rydapt®, informe al médico o profesional de la salud en caso de que esté utilizando o haya utilizado recientemente otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta, ya que estos podrían interactuar con Rydapt®. Esto incluye en particular:

- Algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como el ketoconazol y la claritromicina.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como la carbamazepina.
- La rifampicina, que se usa para tratar la tuberculosis.
- Algunos medicamentos utilizados para tratar la depresión, como la nefazodona o el medicamento herbario llamado hipérico o hierba de san Juan (*Hypericum perforatum*).
- Medicamentos para el tratamiento de la infección por el VIH, como el ritonavir.

Si usted está tomando alguno de ellos, puede que el médico le recete otro.

Rydapt® puede interferir el efecto terapéutico de muchos otros medicamentos, incluidos los de venta sin receta y los herbarios. Es importante que antes de tomar Rydapt® informe al médico acerca de todos los medicamentos que está tomando, incluidos los herbarios.

También deberá informar al médico si usted ya está tomando Rydapt® y le recetan un medicamento que no había utilizado antes durante este tratamiento.

Si no sabe con seguridad si su medicamento es uno de los mencionados en esta lista, consulte al médico o profesional de la salud.

#### *Embarazo y lactancia*

Si está embarazada o amamantando, sospecha que podría estar embarazada o está planeando tener un hijo, pida consejo al médico o profesional de la salud antes de tomar este medicamento.

El médico discutirá con usted los riesgos potenciales de tomar Rydapt® durante el embarazo o la lactancia. Las madres lactantes deben dejar de amamantar durante el tratamiento y los 4 meses posteriores a la finalización de este, como mínimo.

### ***Mujeres con posibilidad de quedar embarazadas y varones***

Rydapt® puede resultar dañino para el feto. Se recomienda que las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas se sometan a una prueba de embarazo antes del tratamiento. Se debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y, como mínimo, los 4 meses posteriores a haber dejado de tomar Rydapt®. Pregunte al médico qué métodos anticonceptivos eficaces puede utilizar.

Si se queda embarazada o sospecha que lo está, dígaselo de inmediato al médico que la atiende.

Los hombres sexualmente activos deben utilizar preservativo durante las relaciones sexuales mientras estén en tratamiento con Rydapt® y al menos hasta 4 meses después de haber dejado de tomarlo.

### ***Fecundidad***

Rydapt® puede afectar a la fecundidad del hombre y de la mujer. Debe hablar de ello con el médico antes de empezar el tratamiento.

#### **✓ Forma de utilizar Rydapt®**

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo ha indicado el médico o profesional de la salud. Si tiene dudas, consulte al médico o profesional de la salud.

No sobrepase la dosis máxima que le recetó el médico.

### ***Cantidad de Rydapt que hay que tomar***

El médico le indicará el número exacto de cápsulas blandas de Rydapt® que debe tomar.

#### **- Pacientes con leucemia mieloide aguda:**

La dosis diaria habitual es de 50 mg (2 cápsulas) dos veces al día (4 cápsulas por día).

#### **- Pacientes con mastocitosis sistémica avanzada:**

La dosis diaria habitual es de 100 mg (4 cápsulas) dos veces al día (8 cápsulas por día).

En función de la respuesta que usted tenga a Rydapt®, puede que el médico le prescriba una dosis más baja o interrumpa temporalmente el tratamiento.

### ***Cuándo tomar Rydapt®***

Tomar Rydapt® a la misma hora cada día lo ayudará a recordar cuándo tomarlo.

Tome Rydapt® dos veces al día, aproximadamente cada 12 horas (por ejemplo, en el desayuno y en la cena), y acompañado de alimentos para prevenir las náuseas.

### ***Cómo tomar Rydapt®***

Las cápsulas de Rydapt® deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

En los pacientes con leucemia mieloide aguda, Rydapt® se administra según una pauta posológica junto con otros tratamientos quimioterápicos. Es muy importante seguir las recomendaciones del médico.

### ***Duración del tratamiento con Rydapt®***

Siga tomando Rydapt® durante el tiempo que le indique el médico. El médico vigilará regularmente su estado de salud para verificar que el tratamiento está teniendo el efecto deseado.

Si usted está en tratamiento por una LMA, después del periodo en el que utilizará Rydapt® junto con otras quimioterapias pasará a tomar Rydapt® solo durante un máximo de 12 meses.

En el caso de la mastocitosis sistémica avanzada, el tratamiento con Rydapt® es prolongado y posiblemente dure meses o años.

Si tiene dudas acerca de la duración del tratamiento con Rydapt®, hable con el médico o profesional de la salud.

#### Si toma más Rydapt® de lo debido

Si ha tomado demasiado Rydapt® o bien, de manera accidental, otra persona toma el medicamento que le recetaron a usted, consulte de inmediato con un médico o un hospital. Muéstreles el envase de Rydapt®. Puede que haya que instaurar un tratamiento médico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación,  
concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247  
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

#### Si olvidó tomar Rydapt®

Si olvida tomar una dosis, no la tome más tarde ese día; tome la siguiente en el horario habitual. No debe tomar una dosis doble para compensar las cápsulas que olvidó, sino esperar a que llegue la hora de la siguiente dosis.

Si vomita, no tome una dosis adicional de Rydapt®; tome la siguiente dosis que le corresponda a la hora habitual.

#### Si deja de tomar Rydapt®

Suspender el tratamiento con Rydapt® puede causar un empeoramiento de la enfermedad que padece. No deje de tomar el medicamento salvo que se lo indique el médico.

Si tiene más preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte al médico o profesional de la salud.

#### ✓ Posibles efectos adversos

Como todos los medicamentos, Rydapt® puede producir efectos secundarios, aunque no todos los pacientes los presentan.

**PARE DE TOMAR Rydapt®** y solicite atención médica de inmediato si presenta cualquiera de los siguientes signos, ya que pueden ser indicativos de una reacción alérgica:

- Dificultad para respirar o tragar
- Mareo
- Hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- Picazón intensa de la piel, con una erupción roja o abultamientos.

#### Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Si presenta alguno de los efectos secundarios enumerados a continuación, dígaselo al médico de inmediato.

- Debilidad, hemorragias o hematomas de aparición espontánea, infecciones frecuentes con síntomas como fiebre, escalofríos, dolor de garganta o úlceras bucales (signos de cifras bajas de células sanguíneas)
- Fiebre, tos con o sin mucosidad, dolor en el pecho, dificultad para respirar o falta de aliento (signos de infección o de trastorno pulmonar)
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infecciones (signos de linfopenia o neutropenia)
- Severa falta de aliento, respiración fatigosa y anormalmente rápida, tensión arterial baja, confusión y cansancio extremo (signos de síndrome de dificultad respiratoria aguda)
- Fiebre, tos, respiración dificultosa o dolorosa, sibilancias (pitidos), dolor en el pecho al respirar (signos de neumonía)
- Infecciones, fiebre, tensión arterial baja, disminución de la producción de orina, pulso rápido, respiración rápida (signos de sepsis o de sepsis neutropénica)
- Vómitos de sangre, heces negras o con sangre (signos de hemorragia gastrointestinal).

#### Otros posibles efectos secundarios

A continuación se enumeran otros efectos secundarios. Si estos efectos lo afectan mucho, dígaselo al médico o profesional de la salud que lo atiende.

La mayoría de los efectos secundarios son leves o moderados y en general desaparecen a las pocas semanas de iniciar el tratamiento.

*Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.*

- Infección en el sitio del catéter (infección relacionada con un dispositivo médico)
- Manchas planas como puntos rojos o morados bajo la piel (petequias)
- Problemas para conciliar el sueño (insomnio)
- Infección del tracto urinario
- Infección de las vías respiratorias altas
- Dolor de cabeza
- Mareo
- Falta de aliento, respiración fatigosa (disnea)
- Tos
- Acumulación de líquido en los pulmones o la cavidad torácica; cuando es importante puede dificultar la respiración (derrame pleural)
- Mareo, sensación de vahído (hipotensión arterial)
- Hemorragia por la nariz (epistaxis)
- Dolor de garganta (dolor laríngeo)
- Úlceras en la boca (estomatitis)
- Náuseas
- Vómitos
- Dolor en la parte superior del abdomen
- Hemorroides
- Diarrea
- Estreñimiento
- Sudor excesivo (hiperhidrosis)



- Erupción cutánea con descamación o exfoliación (dermatitis exfoliativa)
- Dolor de espalda
- Dolor articular (artralgia)
- Aumento rápido de peso, hinchazón de las extremidades (pantorrillas, tobillos) (edema periférico)
- Fatiga
- Fiebre (pirexia)
- Sed, escasa producción de orina, orina oscura, piel sonrojada y seca (signos de una alta concentración de azúcar en la sangre, que se conoce como hiperglucemia)
- Debilidad muscular, somnolencia, confusión, convulsiones, alteración de la conciencia (signos de una alta concentración de sodio en la sangre, que se conoce como hipernatremia)
- Debilidad muscular, espasmos musculares, ritmo cardíaco anormal (signos de una baja concentración de potasio en la sangre, que se conoce como hipopotasemia)
- Defecto de la coagulación de la sangre (prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial)

Durante el tratamiento con Rydapt® es posible que también aparezcan, como efectos secundarios, unos resultados anormales de las pruebas de laboratorio (muy frecuentes) que pueden informar al médico sobre el funcionamiento de algunos órganos; por ejemplo:

- Concentraciones altas de las enzimas siguientes:  
Lipasa o amilasa (funcionamiento del páncreas), alanina-transaminasa (ALT) o aspartato-transaminasa (AST) (funcionamiento del hígado).

*Frecuentes: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas.*

- Náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor de estómago, necesidad de orinar con frecuencia, sed, debilidad y espasmos musculares (signos de una alta concentración de calcio en la sangre, que se conoce como hipercalcemia)
- Alta concentración de ácido úrico en la sangre (resultado anormal del análisis de sangre que se conoce como hiperuricemia)
- Desvanecimiento (síncope)
- Sacudidas involuntarias del cuerpo (temblor)
- Dolor de cabeza, mareo (hipertensión arterial)
- Latidos cardíacos rápidos (taquicardia sinusal)
- Acumulación de líquido en el saco que rodea al corazón; si es severa, puede reducir la capacidad de este de bombear sangre (derrame pericárdico)
- Dolor de garganta y secreción nasal abundante (rinofaringitis)
- Hinchazón de los párpados (edema palpebral)
- Malestar anorrectal
- Dolor abdominal, náuseas, vómitos, constipación (malestar abdominal)
- Piel seca
- Dolor ocular, visión borrosa, intolerancia anormal a la luz (queratitis)
- Dolor de cuello
- Dolor óseo

- Dolor en una extremidad
- Aumento de peso
- Tos con flemas, dolor en el pecho, fiebre (bronquitis)
- Calenturas (también llamadas «pupas» o «fuego labial») en la boca debido a una infección vírica (herpes bucal)
- Dolor al orinar y necesidad de orinar con frecuencia (cistitis)
- Sensación de presión o dolor en las mejillas y la frente (sinusitis)
- Erupción roja, inflamada y dolorosa en cualquier zona de la piel (erisipela)
- Herpes zóster
- Trastorno de la atención
- Mareo con sensación de giro (vértigo)
- Cardenal (hematoma)
- Malestar de estómago, indigestión (dispepsia)
- Debilidad (astenia)
- Escalofríos
- Hinchazón generalizada (edema)
- Contusión
- Caída
- Sangre coagulada en el catéter (trombosis relacionada con el catéter).

Si nota algún efecto secundario no enumerado en este prospecto, informe al médico profesional de la salud.

✓ **¿Cómo conservar Rydapt®?**

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños**

✓ **Presentación**

Envase múltiple conteniendo 112 capsulas blandas (4 envases de 28 capsulas blandas).

**Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°  
®Marca Registrada

Elaborado en: Catalent Germany Eberbach GmbH – Eberbach, Alemania.  
Acondicionado en: Catalent Germany Schorndorf GmbH – Schorndorf, Alemania.

**Novartis Argentina S.A.**  
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.  
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111  
www.novartis.com.ar

Este Medicamento es Libre de Gluten.



BPL: 06-Ago-2016 + 13-Mar-2017  
Tracking number: N/A + N/A



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

**RYDAPT®  
MIDOSTAURINA**

Cápsulas blandas

Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

**FÓRMULA**

Cada cápsula blanda de 25 mg de Rydapt® contiene:

Midostaurina.....25 mg  
*Excipientes:* hidroxiestearato de macroglicerol 40 414,83 mg; gelatina 257,32 mg; macrogol 400 207,42 mg; glicerol al 85% 172,40 mg; etanol anhidro aprox. 83,30 mg; mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz 68,30 mg; dióxido de titanio (E171) 1,85 mg; vitamina E 0,83 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,41 mg; óxido de hierro rojo (E172) 0,16 mg.

**ACCIÓN TERAPEÚTICA**

Antineoplásico; Inhibidor de la proteína quinasa. Código ATC: L01XE39

**INDICACIONES**

*Leucemia mieloide aguda*

Rydapt está indicado en combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, y luego como monoterapia de mantenimiento en adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de reciente diagnóstico con mutación en el gen FLT3.

*Mastocitosis sistémica avanzada (MS avanzada)*

Rydapt está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica avanzada (MS avanzada).

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES**

**Mecanismo de acción (MA)**

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

por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-008025-17-3 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA  
DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial RYDAPT y nombre/s genérico/s MIDOSTAURINA , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL  
PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 13/10/2017 13:42:33, PROYECTO DE  
PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 13/10/2017 13:42:33, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE  
PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 10/07/2017 15:57:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE  
SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 13/10/2017 13:42:33 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, la Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

anómalas de KIT e inhibe la proliferación y la supervivencia de los mastocitos y la liberación de histamina.

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

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

#### **Farmacodinámica**

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

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

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

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

#### **Electrofisiología cardíaca**

Un estudio específico del intervalo QT en 192 sujetos sanos que recibieron la dosis de 75 mg dos veces al día no reveló ninguna prolongación clínicamente significativa de ese intervalo por parte de la midostaurina o del CGP62221. Este estudio no duró lo suficiente para estimar los efectos de la prolongación del intervalo QT corregido (QTc) por parte del metabolito CGP52421 de acción prolongada. Por ese motivo, la variación del intervalo QT corregido con la fórmula de Fridericia (QTcF) con respecto al inicio en función de la concentración de midostaurina y de cada metabolito se investigó adicionalmente en un estudio de fase II en 116 pacientes con MS avanzada. Con las C<sub>min</sub> máximas medianas que se logran con una dosis de 100 mg dos veces al día, ni la midostaurina, ni el CGP62221 o el CGP52421 parecían ser capaces de causar una prolongación clínicamente significativa del QTcF dado que los límites superiores del cambio previsto a esa concentración eran menores que 10 ms; en concreto eran de 6,3, 2,4 y 4,7 ms, respectivamente.

#### **Farmacocinética**

##### **Absorción**

En el ser humano, la midostaurina se absorbe de forma rápida tras la administración oral; el T<sub>máx</sub> de la radioactividad total varía entre 1 y 3 horas. En los sujetos sanos, la absorción de midostaurina (ABC) aumentaba en un 22% en promedio cuando Rydapt® se administraba con una comida normal y en un 59% en promedio cuando se administraba con una comida rica en grasas (cetógena). La concentración máxima (C<sub>máx</sub>) de midostaurina disminuía en un 20% con una comida normal y en un 27% con una comida cetógena en comparación con la administración en ayunas. El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima también se prolongaba en presencia de una comida

normal o cetógena ( $T_{m\acute{a}x}$  mediano = entre 2,5 y 3 h). En los estudios clínicos, la midostaurina se administró con una comida liviana para disminuir la posibilidad de náuseas y vómitos, por lo que se recomienda administrarla con alimentos a los pacientes.

#### **Distribución**

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

#### **Biotransformación y metabolismo**

La midostaurina es metabolizada por la CYP3A4, casi siempre por vías oxidativas, y los componentes principales en el plasma son la midostaurina y dos metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, que representan el  $27,7 \pm 2,7\%$  y el  $37,97 \pm 6,6\%$ , respectivamente, de la exposición plasmática total. La O-desmetilación, la oxidación de los anillos aromáticos, la oxidación del anillo pirrolidínico, la hidrólisis del enlace amídico y la N-desmetilación son las vías metabólicas principales que conducen a la formación de 16 metabolitos en el ser humano. Las isoformas CYP1A1, CYP3A4 y CYP3A5 son capaces de metabolizar ambos metabolitos CGP62221 y CGP52421.

#### **Eliminación**

La mediana de la vida media terminal de la midostaurina, el CGP62221 y el CGP52421 en el plasma es de unas 20,5, 32,3 y 471 horas, respectivamente. El estudio de balance de masas en el ser humano indica que la excreción fecal es la vía de eliminación más importante en el ser humano (78% de la dosis), mayormente en forma de metabolitos (73% de la dosis) y en pequeña proporción (3% de la dosis) en forma de midostaurina inalterada. Solo el 4% de la dosis se recupera en la orina. Se han caracterizado y cuantificado en los excrementos al menos 16 metabolitos marcados con isótopo radiactivo. En las heces, el metabolito preponderante es el P29.6B (26,7%). En la orina, el metabolito predominante es el P6B (ácido hipúrico o benzoilglicina).

#### **Linealidad o no linealidad**

Por lo general la exposición a la midostaurina y sus metabolitos no se desviaba significativamente de la recta de proporcionalidad con la dosis tras administraciones únicas en la gama de 25 a 100 mg. En cambio, los valores de exposición caían por debajo de la recta de proporcionalidad con la dosis tras administraciones repetidas en la gama de 50 a 225 mg al día.

Tras la administración de múltiples dosis orales, la midostaurina exhibía una farmacocinética cronodependiente, con un aumento inicial de la concentración plasmática durante la primera semana ( $C_{m\acute{i}n}$  máxima) seguido de un descenso progresivo hasta alcanzar el estado estacionario después de 28 días aproximadamente. No se conoce el mecanismo exacto de tal descenso, pero podría deberse a la autoinducción de la enzima CYP3A4. La farmacocinética del metabolito CGP62221 mostró una tendencia similar, pero la concentración de CGP52421 llegó a ser hasta 2,5 veces mayor que la de

midostaurina en pacientes con MS avanzada y hasta 9 veces mayor que la de midostaurina en pacientes con LMA al cabo de un mes de tratamiento.

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

### *Interacciones farmacológicas a través de enzimas*

#### *Inhibición del citocromo P450*

Según los datos *in vitro*, la midostaurina y sus metabolitos activos CGP52421 y CGP62221 se consideran inhibidores y pueden aumentar la exposición de los fármacos coadministrados que se eliminan principalmente a través de ciertos citocromos. Por lo tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de las isoformas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP2E1 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

#### *Inducción del citocromo P450*

Los datos *in vitro* indican asimismo que la midostaurina y sus metabolitos activos CGP52421 y CGP62221 actúan como inductores y pueden disminuir la exposición de los medicamentos coadministrados que se eliminan principalmente a través de ciertos citocromos. Por lo tanto, los fármacos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o de la CYP3A deben usarse con precaución cuando se administren con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

### *Interacciones farmacológicas a través de transportadores*

Los datos *in vitro* indican que la midostaurina puede provocar aumentos importantes en la exposición de los fármacos u otras sustancias que sean sustratos de la proteína de transporte OATP1B1. Por lo tanto, los medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos de la OATP1B1 deben usarse con precaución cuando se administren simultáneamente con midostaurina, y podría ser necesario ajustar la dosis de los mismos para mantener una exposición óptima.

## Poblaciones especiales

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

Se dispone de escasos datos en pacientes pediátricos y aún no se ha confirmado la seguridad ni la eficacia de Rydapt® en esta población. La farmacocinética de la midostaurina en pacientes pediátricos se investigó en un estudio de fase I usando un enfoque farmacocinético poblacional en 22 pacientes (de entre 3 meses y 18 años de edad) con diagnóstico de LMA o de leucemia linfoblástica aguda (LLA) con reordenamientos del gen *MLL* que recibieron dosis escalonadas del fármaco en monoterapia. Después de hacer los ajustes necesarios en función de los pesos corporales, las exposiciones de midostaurina y sus dos metabolitos en los pacientes pediátricos se encontraban dentro de los límites previstos por la modelización de los datos de los adultos.



### ***Pacientes mayores de 65 años***

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

### ***Sexo biológico***

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

### ***Raza o etnia***

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

### ***Pacientes con disfunción hepática***

En un estudio especializado de disfunción hepática se evaluó la exposición sistémica de la midostaurina en sujetos con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos con función hepática normal (controles) al inicio del estudio. No hubo aumentos clínicamente importantes en la exposición (ABC) a la midostaurina plasmática en los sujetos con disfunción hepática leve o moderada en comparación con los controles. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve o moderada al inicio. No se ha evaluado la farmacocinética de la midostaurina en pacientes con disfunción hepática severa al inicio (clase C de Child-Pugh).

### ***Pacientes con disfunción renal***

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

## Ensayos clínicos

### Leucemia mieloide aguda (LMA)

La eficacia y la seguridad de Rydapt® en combinación con quimioterapia estándar (frente al placebo más quimioterapia estándar) y como monoterapia de mantenimiento se investigó en 717 pacientes (de 18 a 60 años) en un estudio de fase III aleatorizado y doble ciego. Pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* determinada analíticamente en el ensayo clínico fueron aleatorizados (1:1) para recibir Rydapt® (50 mg dos veces al día,  $n = 360$ ) o el placebo ( $n = 357$ ) de forma secuencial en combinación con una terapia de inducción estándar con daunorubicina (60 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 3) + citarabina (200 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al día 7) y una terapia de consolidación con altas dosis de citarabina (3 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas los días 1, 3 y 5) y, luego, un tratamiento continuo con Rydapt® o placebo según la asignación inicial hasta un máximo de 12 ciclos adicionales (de 28 días cada uno). En dicho estudio participaron pacientes con diversas anomalías citogenéticas relacionadas con la LMA, pero los pacientes con leucemia promielocítica aguda (M3) o con LMA relacionada con la terapia no fueron admitidos en el estudio. Se estratificó a los pacientes según el estado mutacional de *FLT3*: TKD, ITD con proporción alélica < 0,7, e ITD con proporción alélica  $\geq 0,7$ .

Los dos grupos de tratamiento estaban generalmente equilibrados en cuanto a las características demográficas y patológicas (ver Tabla 1 para más detalles).

Tabla 1 Estudio: Características demográficas y patológicas iniciales

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

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

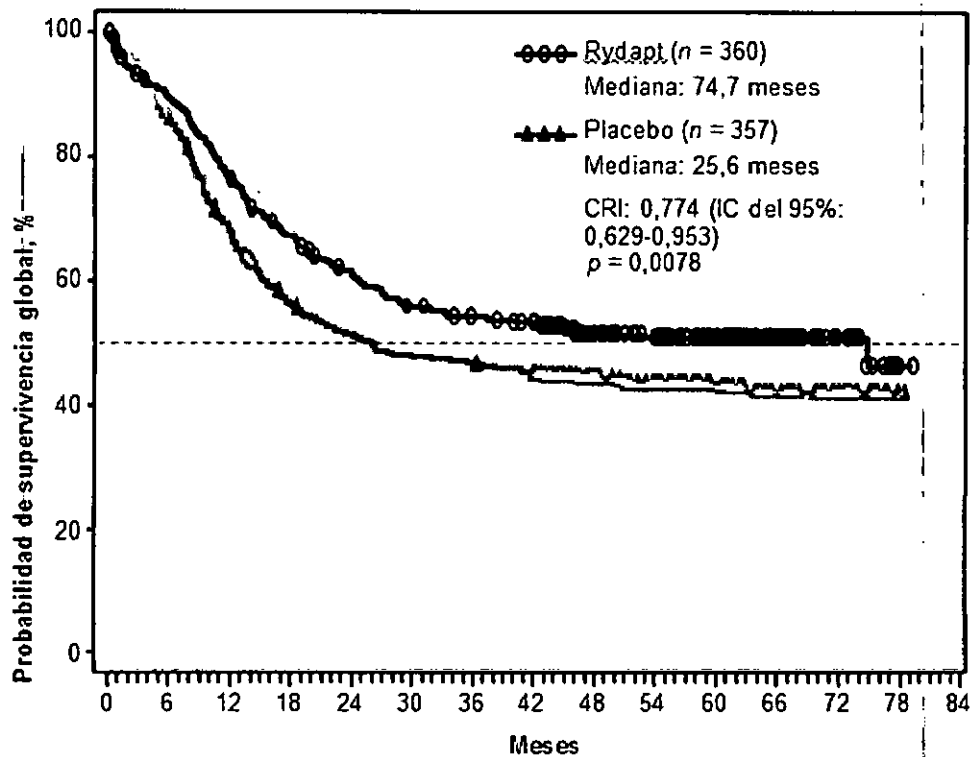
Nota: ITD < 0,7, ITD  $\geq 0,7$  y TKD representan los estratos de la aleatorización.

Los pacientes que pasaron a recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCM) abandonaron el tratamiento del estudio cuando llegó el momento de la infusión o

antes de la infusión de las células madre. La tasa global de TCM fue del 59,4% (214/360) en los pacientes del grupo de Rydapt® más quimioterapia estándar, frente al 55,2% (197/357) en los del grupo del placebo más quimioterapia estándar. En todos los pacientes se hizo un seguimiento de la supervivencia.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia global (SG), medida desde el día de la aleatorización hasta el día de la muerte por alguna causa. El análisis principal se llevó a cabo tras un seguimiento mínimo de aproximadamente 3,5 años tras la aleatorización del último paciente. El estudio reveló una mejoría estadísticamente significativa de la SG; el riesgo de muerte en el grupo de Rydapt® más quimioterapia estándar fue un 23% menor que en el grupo del placebo más quimioterapia estándar (ver Tabla 2 y la Figura 1).

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

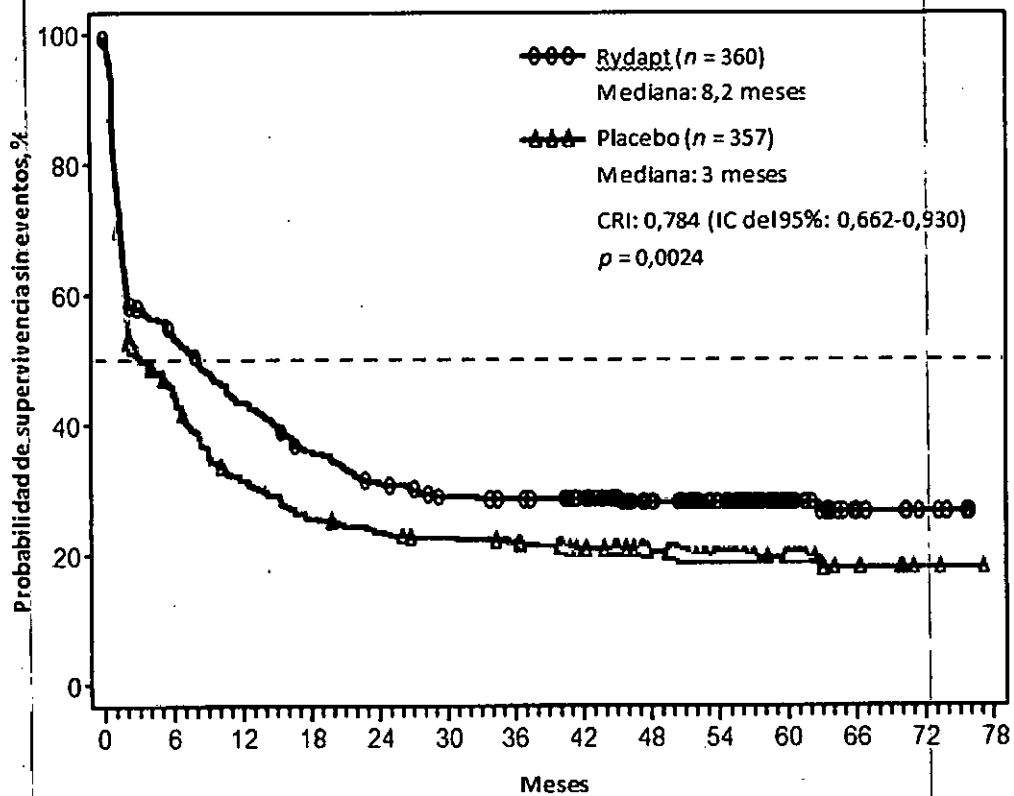


Pacientes en riesgo		0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Meses		360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Midostaurina		360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Placebo		357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

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

quimioterapia estándar en comparación con el placebo más quimioterapia estándar (ver Tabla 2, Figura 2).

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



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

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

Tabla 2 Eficacia de Rydapt® en la LMA

Parámetro de eficacia	Rydapt® n = 360	Placebo n = 357	CRI* (IC del 95%)	Valor de p <sup>¶</sup>
<b>Sobrevida global (SG)<sup>1</sup></b>				
Mediana de SG en meses (IC del 95%)	74,7(31,5; NE)	25,6 (18,6; 42,9)	0,77 (0,63; 0,95)	0,0078
<b>Sobrevida sin eventos (SSEV)<sup>2</sup></b>				
Mediana de SSV en meses, considerando remisiones completas en los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (IC del 95%)	8,2 (5,4; 10,7)	3,0 (1,9; 5,9)	0,78 (0,66; 0,93)	0,002
Mediana de SSV en meses, considerando remisiones completas en algún momento durante la inducción (IC del 95%)	10,2 (8,1; 13,9)	5,6 (2,9; 6,7)	0,73 (0,61; 0,87)	0,0001
<b>Meses de Sobrevida sin enfermedad (SSE)</b>				
Mediana de SSE en meses (IC del 95%)	26,7(19,4; NE)	15,5 (11,3; 23,5)	0,71 (0,55; 0,92)	0,0051
<b>Remisión completa (RC)</b>				
En los 60 días siguientes al inicio del tratamiento (%)	212 (58,9)	191 (53,5)	NE	0,0735
En algún momento durante la inducción (%)	234 (65,0)	207 (58,0)	NE	0,0275

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

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

¶Valor de p unilateral calculado con la prueba del orden logarítmico estratificado por el factor «mutación de FLT3».

<sup>5</sup>No significativo.

### Mastocitosis sistémica avanzada

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

El estudio pivotal fue un ensayo clínico de fase II, multicéntrico con una sola rama, en el que participaron 116 pacientes con MS avanzada (estudio CPKC412D2201). Rydapt® se administró por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día hasta que la enfermedad progresaba o la toxicidad se volvía intolerable. De los 116 pacientes inscritos en el estudio, se consideró que 89 eran aptos para la evaluación de la respuesta y constituyeron la población principal de análisis de la eficacia (PPAE). De esos pacientes, 73 padecían MSAgr (57 con HCNMA) y 16 sufrían de LM (6 con HCNMA). La mediana de edad en la PPAE era de 64 años y aproximadamente la mitad de los pacientes de esa población eran mayores de 65 años. Poco más de un tercio (36%) había recibido terapia antineoplásica previa contra la MS avanzada. Al inicio del estudio, el 65% de los pacientes de la PPAE tenían > 1 en el signo C medible. El 82% de los pacientes eran portadores de la mutación D816V de KIT.

El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta global (TRG). Las tasas de respuesta se evaluaron según los criterios de Valent y los criterios de Cheson modificados, y un comité de expertos del estudio validó las respuestas. Los criterios de valoración secundarios fueron la duración de la respuesta, el tiempo transcurrido hasta obtener la respuesta y la sobrevida global. Las respuestas a Rydapt® se muestran en la Tabla 3. Se

observó actividad con independencia de la presencia de la mutación D816V de *KIT*, del número de terapias previas y de la presencia o ausencia de una HCNMA. Cuarenta y seis por ciento de los pacientes presentaban una disminución de más del 50% en los infiltrados de la médula ósea y el 58%, una disminución de más del 50% en las cifras de triptasa sérica. El volumen del bazo se redujo en  $\geq 10\%$  en el 68.9% de los pacientes que disponían de al menos una evaluación durante el estudio (26.7% de los pacientes tuvo una reducción  $\geq 35\%$ , que se correlaciona con una disminución del 50% determinada por palpación).

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

**Tabla 2 Eficacia de Rydapt® en la mastocitosis sistémica avanzada: Población principal de análisis de la eficacia**

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

NE: No estimada; NA: No alcanzada.

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

Se realizó un estudio complementario de fase II, multicéntrico, sin enmascaramiento y de un solo grupo, en 26 pacientes con MS avanzada (CPKC412A2213). Rydapt® se administró por vía oral en dosis de 100 mg dos veces al día. La falta de una respuesta mayor o parcial hacia el final del segundo ciclo exigió la retirada del tratamiento de estudio. Veinte pacientes (76,9%) padecían MSAgr (17 [85%] con HCNMA) y 6 (23,1%), una LM (2 [33,3%] con HCNMA). La mediana de edad era de 64,5 años y la mitad de los pacientes tenían  $\geq 65$  años de edad. Al inicio, el 88,5% de los pacientes presentaban  $> 1$  signo C y el 69,2% había recibido al menos un régimen antineoplásico previo.

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

#### Datos de toxicidad preclínica

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

#### *Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis únicas o repetidas*

Los estudios de seguridad farmacológica indican que es improbable que la midostaurina interfiera las funciones vitales del sistema nervioso central. *In vitro*, la midostaurina no inhibió la actividad del canal hERG hasta el límite de solubilidad de 12  $\mu\text{M}$ . Los dos metabolitos principales en el ser humano, GGP52421 y CGP6221 (que también se analizaron hasta el límite de solubilidad), inhibieron la corriente del hERG en un 38,5%, en concentración de 1,5  $\mu\text{M}$ , y en un 11,3%, en concentración de 1,21  $\mu\text{M}$ , respectivamente. La midostaurina y sus dos metabolitos presentan un elevado porcentaje de unión a proteínas de modo que las concentraciones libres que se alcanzan con las dosis terapéuticas son muy inferiores a las que se asocian a la inhibición mínima (o nula) del hERG *in vitro*. El riesgo de prolongación del QT relacionada con el hERG parece ser bajo. En los estudios con dosis repetidas en perros se apreció una disminución de la frecuencia cardíaca y una prolongación del intervalo PQ con las dosis de 10 y 30 mg/kg en algunos perros; no se registraron alteraciones morfológicas en el corazón.

En los estudios con dosis repetidas se identificaron los siguientes órganos afectados clave: tracto gastrointestinal (emesis en perros y monos, diarrea y alteración de la mucosa), testículos (disminución de la espermatogénesis), médula ósea (hipocelularidad) y órganos linfáticos (reducción o atrofia). Los efectos en la médula ósea y los órganos linfáticos se acompañaban de alteraciones hemáticas (disminución de leucocitos, linfocitos y parámetros eritrocitarios). En estudios prolongados de al menos 3 meses de duración se observaron elevaciones sistemáticas de enzimas hepáticas (ALT y AST) en ratas, perros y monos, sin que se correspondieran con alteraciones anatomopatológicas en el hígado. En los perros se apreció una inhibición de la espermatogénesis con dosis  $> 3$  mg/kg. La dosis

máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) al cabo de 12 meses de tratamiento fue de 1 mg/kg en los perros y de 3 mg/kg en las ratas.

#### **Toxicidad para la función reproductora**

Ver "Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear"

#### **Estudios en crías de animales**

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

#### **Genotoxicidad**

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

### **POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Población destinataria**

#### **Dosis recomendada en la LMA**

La dosis recomendada de Rydapt® es de 50 mg dos veces al día (ver Tabla 4). Rydapt® se administra del día 8 al día 21 de cada ciclo de quimioterapia de inducción y consolidación y luego dos veces al día como monoterapia de mantenimiento durante 12 meses.

Tabla 4 | Posología para AML

	Quimioterapia de inducción (1-2 ciclos, 21 días por ciclo)	Quimioterapia de consolidación (hasta 4 ciclos, 21 días por ciclo)	Monoterapia de mantenimiento (12 ciclos, 28 días por ciclo)
Aplicación midostaurina	En los días 8-21, 50 mg dos veces por día	En los días 8-21, 50 mg dos veces por día	En los días 1-28, 50 mg dos veces por día

#### **Dosis recomendada en la MS avanzada**

La dosis inicial recomendada de Rydapt® es de 100 mg dos veces al día.

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



## Modificaciones de la dosis

### *Modificaciones de la dosis en la LMA*

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt® en pacientes con LMA se proporcionan en la Tabla 5.

**Tabla 5** Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt® en pacientes con LMA

Criterios	Administración de Rydapt®
En la fase de mantenimiento: Neutropenia de grado 4 (RAN < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l)	Interrumpa el tratamiento con Rydapt® hasta que el RAN sea ≥ 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l, luego reanúdelo en dosis de 50 mg dos veces al día.  Si la neutropenia (RAN < 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l) persiste más de 2 semanas y está presuntamente relacionada con Rydapt®, deberá interrumpirse el tratamiento con Rydapt®.

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos.*

### *Modificaciones de la dosis en la MS avanzada*

Las recomendaciones para modificar la dosis de Rydapt® en pacientes con MS avanzada se proporcionan en la Tabla 6.

**Tabla 6** Recomendaciones para interrumpir, reducir o suspender definitivamente la dosis de Rydapt® en pacientes con MS avanzada

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

*RAN: recuento absoluto de neutrófilos.*

*Grados de severidad según los NCI - CTCAE (criterios terminológicos comunes para la evaluación de eventos adversos del Instituto Estadounidense del Cáncer): Grado 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas severos; 4 = síntomas potencialmente mortales.*

## Poblaciones especiales

### *Disfunción renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se tiene escasa experiencia clínica en pacientes con disfunción renal severa. No se dispone de

datos en pacientes con insuficiencia renal terminal (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

#### *Disfunción hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). No se ha llevado a cabo ningún estudio en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

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

Aún no se ha demostrado la seguridad ni la eficacia de Rydapt® en pacientes pediátricos (menores de 18 años de edad) (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

#### *Pacientes mayores de 65 años*

No es necesario ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

#### **Modo de administración**

Rydapt® debe administrarse por vía oral, dos veces al día, cada 12 horas aproximadamente. Rydapt® debe tomarse con alimentos para evitar las náuseas (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

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

Las cápsulas de Rydapt® deben ingerirse enteras con una cantidad suficiente de agua (un vaso). No deben abrirse, triturarse ni masticarse.

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

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

#### **ADVERTENCIAS**

##### **Neutropenia / infecciones**

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibían Rydapt® en monoterapia o combinado con quimioterapia (ver "REACCIONES ADVERSAS"). En los estudios sobre MS avanzada, la neutropenia severa (RAN inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ ) solía revertir cuando se suspendía la administración de Rydapt® hasta observar una mejoría o cuando se retiraba la terapia. Es necesario controlar periódicamente el número de leucocitos, especialmente al inicio del tratamiento.

En los pacientes que presenten signos de neutropenia severa sin causa aparente se deberá interrumpir el tratamiento con Rydapt® hasta que el RAN sea igual o superior a  $1,0 \times 10^9/l$ , en los pacientes con LMA, o igual o superior a  $1,5 \times 10^9/l$ , en los pacientes con MS avanzada, como se recomienda en las Tablas 4 y 5. Se debe suspender definitivamente el

tratamiento con Rydapt® cuando el paciente presente una neutropenia severa recurrente o prolongada que suscite sospechas de guardar relación con Rydapt® (ver “POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN”).

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

#### **Disfunción cardíaca**

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

#### **Toxicidad pulmonar**

Se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis, algunos mortales, en pacientes que recibieron Rydapt® en monoterapia o combinado con quimioterapia. Se debe vigilar la aparición de síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o de neumonitis en los pacientes, debiéndose suspender definitivamente el tratamiento con Rydapt® si tales síntomas son de grado  $\geq 3$  (según los NCI - CTCAE).

#### **Toxicidad embriofetal y lactancia**

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

Como no puede descartarse que Rydapt® cause efectos adversos graves en los lactantes, se debe aconsejar a las madres lactantes que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rydapt® y hasta por lo menos 4 meses después de haberlo finalizado (ver “*Embarazo, lactancia y mujeres y varones con capacidad de procrear*”).

### **PRECAUCIONES**

#### **Interacciones**

La midostaurina es metabolizada extensamente en el hígado a través de la isoforma CYP3A4 que es inducida o inhibida por un cierto número de medicamentos concomitantes. Por otro lado, datos *in vitro* indican que la midostaurina y sus metabolitos pueden inhibir o inducir las enzimas del citocromo P450 (CYP). Por consiguiente,

Rydapt® puede ser tanto el blanco como el responsable de interacciones farmacológicas *in vivo*.

#### **Efecto de otros medicamentos sobre Rydapt®**

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

#### **Inhibidores potentes de la CYP3A4**

Los inhibidores potentes de la CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de midostaurina. En un estudio de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario con una sola dosis de Rydapt® se observó un aumento significativo de la exposición a la midostaurina (la  $C_{máx}$  fue 1,8 veces mayor y el  $ABC_{0-\infty}$ , diez veces mayor), mientras que las concentraciones máximas de los metabolitos activos, CGP62221 y CGP52421, se redujeron a la mitad (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"). Otro estudio en el que se evaluaron múltiples administraciones de 50 mg de midostaurina dos veces al día con itraconazol (otro inhibidor potente de la CYP3A4) en el estado estacionario en un subgrupo de pacientes ( $n = 7$ ) reveló que la exposición a la midostaurina ( $C_{mín}$ ) en el estado estacionario se multiplicaba solo por 2,09. Durante la fase de inducción del estudio de LMA, hasta el 62% de los pacientes recibieron midostaurina con inhibidores potentes de la CYP3A4. La administración de Rydapt® con inhibidores de la CYP3A4 multiplicó por 1,44 la exposición a la midostaurina ( $C_{mín}$ ). No se observó ningún efecto en CGP62221 ni en CGP52421. Dada la naturaleza cronodependiente de la farmacocinética de la midostaurina (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES"), la interacción entre los inhibidores potentes de la CYP3A4 y la exposición a la midostaurina reviste escaso interés clínico. Se debe aconsejar precaución cuando la midostaurina se administre simultáneamente con medicamentos que sean inhibidores potentes de la CYP3A4, como los antifúngicos (p. ej., ketoconazol), algunos antivíricos (p. ej., ritonavir), los antibióticos macrólidos (p. ej., claritromicina) y la nefazodona. Se debe pensar en la posibilidad de utilizar otros medicamentos que no inhiban con potencia la actividad de la CYP3A4. Cuando no existan opciones terapéuticas satisfactorias deberá efectuarse un seguimiento riguroso de los pacientes en busca de signos de toxicidad.

#### **Inductores potentes de la CYP3A4**

Los inductores potentes de la CYP3A4 pueden disminuir la concentración de midostaurina en la sangre. En un estudio en sujetos sanos, la administración de un inductor potente de la CYP3A4, la rifampicina (600 mg al día), en el estado estacionario con una sola dosis de midostaurina disminuyó la  $C_{máx}$  de midostaurina en un 73% y el  $AUC_{0-\infty}$  en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, CGP62221 y CGP52421. Se debe evitar el uso simultáneo de Rydapt® con inductores potentes de la CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, hierba de san Juan).

#### **Efecto de Rydapt® sobre otros medicamentos**

La farmacocinética del midazolam (un sustrato sensible de la CYP3A4) permaneció inalterada al cabo de cuatro días de administración de midostaurina a sujetos sanos. Aunque el midazolam se administró únicamente durante el período de exposición máxima

a la midostaurina, los datos dan a entender que la midostaurina no es un inductor potente de la CYP3A4 (ver "CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES").

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

**Embarazo, lactancia, mujeres y varones con capacidad de procrear**

#### *Embarazo*

**Rydapt no debe ser administrado durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.**

#### *Resumen de los riesgos*

Rydapt® no debe ser administrado durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

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

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

#### *Datos en animales*

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

En un estudio de desarrollo pre y posnatal, se administraron a ratas dosis orales de 5, 15 y 30 mg/kg/d durante la gestación y la lactancia hasta el destete. Con la dosis de 30 mg/kg/d se observó toxicidad materna, como signos de distocia y camadas de menor tamaño. En las crías de rata (generación F1) expuestas a la dosis de 30 mg/kg/d de midostaurina se observaron disminuciones del peso corporal y un retraso de la apertura ocular y la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico. La exposición sistémica materna

con la dosis de 30 mg/kg (basada en el ABC) fue más de 200 veces menor que la exposición terapéutica humana que se alcanza con las dosis de 50 y 100 mg dos veces al día.

#### *Lactancia*

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

#### *Mujeres y varones con capacidad de procrear*

##### *Prueba del embarazo*

Se recomienda que las mujeres sexualmente activas con capacidad de procrear se hagan una prueba del embarazo antes de comenzar el tratamiento con Rydapt®.

##### *Anticoncepción*

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

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

##### *Fertilidad*

Rydapt® puede afectar la fertilidad del ser humano. La administración oral de midostaurina en dosis de 10, 30 y 60 mg/kg/d se asoció a toxicidad para la función reproductora en ratas machos y hembras (con la dosis de 60 mg/kg/d). En los machos, se observaron degeneración y atrofia testicular, alteraciones de la motilidad de los espermatozoides y una disminución del número de espermatozoides y del peso de los órganos genitales. En las hembras que recibieron 60 mg/kg/d se apreció un mayor número de resorciones y un menor número de embarazos, implantaciones y embriones vivos. En los perros se observó una inhibición de la espermatogénesis con dosis  $\geq 3$  mg/kg/d. Las concentraciones de midostaurina en las ratas con la dosis de 60 mg/kg/d y en los perros con la dosis de 3 mg/kg/d son 8 y 100 veces menores, respectivamente, que las exposiciones terapéuticas humanas que se alcanzan con las dosis recomendadas de 50 y 100 mg dos veces al día, basadas en el ABC.

### Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Rydapt® tiene efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### REACCIONES ADVERSAS

#### LMA - Resumen del perfil toxicológico

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

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 30%) en el grupo de Rydapt® más quimioterapia estándar fueron la neutropenia febril, las náuseas, la dermatitis exfoliativa, los vómitos, la cefalea, las petequias y la pirexia (fiebre). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes (incidencia ≥ 10%) fueron la neutropenia febril, la linfopenia, la infección relacionada con un dispositivo médico, la dermatitis exfoliativa y las náuseas. Se registraron reacciones adversas graves en el 46,3% de los pacientes del grupo de Rydapt® más quimioterapia estándar y en el 51,8% de los pacientes del grupo del placebo más quimioterapia estándar. La reacción adversa grave más frecuente en los pacientes del grupo de Rydapt® más quimioterapia estándar fue la neutropenia febril (15,7%), que se manifestó con una frecuencia similar en el grupo del placebo (15,8%).

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

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

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

La Tabla 7 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas en los pacientes con LMA recién diagnosticada y mutación en *FLT3* del estudio de fase III. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema

del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): *muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ); *frecuente* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *infrecuente* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); *rara* ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ); *muy rara* ( $< 1/10\ 000$ ); *de frecuencia desconocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 7 Reacciones adversas notificadas en el estudio clínico de LMA**

Efectos secundarios medicamentosos no deseados	Todos los grados de gravedad		Grados de gravedad 3/4		Categoría de frecuencia
	Rydapt+ quimio n=229 <sup>1</sup> %	Placebo + quimio n=226 <sup>1</sup> %	Rydapt+ quimio n=345 <sup>1</sup> %	Placebo+ quimio n=335 <sup>1</sup> %	
<b>Infecciones e infestaciones</b>					
Infecciones causadas por dispositivos médicos	24	17.3	15.7	9.9	Muy frecuentes
Infección de las vías aéreas superiores	5.2	3.1	0.6	0.9	Frecuentes
Sépsis neutropénica	0.9	0.4	3.5	0.3	Ocasionales
<b>Enfermedades del sistema circulatorio y linfático</b>					
Hemoglobina disminuida <sup>3</sup>	97.4	98.9	78.6	77.6	Muy frecuentes
Bajo conteo absoluto de neutrófilos <sup>3</sup>	86.7	88.1	85.8	86.9	Muy frecuentes
Neutropenia febril	83.4	80.5	83.5	83.0	Muy frecuentes
Petequias	35.8	27	1.2	0.6	Muy frecuentes
Linfopenia <sup>2</sup>	16.6	18.6	20	22.7	Muy frecuentes
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	12.7	8.4	2.6	1.8	Muy frecuentes
<b>Enfermedades del sistema inmune</b>					
Hipersensibilidad	15.7	14.2	0.6	1.2	Muy frecuentes
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>					
Hipocalcemia <sup>3</sup>	61.7	60.9	13.9	14.3	Muy frecuentes
Hiper glucemia	20.1	16.8	7	5.4	Muy frecuentes
Hiperatremia <sup>3</sup>	20	14.9	1.2	1.8	Muy frecuentes
Hiper calcemia <sup>3</sup>	6.7	3.6	0.6	0.3	Frecuentes
Hiperuricemia	8.3	6.2	0.6	0.6	Frecuentes
Aumento de peso	6.6	3.1	0.6	0.3	Frecuentes
<b>Trastornos psiquiátricos</b>					
Falta de sueño	12.2	8	0	0.3	Muy frecuentes
<b>Enfermedades del sistema nervioso</b>					
Cefaleas	45.9	38.1	2.6	3	Muy frecuentes
Síncope	5.2	4.9	4.6	3	Frecuentes
Temblores	3.9	1.8	0	0	Frecuentes
<b>Enfermedades oculares</b>					
Lidema	3.1	0.4	0	0	Frecuentes
<b>Enfermedades cardíacas</b>					
Hipotonia	14.4	15	5.5	3	Muy frecuentes
Taquicardia sinusal	9.6	8	1.2	0	Frecuentes
Hipertonia	7.9	5.8	2.3	0.9	Frecuentes
Derrame pericárdico	3.5	1.3	0.6	0	Frecuentes
<b>Enfermedades de las vías respiratorias, tórax y mediastino</b>					
Epistaxis	27.5	23.5	2.6	0.6	Muy frecuentes
Dolor laríngeo	11.8	9.7	0.6	0.9	Muy frecuentes
Disnea	10.9	12.4	5.5	3.9	Muy frecuentes
Derrame pleural	5.7	3.5	0.9	0.9	Frecuentes
Nasofaringitis	8.7	6.6	0	0	Frecuentes
Síndrome de dificultad	2.2	0.4	2.3	0.9	Frecuentes



## respiratoria aguda

Enfermedades del tracto gastrointestinal					
Náuseas	83.4	70.4	5.8	10.1	Muy frecuentes
Vómitos	60.7	52.7	2.9	4.5	Muy frecuentes
Estomatitis	21.8	14.2	3.5	2.7	Muy frecuentes
Dolores en abdomen superior	16.6	14.6	0	0.3	Muy frecuentes
Hemorroides	15.3	10.6	1.4	0	Muy frecuentes
Molestias ano-rectales	7	4	0.9	0	Frecuentes
Dolores abdominales	3.5	0.9	0	0	Frecuentes
Enfermedades hepáticas y vesiculares					
Elevada alanina aminotransferasa (ALT) <sup>3</sup>	84.1	81.5	19.4	14.9	Muy frecuentes
Aumento de la aspartato-aminotransferasa (AST) <sup>3</sup>	73.9	65.4	6.4	6.0	Muy frecuentes
Enfermedades de la piel y del tejido subcutáneo					
Dermatitis exfoliativa	61.6	60.6	13.6	7.5	Muy frecuentes
Hiperhidrosis	14.4	8	0	0	Muy frecuentes
Piel seca	7	5.3	0	0	Frecuentes
Queratitis	6.6	4.9	0.3	0.6	Frecuentes
Enfermedades musculoesqueléticas y del tejido conectivo					
Dolores de espalda	21.8	15.5	1.4	0.6	Muy frecuentes
Artralgia	14	8	0.3	0.3	Muy frecuentes
Dolores óseos	9.6	9.7	1.4	0.3	Frecuentes
Dolores en una extremidad	9.6	8.8	1.4	0.6	Frecuentes
Dolores de cuello	7.9	4	0.6	0	Frecuentes
Trastornos generales y molestias en el punto de aplicación					
Pirexia	34.5	35.4	3.2	2.7	Muy frecuentes
Trombosis dependiente del catéter	3.5	1.3	2	1.8	Frecuentes

<sup>1</sup> Para los centros de estudio de América del Norte se recogieron todos los grados de 13 reacciones adversas mencionadas. Para todas las otras reacciones adversas, se recogieron sólo el grado 3 y 4. Por lo tanto, todas las gravedades de reacciones adversas se resumen sólo para los pacientes en centros de estudio no norteamericanos; para el grado 3 y 4, sin embargo, se utilizan los datos en pacientes de todos los centros de estudio.

<sup>2</sup> Un aumento de la frecuencia se observó con Rydapt® en la fase de mantenimiento del tratamiento, ver "Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento" a continuación.

<sup>3</sup> La frecuencia se basa en valores de laboratorio

### Perfil toxicológico durante la fase de mantenimiento

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

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

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

#### *Descripción de reacciones adversas de especial interés*

##### *Trastornos gastrointestinales*

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

#### **MS avanzada - resumen del perfil toxicológico**

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

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

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

En el 23,9% de los pacientes se registraron eventos adversos que provocaron la suspensión definitiva del tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a retirar el tratamiento guardaban relación con el aparato digestivo (5,6%).

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

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

La Tabla 8 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas según los datos conjuntos de dos estudios realizados en pacientes con MS avanzada. Las reacciones adversas se enumeran con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase se han clasificado por orden decreciente de frecuencia. Además, también se proporciona la categoría de frecuencia correspondiente a cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (del CIOMS III): *muy frecuente* ( $\geq 1/10$ ); *frecuente* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); *infrecuente* ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); *rara* ( $\geq 1/10\ 000$  a  $<$

1/1000); *muy rara* (< 1/10 000); *de frecuencia desconocida* (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Tabla 8** Reacciones adversas notificadas en los estudios sobre MS avanzada

Reacciones adversas medicamentosas	Rydapt (100 mg dos veces por día) N=142			Categoría de frecuencia
	Todos los grados de gravedad, en %	Grado 3 %	Grado 4 %	
<b>Infecciones y sucesos</b>				
Infección de las vías urinarias	13	2.1	0.7	Muy frecuentes
Infección de las vías respiratorias superiores	11	1.4	0	Muy frecuentes
Neumonía	8.5	7.0	0	Frecuentes
Sepsis	7.7	2.1	5.6	Frecuentes
Bronquitis	5.6	0	0	Frecuentes
Herpes simplex labialis	4.9	0	0	Frecuentes
Cistitis	4.2	0	0	Frecuentes
Sinusitis	4.2	0.7	0	Frecuentes
Erisipela	3.5	1.4	0	Frecuentes
Herpes zoster	3.5	0.7	0	Frecuentes
<b>Enfermedades del sistema circulatorio y linfático</b>				
Conteo absoluto de linfocitos disminuido <sup>1</sup>	73.2	38.7	7	Muy frecuentes
Conteo absoluto de neutrófilos disminuido <sup>1</sup>	58.5	15.5	11.3	Muy frecuentes
Neutropenia febril	7.7	6.3	0.7	Frecuentes
<b>Enfermedades del sistema inmune</b>				
Hipersensibilidad	2.1	0	0	Frecuentes
Shock anafiláctico	0.7	0	0.7	Ocasionales
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>				
Glucosa elevada* <sup>1</sup>	93.7	18.3	0.7	Muy frecuentes
Aumento de peso	5.6	2.8	0	Frecuentes
<b>Enfermedades del sistema nervioso</b>				
Cefaleas	26	1.4	0	Muy frecuentes
Sensación de mareo	13	0	0	Muy frecuentes
Trastornos de atención	7	0	0	Frecuentes
Temblorés	6.3	0	0	Frecuentes
<b>Enfermedades del oído y laberinto</b>				
Vértigo	4.9	0	0	Frecuentes
<b>Enfermedades vasculares</b>				
Hipotonía	9.2	2.1	0	Frecuentes
Hematomas	6.3	0.7	0	Frecuentes
<b>Enfermedades de las vías respiratorias, tórax y mediastino</b>				
Disnea	18	4.2	1.4	Muy frecuentes
Tos	16	0.7	0	Muy frecuentes
Derrame pleural	13	4.2	0	Muy frecuentes
Epistaxis	12	2.1	0.7	Muy frecuentes
Dolor orofaríngeo	4.2	0	0	Frecuentes
<b>Enfermedades del tracto gastrointestinal</b>				
Nauseas	82	4.9	0.7	Muy frecuentes
Vómitos	68	4.9	0.7	Muy frecuentes

Reacciones adversas medicamentosas	Rydapt (100 mg dos veces por día) N=142			Categoría de frecuencia
	Todos los grados de gravedad, en %	Grado 3 %	Grado 4 %	
Diarrea	51	6.3	0	Muy frecuentes
Lipasa elevada <sup>1</sup>	39.4	14.8	2.8	Muy frecuentes
Constipación	29	0.7	0	Muy frecuentes
Amilasa elevada <sup>1</sup>	20.4	4.2	2.8	Muy frecuentes
Dispepsia	5.6	0	0	Frecuentes
Sangrado gastrointestinal	4.2	2.8	0.7	Frecuentes
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Bilirrubina general elevada	40.1	4.9	0	Muy frecuentes
Elevada alanina aminotransferasa (ALT) <sup>1</sup>	33.8	2.1	0.7	Muy frecuentes
Aumento de la aspartato-aminotransferasa (AST) <sup>1</sup>	33.1	3.5	0	Muy frecuentes
<b>Trastornos generales y molestias en el lugar de aplicación</b>				
Edema periférico	35	3.5	0	Muy frecuentes
Fatiga	31	7.0	1.4	Muy frecuentes
Pirexia	27	4.2	0	Muy frecuentes
Astenia	4.9	0	0.7	Frecuentes
Escalofríos	4.9	0	0	Frecuentes
Edema	4.2	0.7	0	Frecuentes
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento</b>				
Contusiones	6.3	0	0	Frecuentes
Caldas	4.2	0.7	0	Frecuentes

\*No en ayunas

<sup>1</sup> Frecuencia basada en valores de laboratorio

### *Descripción de reacciones adversas de especial interés*

#### *Trastornos gastrointestinales*

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

#### **Información para profesionales médicos**

El producto Rydapt® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han comunicado muy pocos casos de sobredosis en seres humanos. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. En todos los casos de sobredosis deben tomarse medidas generales de apoyo.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

## **PRESENTACIÓN**

Envase múltiple conteniendo 112 capsulas blandas (4 envases de 28 capsulas blandas).

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°  
®Marca Registrada

Elaborado en: Catalent Germany Eberbach GmbH – Eberbach, Alemania.

Acondicionado en: Catalent Germany Schorndorf GmbH – Schorndorf, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

Este Medicamento es Libre de Gluten.



CDS: 06-Ago-2016 + 13-Mar-2017

Tracking number: N/A + N/A

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO

Proyecto de rótulo envase primario

RYDAPT®  
MIDOSTAURINA  
NOVARTIS

Fecha de elaboración:  
Lote N°:  
Fecha de Vencimiento:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO

**PROYECTO DE RÓTULO**

Novartis

**RYDAPT®  
MIDOSTAURINA  
25 MG**

Cápsulas blandas  
Venta bajo receta archivada

Industria Alemana

**Fórmula**

Cada cápsula blanda de 25 mg de Rydapt® contiene:

Midostaurina.....25 mg  
Excipientes: hidroxistearato de macroglicerol 40 414,83 mg; gelatina 257,32 mg;  
macrogol 400 207,42 mg; glicerol al 85% 172,40 mg; etanol anhidro aprox. 83,30  
mg; mono-, di- y triglicéridos de aceite de maíz 68,30 mg; dióxido de titanio (E171)  
1,85 mg; vitamina E 0,83 mg; óxido de hierro amarillo (E172) 0,41 mg; óxido de  
hierro rojo (E172) 0,16 mg.

**Posología**

Según prescripción médica.

**Condiciones de conservación y almacenamiento**

Conservar a menos de 30°C. Proteger de la humedad.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N°

®Marca Registrada

**Contenido**

Envase múltiple conteniendo 112 capsulas blandas (4 envases de 28 capsulas blandas).

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Elaborado en: Catalent Germany Eberbach GmbH – Eberbach, Alemania.

Acondicionado en: Catalent Germany Schorndorf GmbH – Schorndorf, Alemania.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Fecha de elaboración:

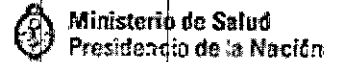
Lote N°:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

: Vencimiento:



NOVARTIS ARGENTINA SA  
CUIT 30516620397  
DIRECTORIO



15 de diciembre de 2017

**DISPOSICIÓN N° 12692**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58544**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000203-17-1**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

MIDOSTAURINA 25 mg - CAPSULA BLANDA

649442

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Buenos Aires, 14 DE DICIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12692

## CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58544

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7209

### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: RYDAPT

Nombre Genérico (IFA/s): MIDOSTAURINA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos	INAME	INAL	Sede Alsina	Sede Central
Av. Belgrano 1480 (C1093AAP), CABA	Av. Caseros 2161 (C1264AAD), CABA	Estados Unidos 25 (C1101AAA), CABA	Alsina 665/671 (C1087AAI), CABA	Av. de Mayo 869 (C1084AAD), CABA

porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

MIDOSTAURINA 25 mg

**Excipiente (s)**

HIDROXIESTEARATO DE MACROGOLGLICEROL 40 414,83 mg  
GELATINA 257,32 mg  
MACROGOL 400 207,42 mg  
GLICEROL 85% 172,4 mg  
ETANOL ANHIDRO 83,3 mg  
MONOGLICERIDOS, DIGLICERIDOS Y TRIGLICERIDOS DE ACEITE DE MAIZ 68,3 mg  
DIOXIDO DE TITANIO E 171 1,85 mg  
VITAMINA E 0,83 mg  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,41 mg  
OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,16 mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/ALU

Contenido por envase primario: 4 CAPSULAS BLANDAS POR BLISTER

Contenido por envase secundario: ENVASE MÚLTIPLE CONTENIENDO 112 CAPSULAS BLANDAS (4 ENVASES DE 28 CAPSULAS BLANDAS).

Presentaciones: 112

Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 0° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A MENOS DE 30°C. PROTEGER DE LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 655/671  
(C1087AAI), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Código ATC: L01XE39

Acción terapéutica: Antineoplásico; Inhibidor de la proteína quinasa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Leucemia mieloide aguda: Rydapt está indicado en combinación con quimioterapia estándar de inducción y consolidación, y luego como monoterapia de mantenimiento en adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de reciente diagnóstico con mutación en el gen FLT3. Mastocitosis sistémica avanzada (MS avanzada): Rydapt está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mastocitosis sistémica avanzada (MS avanzada).

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

**a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH	GAMMELSBACHER STR. 2	EBERBACH	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT GERMANY SCHORNDORF GMBH	STEINBEISSTR. 1 UND 2	SCHORNDORF	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT GERMANY SCHORNDORF GMBH	STEINBEISSTR. 1 UND 2	SCHORNDORF	ALEMANIA (REPUBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

**d)Control de calidad:**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

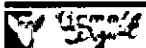
Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

Sede Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA





Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
NOVARTIS ARGENTINA SA	1355/17	DOMINGO DE ACASSUSO 3780 PISO 2	OLIVOS - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

País de elaboración: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: SUIZA (CONFEDERACIÓN SUIZA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000203-17-1



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

