

Tauquina® Midostaurina 25 mg

Cápsula dura con solución

Vía de administración: oral

Venta bajo receta archivada

INDUSTRIA URUGUAYA

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura con solución de **Tauquina®** contiene principio activo: 25 mg de Midostaurina. Excipientes: aceite de castor polioxietileno 40, polietilenglicol, alcohol absoluto, aceite de maíz, tocoferol, colorante dióxido de titanio (CI 77891), polisorbato, gelatina y agua purificada. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteína quinasas.

Código ATC: L01EX10.

INDICACIONES

Tauquina® está indicado en el tratamiento de:

- Pacientes adultos con leucemia mieloide aguda (LMA) de nuevo diagnóstico con mutación FLT3**, en combinación con la quimioterapia estándar de inducción (daunorubicina y citarabina) y de consolidación (altas dosis de citarabina) seguido de un tratamiento de mantenimiento en monoterapia con **Tauquina®** en pacientes que hayan alcanzado respuesta completa;
- Pacientes adultos con mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM)**, como monoterapia.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

La Midostaurina es un inhibidor de varios receptores tirosina-quinasa, como FLT3 y KIT. La Midostaurina inhibe la transducción de señales del receptor FLT3 e induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en células leucémicas que expresan los receptores mutados FLT3 ITD o TKD o que sobreexpresan los receptores no mutados FLT3. Midostaurina interfiere en la señalización mediada por KIT con mutación D816V e inhibe la proliferación de mastocitos, la supervivencia y liberación de histaminas.

Midostaurina también inhibe otros receptores tirosina-quinasa, como PDGFR (receptor del factor de crecimiento de plaquetas) o VEGFR2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular 2), y la serinas/treonina-quinasa de la familia proteína-quinasas C (PKC). Al unirse al dominio catalítico de las quinasas, la Midostaurina inhibe la transducción de señales mitógenas de los respectivos factores de crecimiento en las células y como resultado se produce detección de la multiplicación celular.

La Midostaurina en combinación con agentes quimioterápicos (citarabina, doxorubicina, idarubicina y daunorubicina) inhibe el crecimiento celular de forma sinérgica en líneas celulares de LMA que expresan los receptores FLT3-ITD.

Propiedades farmacodinámicas

Efectos farmacodinámicos

Según estudios publicados, se han identificado dos metabolitos importantes en modelos murinos y en el ser humano, el metabolito GPG62221 resultó tener una potencia similar a la del compuesto original, mientras que el GPG52421 fue unas 10 veces menos potente.

Electrofisiología cardíaca

Según un estudio clínico de fase II publicado, en 116 pacientes con MSA, MA-NHA o LM, un 25,4% de los pacientes presentaron al menos una medición de QTcF superior a 450 ms y un 4,7% superior a 480 ms en el ECG.

Propiedades farmacocinéticas

Según estudios publicados, Midostaurina es un medicamento con buena absorción y poca solubilidad.

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de Midostaurina tras la administración oral.

Distribución

Según estudios publicados, la media geométrica del volumen aparente de distribución de la Midostaurina fue de 95,2 l (Vz/F). La Midostaurina y sus metabolitos se difunden principalmente en el plasma y no en los eritrocitos. Según datos *in vitro* publicados, la Midostaurina se fija a proteínas plasmáticas en más del 98%, tales como la albúmina, a la glucoproteína ácida α1 y a la lipoproteína.

Biotransformación

La Midostaurina es metabolizada por la CYP3A4, principalmente por la vía oxidativa.

Eliminación

Según estudios publicados, la mediana de la vida media terminal de Midostaurina, GGP62221 y GGP52421 en plasma es de unas 20,9, 32,3 y 471 horas, respectivamente.

Según estudio publicado de balance de masas en humanos , la excreción fecal es la vía de eliminación más importante en el ser humano (78% de la dosis), y mayoritariamente, como metabolitos (73% de la dosis) y en menor medida, el 3% de la dosis, de forma inalterada. Solo el 4% de la dosis se recupera en la orina.

Linealidad/no linealidad

Según estudios publicados, por lo general la concentración de Midostaurina y sus metabolitos no se desvió demasiado de la recta de proporcionalidad de la dosis tras administraciones únicas en el rango de 25 a 100 mg. En cambio, tras administraciones repetidas en el rango de 50 a 225 mg al día, hubo un menor aumento de la concentración en proporción a la dosis.

Evaluación in vitro de la capacidad de interacción farmacológica

Según datos *in vitro* publicados, la Midostaurina y sus metabolitos activos GGP52421 y GGP62221 son inhibidores de CYP1A2 y CYP2E1 e inductores de CYP2B6 (inducción mediada por CAR) y de CYP1A2 (inducción mediada por AhR).

Los experimentos *in vitro* publicados han demostrado que Midostaurina, GGP52421 y GPG62221 podría inhibir a BCRP y BSEP. Las simulaciones que utilizan modelos farmacocinéticos de base fisiológica (PBPK) predijeron que es poco probable que la Midostaurina administrada en una dosis de 50 mg o 100 mg dos veces al día en estado estacionario provoque una inhibición clínicamente relevante de OATP1B.

Farmacocinética en grupos específicos de pacientes

Pacientes de edad avanzada

No se considera necesario ajustar la dosis de Midostaurina en función de su edad en los pacientes adultos con MSA, MS-NHA y LM o con LMA.

Población pediátrica

No se recomienda utilizar **Tauquina®** en niños ni adolescentes (ver Posología y forma de administración). Debido a los pocos datos farmacocinéticos de pacientes pediátricos, no se puede hacer ninguna comparación con la farmacocinética de Midostaurina en adultos.

Sexo

No se considera necesario ajustar la dosis de Midostaurina en función del género.

Raza/etnia

No se considera necesario ajustar la dosis de Midostaurina en función del grupo étnico.

Insuficiencia hepática

No se considera necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada al inicio hay suficientes datos de eficacia de pacientes con insuficiencia hepática que sugiera que se requiera un ajuste de dosis.

Insuficiencia renal

Los análisis farmacocinéticos poblacionales publicados indican que la insuficiencia renal no afecta significativamente al aclaramiento de la Midostaurina, de modo que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Datos preclínicos sobre seguridad

Debido a la toxicidad limitante de la dosis, no se pudieron alcanzar los niveles de exposición terapéutica clínica en animales. Todos los hallazgos en animales que se describen a continuación se observaron con una exposición de Midostaurina mucho menor que la de los niveles terapéuticos.

Seguridad farmacológica y toxicidad tras dosis únicas o repetidas.

Los estudios publicados de seguridad farmacológica indican que es improbable que la Midostaurina interfiere en las funciones vitales del sistema nervioso central. *In vitro*, la Midostaurina no inhibió la actividad del canal hERG con el límite de solubilidad de 12 µM. Los dos metabolitos principales en el ser humano, GGP52421 y GGP62221 (que también se analizaron hasta el límite de solubilidad), inhibieron la corriente del hERG con un margen de seguridad moderado. En los estudios publicados con dosis repetidas en perros se apreció una disminución de la frecuencia cardíaca, una prolongación del intervalo PQ y bloqueo atriocutricular esporádico.

En los estudios publicados con dosis repetidas los órganos clave afectados por toxicidad fueron: tracto gastrointestinal (emesis en perros y monos, diarrea y alteración de la mucosa), testículos (disminución de la espermatogénesis), médula ósea (hemicelularidad) y órganos linfáticos (reducción o atrofia). Los efectos en la médula ósea y los órganos linfáticos se acompañaban de alteraciones hematológicas (disminución de leucocitos, linfocitos y parámetros eritrocitarios). En estudios publicados a largo plazo de al menos 3 meses de duración se observaron elevaciones sistemáticas de enzimas hepáticas (ALT y AST) sin relación histopatológica en ratas, perros y monos.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio publicado de fertilidad en ratas, Midostaurina se asoció a una disminución en la fertilidad, degeneración y atrofia testicular, movilidad reducida del espermia, oligo y aspermia; aumentó las resorciones, disminuyó la tasa de embarazo, el número de implantes y de embriones vivos.

En los estudios publicados de desarrollo embriofetal en ratas y conejas, se apreció un aumento del número de resorciones tardías y una disminución del peso fetal y de la osificación del esqueleto.

En un estudio publicado de desarrollo pre y posnatal se observaron distocia materna y camadas de menor tamaño, disminuciones del peso corporal, apertura ocular acelerada completa y retraso en la ontogenia del reflejo de sobresalto acústico.

Estudios en crías de animales

En un estudio publicado de toxicidad en crías de rata, la Midostaurina se administró desde el día 7 después del parto hasta el día 70. Se observó una reducción del peso corporal, así como hemorragia, infiltrado celular mixto en los pulmones y eritrocitos o eritrofagocitosis en los ganglios linfáticos mesentéricos. No hubo efectos en el desarrollo físico, la sensibilidad somática ni en la función conductual. El índice de acoplamiento, el índice de fertilidad y las tasas de concepción se redujeron con 0,5 y 15 mg/kg/día, pero no con 2 mg/kg/día.

Genotoxicidad

Los estudios publicados de genotoxicidad efectuados *in vitro* e *in vivo* con variables de genotoxicidad relevantes no mostraron indicios de mutagenicidad ni de actividad clastogénica. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Evaluación del riesgo medioambiental (ERA)

Los estudios publicados de ERA han demostrado que la Midostaurina tiene el potencial de ser persistente, bioacumulativo y tóxico para el medio ambiente.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **Tauquina®** debe iniciarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos oncológicos.

Antes de tomar Midostaurina, se debe confirmar la mutación FLT3 en los pacientes con LMA utilizando un método validado.

Posología

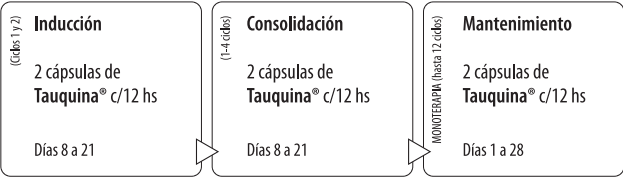
Tauquina® se debe tomar por vía oral dos veces al día con un intervalo entre dosis de 12 horas. Las cápsulas se deben tomar con comida (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Propiedades farmacocinéticas). Se deben administrar antieméticos profilácticos según la práctica médica habitual y según la tolerancia de cada paciente.

LMA

La dosis recomendada de **Tauquina®** es de 50 mg (2 cápsulas de 25mg) por vía oral dos veces al día.

Tauquina® se toma del día 8 al día 21 de los ciclos de quimioterapia de inducción y de consolidación y, después, en pacientes en respuesta completa, cada día en el tratamiento de mantenimiento en monoterapia hasta la recaída durante 12 ciclos de 28 días cada uno (ver Indicaciones terapéuticas). En pacientes que reciban un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) se debe suspender **Tauquina®** 48 horas antes del inicio del tratamiento de acondicionamiento previo al TPH.

Esquema Posología Sugerida



Ajustes de dosis en LMA

En la Tabla 1 se indican las recomendaciones de ajuste de dosis de **Tauquina®** en pacientes con LMA.

Tabla 1. Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de Tauquina® en pacientes con LMA

Fase	Criterio	Dosificación de Tauquina®
Inducción, consolidación y mantenimiento	Infiltrados pulmonares de grado 3/4	Interrumpir Tauquina® en el ciclo restante actual. Reiniciar Tauquina® a la misma dosis cuando el infiltrado sea de grado ≤1.
	Otras toxicidades no hematológicas de grados 3/4	Interrumpir Tauquina® hasta que las toxicidades consideradas posiblemente relacionadas con Tauquina® sean al menos de grado ≤2; entonces reiniciar Tauquina® .
	Intervalo QTc >470 ms y ≤500 ms	Disminuir Tauquina® hasta 50 mg una vez al día en el ciclo restante. Reiniciar Tauquina® a la dosis inicial en el siguiente ciclo si el intervalo QTc mejora a ≤470 ms al inicio del ciclo. Si no, seguir con Tauquina® 50 mg una vez al día.
	Intervalo QTc >500 ms	Detener o interrumpir Tauquina® en el ciclo restante. Si justo antes del siguiente ciclo el intervalo QTc mejora a ≤470 ms, reiniciar Tauquina® a la dosis inicial. Si el intervalo QTc no mejora al inicio del siguiente ciclo, no administrar Tauquina® durante ese ciclo. Tauquina® puede detenerse tantos ciclos como sea necesario hasta que el intervalo QTc mejore.
Solo mantenimiento	Neutropenia de grado 4 (RAN <0,5 x 10 ⁹ /l)	Interrumpir Tauquina® hasta RAN ≥1,0 x 10 ⁹ /l, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día. Si persiste la neutropenia (RAN <1,0 x 10 ⁹ /l) >2 semanas y se sospecha que está relacionado con Tauquina® , suspender Tauquina® .
	Toxicidad persistente grado 1/2	Toxicidad persistente de grado 1 o 2 que los pacientes consideren inaceptable podría llevar a interrumpir el tratamiento hasta 28 días.

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

MSA, MS-NHA y LM

La dosis inicial recomendada de **Tauquina®** es 100 mg (4 cápsulas de 25mg) por vía oral dos veces al día.

Se debe continuar el tratamiento mientras se observe beneficio clínico o hasta que aparezca toxicidad inaceptable.

Ajustes de dosis en MSA, MS-NHA y LM

En la Tabla 2 se indican las recomendaciones de ajuste de dosis de **Tauquina®** en pacientes con MSA, MS-NHA y LM.

Tabla 2. Recomendaciones para la interrupción, reducción y suspensión de la dosis de Tauquina® en pacientes con MSA, MS-NHA y LM

Criterio	Dosificación de Tauquina®
RAN <1,0 x 10 ⁹ /l atribuido a Tauquina® en pacientes sin LM, o RAN menor de 0,5 x 10 ⁹ /l atribuido a Tauquina® en pacientes con un valor RAN inicial de 0,5-1,5 x 10 ⁹ /l	Interrumpir Tauquina® hasta RAN >1,0 x 10 ⁹ /l, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Tauquina® si el RAN persiste disminuido durante >21 días y se sospecha relación con Tauquina® .
Recuento plaquetario inferior a 50 x 10 ⁹ /l atribuido a Tauquina® en pacientes sin LM, o recuento plaquetario inferior a 25 x 10 ⁹ /l atribuido a Tauquina® en pacientes con un recuento plaquetario inicial de 25-75 x 10 ⁹ /l	Interrumpir Tauquina® hasta que el recuento plaquetario sea igual o mayor a 50 x 10 ⁹ /l, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Tauquina® si el recuento plaquetario persiste durante >21 días y se sospecha relación con Tauquina® .
Hemoglobina inferior a 8 g/dl atribuida a Tauquina® en pacientes sin LM, o anemia potencialmente mortal atribuida a Tauquina® en pacientes con una hemoglobina inicial de 8-10 g/dl	Interrumpir Tauquina® hasta que la hemoglobina sea igual o mayor a 8 g/dl, entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Tauquina® si persiste la hemoglobina baja durante >21 días y se sospecha relación con Tauquina® .
Náuseas y/o vómitos de grado 3/4 a pesar de tratamiento antiemético óptimo	Interrumpir Tauquina® durante 3 días (6 dosis), entonces reanudar con 50 mg dos veces al día y, si se tolera, aumentar gradualmente hasta 100 mg dos veces al día.
Otros grados 3/4 de toxicidades no hematológicas	Interrumpir Tauquina® hasta que el evento sea de grado ≤2, entonces reanudar Tauquina® con 50 mg dos veces al día, y si se tolera, aumentar a 100 mg dos veces al día. Suspender Tauquina® si la toxicidad no mejora a grado ≤2 en 21 días o si se repite una toxicidad grave con una dosis reducida de Tauquina® .

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Criterios comunes en la terminología sobre la gravedad de acontecimientos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (NCI): grado 1 = síntomas leves; 2 = síntomas moderados; 3 = síntomas graves; 4 = síntomas que amenazan la vida.

Dosis olvidadas

Si el paciente se olvidara de tomar una dosis, debe esperar a tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Si el paciente vomita, no debe tomar una dosis adicional de **Tauquina®**, debe esperar a tomar la siguiente dosis a la hora establecida.

Uso de poblaciones específicas

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de más de 65 años (ver Propiedades farmacocinéticas). Solo debe utilizarse **Tauquina®** en pacientes de más de 60 años, con un estado general adecuado y sin comorbilidades significativas, si pueden recibir quimioterapia de inducción intensiva.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave es limitada y no existen datos en pacientes con enfermedad renal en fase terminal (ver Advertencias y precauciones y Propiedades farmacocinéticas). Se recomienda precaución cuando se considere administrar Midostaurina en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal y debe monitorizarse cuidadosamente la toxicidad en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B) (ver Propiedades farmacocinéticas). La exposición a Midostaurina o a su metabolito activo, GGP622221, es sustancialmente inferior en pacientes con insuficiencia hepática grave que en pacientes con una función hepática normal (ver Propiedades farmacocinéticas). Sin embargo, no hay suficientes datos de eficacia en pacientes con insuficiencia hepática grave que sugieran que sea necesario un ajuste de dosis.

Leucemia promielocítica aguda

Tauquina® no se ha estudiado en pacientes con leucemia promielocítica aguda, por lo que no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

Población pediátrica

Tauquina® no se debe utilizar en combinación con quimioterapia intensiva para la LMA pediátrica que incluya antraciclínas, fludarabina y citarabina debido al riesgo de recuperación hematológica prolongada (como neutropenia y trombocitopenia graves prolongadas) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacodinámicas).

Forma de administración

Tauquina® es para vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua. No deben abrirse, romperse o masticarse para asegurar una correcta dosificación y evitar un sabor desagradable del contenido de la cápsula.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la fórmula.

Administración concomitante de inductores CYP3A4, como rifampicina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), carbamazepina, enzalutamida, fenitoína (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberá tener precaución en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. No administrar en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

Neutropenia e infecciones

Se ha descrito neutropenia en pacientes que recibieron Midostaurina tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia (ver Reacciones adversas). La neutropenia grave (RAN <0,5 x 10⁹/l) fue normalmente reversible cuando se retiró Midostaurina hasta recuperación o cuando se suspendió en los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM. Debe controlarse regularmente el recuento de leucocitos, sobre todo al inicio del tratamiento.

Los pacientes con LMA que desarrollen una neutropenia grave sin explicación alguna deben interrumpir el tratamiento con Midostaurina hasta alcanzar un RAN de ≥1,0 x 10⁹/l, como se indica en las Tablas 1 y 2. Se debe suspender Midostaurina en aquellos pacientes que desarrollen una neutropenia grave recurrente o prolongada, que se sospeche que esté relacionada con Midostaurina (ver Posología y forma de administración).

Antes de iniciar el tratamiento con **Tauquina®** en monoterapia se debe controlar cualquier infección grave. Se debe controlar a los pacientes con signos y síntomas de infección, incluidas las relacionadas con un dispositivo y, si se diagnostica infección, se ha de iniciar rápidamente un tratamiento adecuado, incluida, si fuera necesario, la suspensión de Midostaurina.

Alteración cardíaca

Los pacientes con enfermedad cardíaca congestiva sintomática fueron excludidos de los estudios. En los ensayos clínicos de MSA, MS-NHA y LM se notificaron alteraciones cardíacas tales como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (incluyendo algunos casos mortales) así como la disminución transtoría de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). En los ensayos clínicos aleatorizados en LMA no se observaron diferencias en insuficiencia cardíaca congestiva entre los grupos de Midostaurina más quimioterapia y de placebo más quimioterapia. En los pacientes en riesgo, debe utilizarse **Tauquina®** con precaución y controlarse estrechamente mediante valoración de la FEVI cuando esté clínicamente indicado (al inicio y durante el tratamiento). Se observó una mayor frecuencia de prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con Midostaurina (ver Reacciones adversas), sin embargo, no se ha encontrado ningún mecanismo explicativo. Se debe tener precaución en los pacientes con riesgo de prolongación de QTc (por ejemplo, debido a medicamentos concomitantes y/o trastornos electrolíticos). Si Midostaurina se toma con otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, se debe considerar valorar el intervalo QT por ECG.

Toxicidad pulmonar

En pacientes tratados en monoterapia con Midostaurina o en combinación con quimioterapia se ha descrito enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y neumonitis, en algunos casos mortal. Los pacientes con síntomas indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis sin una etiología infecciosa deben estar controlados, y se debe suspender Midostaurina en aquellos pacientes que experimenten síntomas pulmonares indicativos de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis de grado ≥ 3 (NCI CTCAE).

Toxicidad embrioletal y lactancia

Se debe informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil realizar una prueba de embarazo en los 7 días previos a iniciar el tratamiento con Midostaurina y el uso de un anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Midostaurina y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Como no puede descartarse que Midostaurina cause reacciones adversas graves en los lactantes, se debe suspender la lactancia durante el tratamiento y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento (ver Fertilidad, embarazo y lactancia).

Interacciones

Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente con Midostaurina medicamentos que sean inhibidores potentes de CYP3A4, como antifúngicos (por ejemplo, ketoconazol), ciertos antivirales (por ejemplo, ritonavir), antibióticos macrólidos (por ejemplo, claritromicina) y nefazodona porque pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Midostaurina especialmente al reanudar el tratamiento con Midostaurina (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Se deben considerar medicamentos alternativos que no inhiban fuertemente la actividad del CYP3A4. En situaciones donde no existan alternativas terapéuticas adecuadas, se ha de monitorizar estrechamente a los pacientes para la toxicidad relacionada con Midostaurina.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Midostaurina presenta un extenso metabolismo hepático principalmente a través de las enzimas CYP3A4, que pueden presentar inducción o inhibición por medicamentos que se administren de forma concomitante.

Efecto de otros medicamentos sobre Midostaurina

Los medicamentos y sustancias que afectan a la actividad de CYP3A4 pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Midostaurina y, por tanto, la seguridad y/o eficacia de Midostaurina.

Inductores potentes de CYP3A4

Está contraindicado el uso concomitante de Midostaurina con inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampicina, enzalutamida, fenitoína, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*] (ver Contraindicaciones). Los inductores potentes de CYP3A4 pueden disminuir la concentración de Midostaurina y de sus metabolitos (GGP52421 y GGP62221). En un estudio realizado en sujetos sanos, la administración de rifampicina (600 mg al día), un inductor potente de la CYP3A4, en estado estacionario con una dosis única de 50 mg de Midostaurina, disminuyó la C_{máx} de Midostaurina en un 73% y el ABC_{inf} en un 96%, respectivamente. Algo similar se observó con ambos metabolitos, GGP62221 y GGP52421. El ABC_{inf} media de GGP52421 se redujo en un 60%.

Inhibidores potentes de CYP3A4

Los inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar la concentración sanguínea de Midostaurina. En un ensayo clínico de 36 sujetos sanos, cuando se administró ketoconazol (un inhibidor potente de CYP3A4) en el estado estacionario con

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran bajo la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, incluyendo primero las más frecuentes, en base a la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes (≥1/100); frecuentes (≥1/100 a <1/100); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

LMA

La Tabla 3 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas notificadas durante el ensayo clínico de fase III en pacientes con LMA de nuevo diagnóstico y con mutación FLT3 y de la experiencia poscomercialización.

Tabla 3. Reacciones adversas del medicamento observadas en LMA

Reacción adversa	Todos los grados Midostaurina + quimio n = 229 ¹ %	Grado 3/4 Midostaurina + quimio n = 345 ¹ %	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones			
Infección relacionada con un dispositivo (producto sanitario)	24	15,7	Muy frecuentes
Infección de vías respiratorias altas	5,2	0,6	Frecuentes
Sepsis neutropénica	0,9	3,5	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia febril	83,4	83,5	Muy frecuentes
Petequias	35,8	1,2	Muy frecuentes
Linfopenia	16,6	20	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	15,7	0,6	Muy frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiperuricemia	8,3	0,6	Frecuentes
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	12,2	0	Muy frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	45,9	2,6	Muy frecuentes
Síncope	5,2	4,6	Frecuentes
Temblor	3,9	0	Frecuentes
Trastornos oculares			
Edema palpebral	3,1	0	Frecuentes
Trastornos cardíacos			
Hipotensión	14,4	5,5	Muy frecuentes
Taquicardia sinusal	9,6	1,2	Frecuentes
Hipertensión	7,9	2,3	Frecuentes
Derrame pericárdico	3,5	0,6	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	27,5	2,6	Muy frecuentes
Dolor laríngeo	11,8	0,6	Muy frecuentes
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ²	11,4	4,9	Muy frecuentes
Disnea	10,9	5,5	Muy frecuentes
Derrame pleural	5,7	0,9	Frecuentes
Nasofarinitis	8,7	0	Frecuentes
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	2,2	2,3	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	83,4	5,8	Muy frecuentes
Vómitos	60,7	2,9	Muy frecuentes
Estomatitis	21,8	3,5	Muy frecuentes
Dolor en la parte superior del abdomen	16,6	0	Muy frecuentes
Hemorroides	15,3	1,4	Muy frecuentes
Malestar anorectal	7	0,9	Frecuentes
Malestar abdominal	3,5	0	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Dermatitis exfoliativa	61,6	13,6	Muy frecuentes
Hiperhidrosis	14,4	0	Muy frecuentes
Piel seca	7	0	Frecuentes
Queratitis	6,6	0,3	Frecuentes
Dermatitis neutrofílica febril aguda	-	-	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo disordes			
Dolor de espalda	21,8	1,4	Muy frecuentes
Artralgia	14	0,3	Muy frecuentes
Dolor óseo	9,6	1,4	Frecuentes
Dolor en las extremidades	9,6	1,4	Frecuentes
Dolor en el cuello	7,9	0,6	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	34,5	3,2	Muy frecuentes
Trombosis relacionada con catéter	3,5	2	Frecuentes
Exploraciones complementarias			
Disminución de la hemoglobina*	97,3	78,5	Muy frecuentes
Disminución de RAN *	86,7	85,8	Muy frecuentes
Elevación de ALT*	84,2	19,4	Muy frecuentes
Elevación de AST*	73,9	6,4	Muy frecuentes
Hipocalcemia*	61,7	13,9	Muy frecuentes
Hiper glucemia	20,1	7	Muy frecuentes
Hipernatremia*	20	1,2	Muy frecuentes
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma ³	19,7	5,8	Muy frecuentes
Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada	12,7	2,6	Muy frecuentes
Hipercalemia*	6,7	0,6	Frecuentes
Aumento de peso	6,6	0,6	Frecuentes

¹ En los centros norteamericanos del ensayo, se recogieron 13 reacciones adversas predeterminadas de todos los grados. Para el resto de las reacciones adversas, solo se recogieron las de grado 3 y 4. Por tanto, solo se resumen las reacciones adversas de todos los grados de pacientes de centros no norteamericanos del ensayo, mientras que de los grados 3 y 4 se resumen las de todos los pacientes del ensayo en todos los centros.

² Este efecto adverso se añadió posteriormente, en el entorno poscomercialización. La enfermedad pulmonar intersticial proviene de la experiencia poscomercialización con Midostaurina, a través de las notificaciones de casos espontáneos y de casos publicados. En el estudio fase III no se observaron casos de enfermedad pulmonar intersticial.

³ Estos efectos adversos se añadieron posteriormente, en el entorno poscomercialización.

* La frecuencia se basa en valores de laboratorio.

MSA, MS-NHA y LM

La Tabla 4 presenta las categorías de frecuencia de las reacciones adversas en los datos de dos estudios en pacientes con MSA, MS y LM.

Tabla 4. Reacciones adversas del medicamento observadas en MSA, MS-NHA y LM

Reacción adversa	Midostaurina (100 mg dos veces al día) N=142		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	13	2,8	Muy frecuentes
Infección de vías respiratorias altas	11	1,4	Muy frecuentes
Neumonía	8,5	7,0	Frecuentes
Sepsis	7,7	7,7	Frecuentes
Bronquitis	5,6	0	Frecuentes
Herpes oral	4,9	0	Frecuentes
Cistitis	4,2	0	Frecuentes
Sinusitis	4,2	0,7	Frecuentes
Erisipela	3,5	1,4	Frecuentes
Herpes zoster	3,5	0,7	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia febril	7,7	7,0	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	2,1	0	Frecuentes
Shock anafiláctico	0,7	0,7	Poco frecuentes

Reacción adversa	Midostaurina (100 mg dos veces al día) N=142		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grado 3/4 %	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	26	1,4	Muy frecuentes
Mareo	13	0	Muy frecuentes
Trastornos de la atención	7	0	Frecuentes
Temblor	6,3	0	Frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto			
Vértigo	4,9	0	Frecuentes
Trastornos vasculares			
Hipotensión	9,2	2,1	Frecuentes
Hematoma	6,3	0,7	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Disnea	18	5,6	Muy frecuentes
Tos	16	0,7	Muy frecuentes
Derrame pleural	13	4,2	Muy frecuentes
Epistaxis	12	2,8	Muy frecuentes
Dolor orofaríngeo	4,2	0	Frecuentes
Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis ¹	2,1	0	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	82	5,6	Muy frecuentes
Vómitos	68	5,6	Muy frecuentes
Diarrea	51	6,3	Muy frecuentes
Estreñimiento	29	0,7	Muy frecuentes
Dispepsia	5,6	0	Frecuentes
Hemorragia gastrointestinal	4,2	3,5	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Edema periférico	35	3,5	Muy frecuentes
Fatiga	31	8,5	Muy frecuentes
Pirexia	27	4,2	Muy frecuentes
Astenia	4,9	0,7	Frecuentes
Escalofríos	4,9	0	Frecuentes
Edema	4,2	0,7	Frecuentes
Exploraciones complementarias			
Hiper glucemia (no en ayunas)*	93,7	19,0	Muy frecuentes
Disminución del recuento absoluto de linfocitos*	73,2	45,8	Muy frecuentes
Disminución RAN*	58,5	26,8	Muy frecuentes
Elevación de bilirrubina total*	40,1	4,9	Muy frecuentes
Elevación de lipasa*	39,4	17,6	Muy frecuentes
Elevación de AST*	33,8	2,8	Muy frecuentes
Elevación de ALT*	33,1	3,5	Muy frecuentes
Elevación de amilasa*	20,4	7,0	Muy frecuentes
Prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma ¹	10,6	0,7	Muy frecuentes
Aumento de peso	5,6	2,8	Frecuentes
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Contusión	6,3	0	Frecuentes
Caida	4,2	0,7	Frecuentes

* La frecuencia se basa en valores de laboratorio.

¹ Estos efectos adversos se añadieron posteriormente, en el entorno poscomercialización.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

Se han observado náuseas, vómitos y diarrea en pacientes con LMA, MSA, MS-NHA y LM. En pacientes con MSA, MS-NHA y LM, estos eventos conllevaron un ajuste de dosis o interrupción, en el 26% y a una suspensión, en el 4,2% de los pacientes.

“Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532”.

SOBREDOSIFICACIÓN

La experiencia de casos de sobredosis en seres humanos es muy limitada. Se han administrado dosis únicas de hasta 600 mg con una tolerabilidad aguda aceptable. Las reacciones adversas observadas fueron diarrea, dolor abdominal y vómitos.

No se conoce un antídoto específico de Midostaurina. En el caso de una sobredosis, se deben controlar estrechamente los signos y síntomas de reacciones adversas de los pacientes y debe iniciarse el tratamiento sintomático y de soporte oportuno.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. A. Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777.

Centro Nacional de Intoxicaciones, Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

- Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.
- Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.
- Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

CONTENIDO DEL PROSPECTO

1. ¿Qué es Tauquina® y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Tauquina®?
3. ¿Cómo tomar Tauquina®?
4. Posibles efectos adversos
5. ¿Cómo debo conservar Tauquina®?
6. Contenido del envase e información adicional

1. ¿Qué es Tauquina® y para qué se utiliza?
Tauquina® contiene el principio activo Midostaurina, que pertenece al grupo de medicamentos llamados inhibidores de proteína quinasas. Se utiliza para tratar determinados trastornos de los glóbulos blancos como la Leucemia mieloide aguda y la mastocitosis sistémica avanzada.
- **Tauquina®** se utiliza para tratar la leucemia mieloide aguda (LMA) en adultos que tienen un defecto en un gen llamado FLT3. La leucemia mieloide aguda es una forma de cáncer de cierto tipo de glóbulos blancos (llamados células “mieloides”)en el cual el organismo produce una cantidad anormal de este tipo de células.
- **Tauquina®** se utiliza en adultos para tratar la mastocitosis sistémica agresiva (MSA), mastocitosis sistémica con neoplasia hematológica asociada (MS-NHA), o leucemia de mastocitos (LM). Estas son alteraciones en las cual el organismo produce demasiados mastocitos, que son un tipo de glóbulos blancos. Los síntomas aparecen cuando un número excesivo de mastocitos entra en los órganos como el hígado, la médula ósea o el bazo, y libera a la sangre sustancias como la histamina.

¿Cómo actúa Tauquina®?

Midostaurina bloquea la acción de algunas enzimas (quinasas) en las células anormales y detiene su división y multiplicación. Si tiene dudas acerca de cómo actúa **Tauquina®** o por qué se le ha recetado este medicamento, consulte a su médico.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar Tauquina®?

Tauquina® debe ser indicado por un médico con experiencia en el tratamiento de leucemia mieloide aguda y/o mastocitosis. Siga las instrucciones de su médico. Estas pueden ser diferentes de la información general suministrada en este prospecto. Durante el tratamiento con **Tauquina®** se le realizarán análisis de sangre cada cierto tiempo para vigilar los niveles de células sanguíneas (glóbulos blancos, glóbulos rojos y plaquetas) y las concentraciones de electrolitos (p.ej. calcio, potasio y magnesio) en el organismo. También se vigilará regularmente el estado funcional del corazón y de los pulmones.

No debe tomar Tauquina® si Ud:

- Es alérgico a Midostaurina o a alguno de los demás componentes de este medicamento. Si cree que pudiera ser alérgico, consulte a su médico.
- Está tomando alguno de estos medicamentos:
 - Medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como la rifampicina.
 - Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como la carbamazepina o fenitoína.
- Enzalutamida, un medicamento utilizado para tratar el cáncer de próstata;

- Hierba de San Juan (también conocida como *Hypericum perforatum*) un medicamento a base de plantas utilizado para el tratamiento de la depresión. Se deben evitar el uso de estos medicamentos durante el tratamiento con **Tauquina®**. Consulte con su médico si le han indicado empezar a tomar alguno de ellos mientras esté en tratamiento con **Tauquina®**.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar Tauquina®:

- Si tiene alguna infección.
- Si tiene un trastorno de corazón.
- Si tiene problemas pulmonares o dificultad para respirar.
- Si tiene problemas de riñón.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si presenta alguno de los siguientes síntomas durante su tratamiento con Tauquina®:

- Si tiene fiebre, dolor de garganta o úlceras en la boca, porque podrían ser signos de niveles bajos de glóbulos blancos.
- Si tiene 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 un trastorno pulmonar.
- Si tiene o nota dolor o molestias en el pecho o malestar, aturdimiento, 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 su médico le ajuste la dosis, o le interrumpa su tratamiento con **Tauquina®** por un tiempo o se lo suspenda definitivamente.

Niños y adolescentes

No se debe utilizar **Tauquina®** en niños ni en adolescentes menores de 18 años si están recibiendo quimioterapia, porque podría causarles graves reducciones de ciertos tipos de células de la sangre.

¿Puede utilizar Tauquina® con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que está tomando. Esto incluye medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas. **Tauquina®** puede afectar en la manera de actuar de otros medicamentos o puede verse afectado por la manera que otros medicamentos actúan sobre **Tauquina®**.

Otros medicamentos y Tauquina®

Durante el tratamiento de **Tauquina®**, se deben evitar los siguientes medicamentos:

- medicamentos utilizados para tratar la tuberculosis, como rifampicina;
- medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como carbamazepina o fenitoína;
- enzalutamida, un medicamento utilizado para el cáncer de próstata;
- hierba de San Juan (también conocida como Hypericum perforatum), un medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando alguno de los siguientes medicamentos:

- algunos medicamentos utilizados para tratar infecciones, como ketconazol o claritromicina;
- algunos medicamentos utilizados para tratar VIH, como ritonavir o efavirenz;
- algunos medicamentos utilizados para tratar la depresión, como nefazodona o bupropión;
- algunos medicamentos utilizados para el control de los niveles de grasa en sangre, como atorvastatina o rosuvastatina;
- tizanidina, un medicamento utilizado para relajar los músculos;
- doroxozona, un medicamento utilizado para tratar el malestar causado por los espasmos musculares.

Si está tomando alguno de estos medicamentos, puede que su médico le recete otro diferente mientras esté en tratamiento con **Tauquina®**.

También ha de informar a su médico si durante su tratamiento con **Tauquina®** le recetaran un nuevo medicamento que no estuviera tomando anteriormente.

Si no está seguro de si su medicamento es uno de los medicamentos mencionados anteriormente, pregunte a su médico o farmacéutico.

Embarazo y lactancia

Tauquina® puede dañar a su bebé no nacido por lo que no se recomienda durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. **Tauquina®** puede dañar a su bebé. No debe amamantarle durante el tratamiento con **Tauquina®** y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento.

Anticoncepción en mujeres

Si se es embarazada queda embarazada mientras toma **Tauquina®**, puede resultar dañino para su bebé. Su médico le pedirá una prueba de embarazo antes de iniciar su tratamiento con **Tauquina®** para asegurarse que no está embarazada. Debe utilizar un método anticonceptivo mientras esté tomando **Tauquina®** y al menos durante 4 meses después de finalizar el tratamiento. Su médico le aconsejará del método anticonceptivo más adecuado que ha de usar.

Si se quedara embarazada o quiere quedarse embarazada, informe inmediatamente a su médico.

Fertilidad

Tauquina® puede reducir la fertilidad del hombre y de la mujer. Debe hablar de ello con su médico antes de empezar el tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Tenga especial cuidado cuando conduzca y utilice máquinas mientras esté tomando **Tauquina®** ya que puede producirle mareos y vértigos.

Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como expiciente, se deberá tener precaución en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. No administrar en pacientes bajo tratamiento con disulfiram. Este medicamento contiene aceite de castor hidrogenado, que puede provocar molestias de estómago y diarrea.

3. ¿Cómo tomar Tauquina®?

- Tome **Tauquina®** todos los días a la misma hora, eso le ayudará a recordar tomar su medicamento.
- Tome **Tauquina®** dos veces al día en intervalos de unas 12 horas (por ejemplo, con el desayuno y con la cena).
- Tome **Tauquina®** con comida.

• Trague las cápsulas enteras con un vaso de agua. No las abra, ni triture ni mastique para asegurar la dosificación correcta y evitar sabores desagradables del contenido de la cápsula.

• Los pacientes con LMA deben tomar **Tauquina®** con medicamentos quimioterápicos. Es por ello que es muy importante que siga las recomendaciones dadas por su médico.

- Si vomita tras haber tragado las cápsulas, no tome ninguna cápsula hasta la siguiente dosis.

¿Cuánto se debe tomar?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. No exceda la dosis recetada por su médico.

Su médico le indicará el número exacto de cápsulas que debe tomar.

Pacientes con LMA

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

Pacientes con MSA; MS_ NHA o LM

La dosis diaria habitual es de 100 mg (4 cápsulas) dos veces