

ИССЛЕДОВАНИЕ RATIFY:
применение препарата Митикайд (мидостаурин)
у пациентов с *FLT3+* ОМЛ



RATIFY: рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое международное исследование III фазы среди пациентов с впервые выявленным *FLT3*+ ОМЛ²

Предпосылки для проведения исследования

Пациенты с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) и мутацией *FLT3* имеют неблагоприятные исходы. Было выполнено исследование III фазы, чтобы определить, будет ли добавление мидостаурина — многоцелевого ингибитора киназы, который активен у пациентов с мутацией *FLT3*, — к стандартной химиотерапии продлевать общую выживаемость в этой популяции.

Методы

Было обследовано 3277 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет, у которых был впервые выявлен ОМЛ с мутациями *FLT3*. Пациенты были рандомизированы для получения стандартной химиотерапии (индукционная терапия даунорубицином и цитарабином и консолидирующая терапия высокими дозами цитарабина) в сочетании с либо мидостаурином, либо плацебо; те, у которых достигнута ремиссия после консолидирующей терапии, включены в поддерживающую фазу, в которой они получали либо мидостаурин, либо плацебо. Рандомизация была стратифицирована в соответствии с подтипом мутации *FLT3*: точечная мутация в домене тирозинкиназы (TKD) или мутация внутреннего tandemного дублирования (ITD) с высоким соотношением (> 0,7) или низким соотношением (0,05–0,7) мутантного аллеля и аллеля дикого типа (ITD [высокое] и ITD [низкое] соответственно). Разрешалось проведение аллогенной трансплантации. Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость.

Результаты

В общей сложности рандомизацию прошли 717 пациентов; 360 были распределены в группу мидостаурина и 357 — в группу плацебо. Подтипом *FLT3* был ITD (высокое) у 214 пациентов, ITD (низкое) у 341 пациента и TKD у 162 пациентов. Группы лечения были хорошо сбалансированы по возрасту, расе, подтипу *FLT3*, цитогенетическому риску и показателям общего анализа крови, но не по полу (51,7 % в группе мидостаурина и 59,4% в группе плацебо были женщинами, $p = 0,04$). Общая выживаемость была значительно выше в группе мидостаурина, чем в группе плацебо (отношение рисков для смерти 0,78; односторонний $p = 0,009$), как и бессобытийная выживаемость (отношение рисков для явления или смерти 0,78; односторонний $p = 0,002$). Как в первичном анализе, так и в анализе, в котором данные для пациентов, перенесших трансплантацию, были подвергнуты цензурированию, преимущество мидостаурина было стабильным при всех подтипах *FLT3*. Частота тяжелых нежелательных явлений была аналогичной в обеих группах.

Заключение

Добавление многоцелевого ингибитора киназы мидостаурина к стандартной химиотерапии значительно увеличивало общую и безрецидивную выживаемость среди пациентов с ОМЛ и мутацией *FLT3*.



Исследование RATIFY: при применении лекарственного препарата Митикайд (мидостаурин) у пациентов с впервые выявленным *FLT3+* ОМЛ отмечается значимое и стабильное увеличение выживаемости с уменьшением риска смерти по сравнению со стандартной химиотерапией в сочетании с плацебо. Ключевые выводы и наблюдения:

Значимое и стабильное увеличение общей выживаемости у пациентов в группе применения препарата Митикайд: **медиана общей выживаемости увеличивается почти в 3 раза!** (25,6 месяца в группе плацебо и 74,7 месяца в группе Митикайд)

При применении препарата Митикайд отмечается **уменьшение риска смерти на 22%** по сравнению с проведением только стандартной химиотерапии. Соответствующее отношение рисков смертельного исхода равно 0,78 (95% ДИ: от 0,63 до 0,96; $p = 0,009$)

У пациентов, получающих терапию препаратом Митикайд в сочетании со стандартной химиотерапией, наблюдаются значительное **удлинение медианы бессобытийной выживаемости**, более высокая частота **полных ремиссий**, удлинение медианы безрецидивной выживаемости и уменьшение частоты рецидивов по сравнению со стандартной химиотерапией в сочетании с плацебо

Профиль безопасности препарата Митикайд (мидостаурин) в сочетании со стандартной химиотерапией сопоставим с профилем безопасности плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией*

Исследование III фазы RATIFY: критерии включения и исключения пациентов²

Критерии включения:

- Подтвержденный диагноз впервые выявленного ОМЛ согласно классификации ВОЗ (кроме промиелоцитарного)
- Наличие мутации *FLT3* (ITD или TKD)
- Возраст 18–59 лет
- Уровень билирубина менее чем в 2,5 раза выше верхней границы нормы и отсутствие других серьезных сопутствующих заболеваний



Пациенты, ожидавшие проведения ТСК, прекратили получение исследуемой терапии перед началом кондиционирующей терапии, предшествующей ТСК.

Исследование III фазы RATIFY: характеристика пациентов²

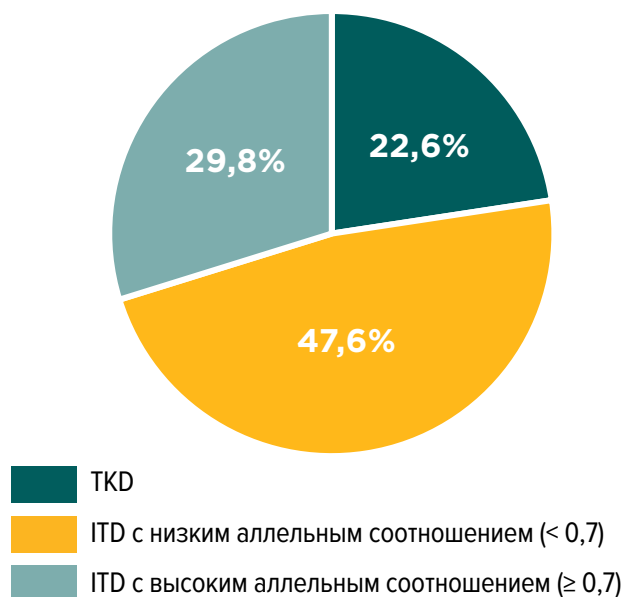
- Пациентов стратифицировали в зависимости от наличия или отсутствия мутации в *FLT3*:

- *FLT3-TKD*
- *FLT3-ITD* с аллельным соотношением $< 0,7$
- *FLT3-ITD* с аллельным соотношением $\geq 0,7$

- В целом пациенты были равномерно распределены по 2 группам лечения по исходным характеристикам заболевания:
- По возрасту, полу, расе, подтипу мутации *FLT3*

- У большинства пациентов (77,4%) имелись мутации *FLT3-ITD*, из них большинство (47,6%) имели низкое аллельное соотношение ($< 0,7$), и у 22,6% пациентов имелись мутации *FLT3-TKD*

Общая популяция пациентов (n = 717)¹



Исследование III фазы RATIFY: цели исследования²

Первичная конечная точка

- В качестве основной конечной точки оценивали ОВ в период с даты рандомизации до наступления смерти по любой причине

Вторичная конечная точка

- В качестве дополнительной конечной точки использовали бессобытийную выживаемость (БСВ^{***}), которую оценивали по отсутствию полной ремиссии в течение 60 дней после начала терапии по протоколу, или развитию рецидива, или смерти по любой причине

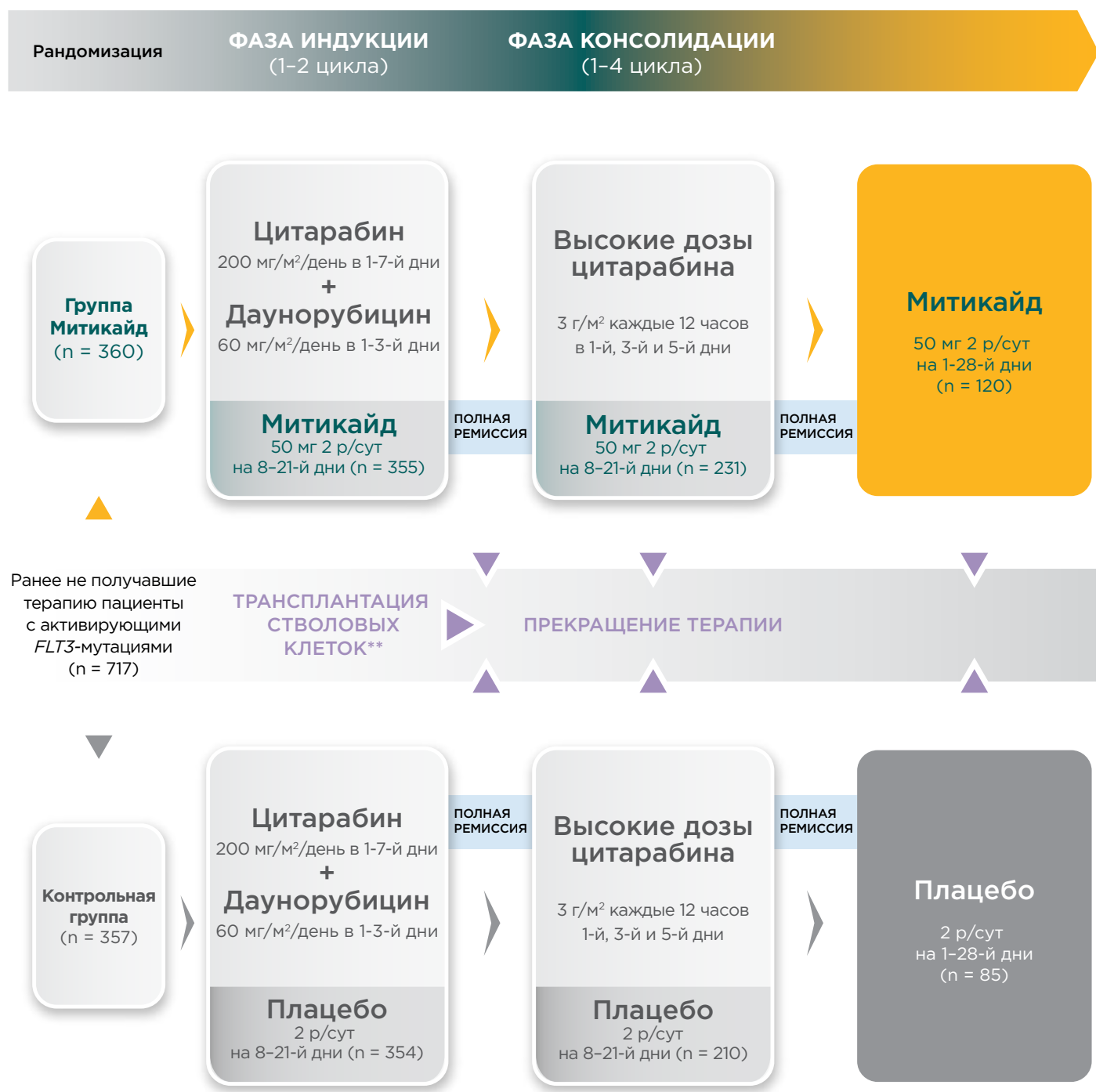
Дополнительные вторичные конечные точки

- ОВ, данные по пациентам, перенесшим ТСК, были цензурированы в момент проведения трансплантации (далее обозначается как анализ ОВ с цензурированием данных)
- Частота полной ремиссии
- Безрецидивная выживаемость (БРВ), которую определяли как время от первого подтвержденного случая полной ремиссии до развития первого рецидива или смерти от любой причины
- Частота трансплантаций стволовых клеток (ТСК)



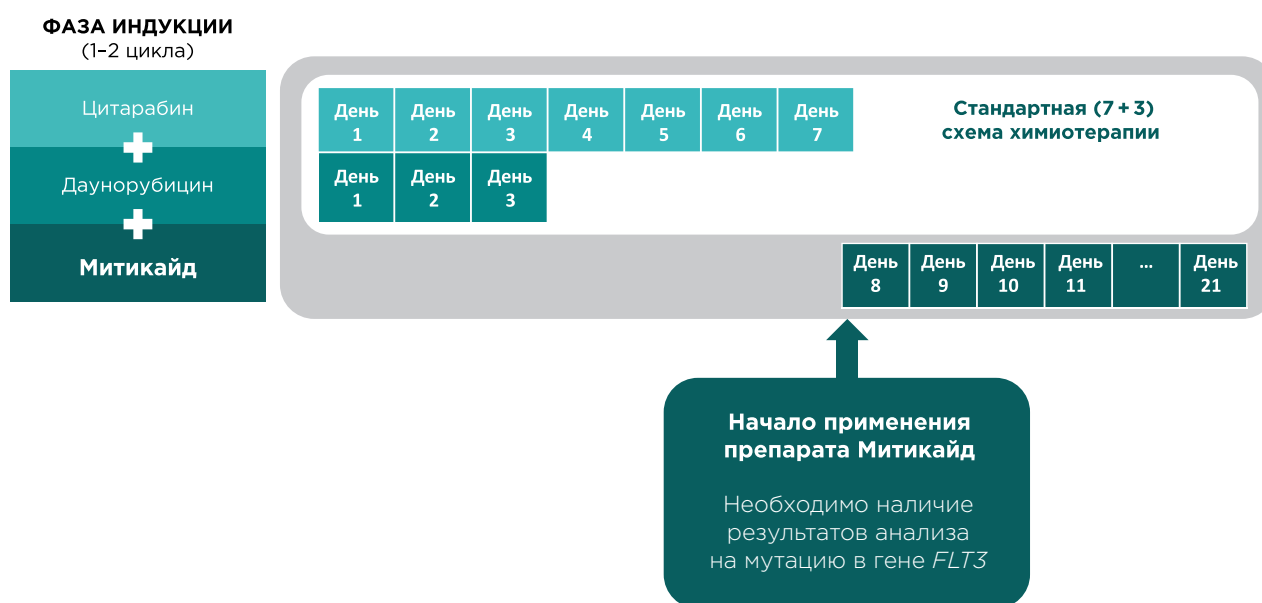
Эффективность препарата Митикайд (мидостаурин) была доказана в исследовании RATIFY²

В ходе исследования RATIFY пациенты получали Митикайд/плацебо на протяжении **3 фаз** (индукция, консолидация и поддерживающая) лечения ОМЛ



2 р/сут — 2 раза в сутки.

Фаза индукции: необходимо добавление препарата Митикайд строго на 8-й день от начала терапии²



Цикл составлял 28 дней. Индукционная химиотерапия была представлена в/в применением цитарабина в дозе 200 мг/м²/сут с 1-го по 7-й день и в/в применением даунорубина в дозе 60 мг/м²/сут с 1-го по 3-й день.

* Трансплантация была разрешена, но не была отдельно прописана в протоколе исследования. Митикайд в дозе 50 мг внутрь 2 раза в сутки.

Исследование III фазы RATIFY

Первичная конечная точка: общая выживаемость²

- При применении лекарственного препарата Митикайд отмечалось значимое и стабильное увеличение выживаемости у пациентов с впервые выявленным *FLT3* + ОМЛ
- В исследовании RATIFY при применении мидостаурина отмечалось уменьшение риска смерти на 22% по сравнению с проведением только стандартной химиотерапии. Соответствующее отношение рисков смертельного исхода равно 0,78 (95% ДИ: от 0,63 до 0,96; односторонний $p = 0,009$ по стратифицированному критерию множителей Лагранжа)

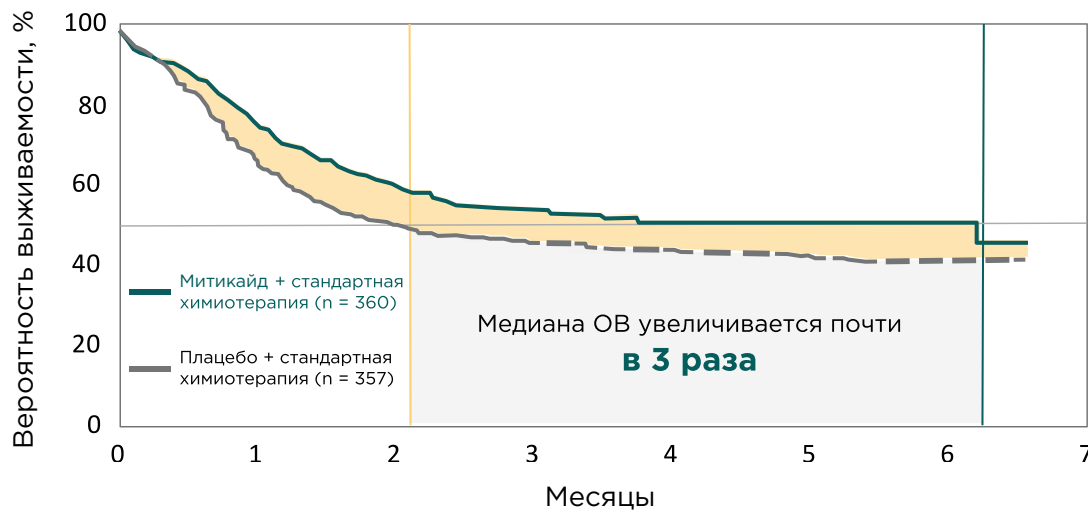


РИСКА СМЕРТИ ПО СРАВНЕНИЮ СО СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ БЕЗ ДОБАВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТА Митикайд (мидостаурин)

OR = 0,78% (ДИ: 0,63; 0,96) $p = 0,009$

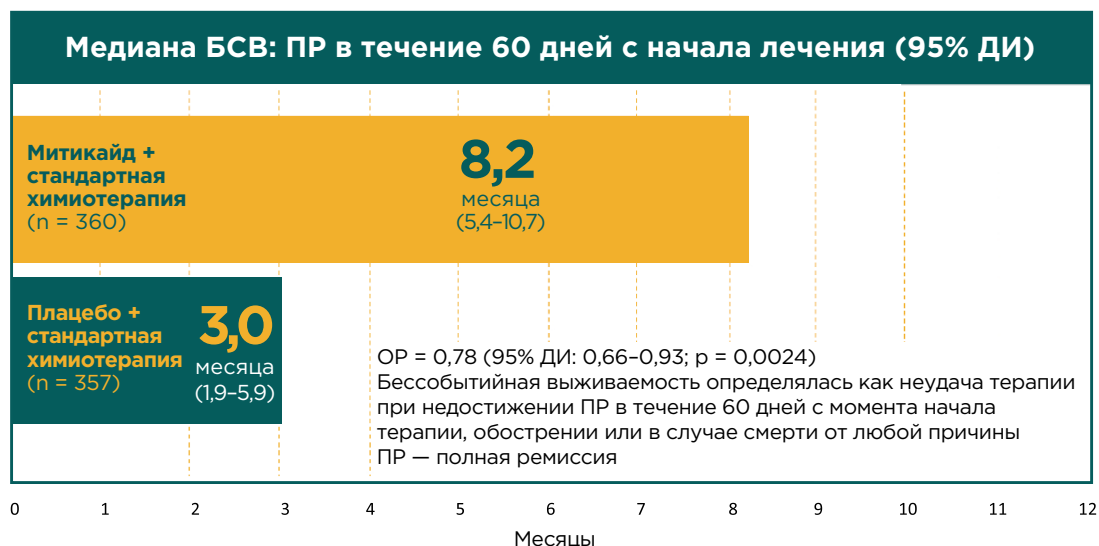


Эффективность препарата Митикайд (мидостаурин) была доказана в исследовании RATIFY^{2,3}



- У *FLT3*-положительных пациентов с впервые выявленным ОМЛ, получающих препарат Митикайд (мидостаурин) в комбинации с химиотерапией, отмечено значимое удлинение медианы общей выживаемости (25,6 месяца в группе плацебо и 74,7 месяца в группе препарата Митикайд)³

Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ^{***}) у пациентов с мутацией в гене *FLT3* увеличивалась при приеме препарата Митикайд (без цензурирования при ТСК)²



- Пациенты, распределенные в группу мидостаурина, имели на **21,6%** более низкую вероятность развития нежелательного явления, чем пациенты, распределенные в группу плацебо (отношение рисков 0,78; 95 % ДИ: от 0,66 до 0,93; односторонний p = 0,002), с показателями 4-летней частоты выживаемости **28,2%** в группе мидостаурина и **20,6%** в группе плацебо

Исследование III фазы RATIFY

Дополнительная вторичная конечная точка: анализ ОВ с цензурированием данных с учетом ТСК²

- Трансплантация была выполнена у 57% пациентов; она была выполнена во время первой полной ремиссии у 28,1% пациентов в группе мидостаурина и у 22,7% в группе плацебо ($p = 0,10$ по точному критерию Фишера)
- В общей сложности 101 пациенту в группе мидостаурина и 81 пациенту в группе плацебо была проведена аллогенная трансплантация во время первой полной ремиссии; медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп, с 95% доверительным интервалом от 69,8 месяца до «не достигнуто» в группе мидостаурина и от 21,8 месяца до «не достигнуто» в группе плацебо ($p = 0,07$ по логарифмическому ранговому критерию)
- Среди 227 пациентов, перенесших трансплантацию после первой полной ремиссии, эффекта лечения не наблюдалось ($p = 0,85$)
- Поскольку аллогенная трансплантация была важной альтернативной терапией, был проведен анализ чувствительности первичной конечной точки, в которой данные были подвергнуты цензурированию на момент проведения у пациентов трансплантации. В этом анализе риск смертельного исхода в группе мидостаурина был на 24,3% ниже, чем в группе плацебо; 4-летняя общая выживаемость составила 63,7% в группе мидостаурина и 55,7 в группе плацебо, но различие между группами не было значимым ($p = 0,08$ по логарифмическому ранговому критерию)

Исследование III фазы RATIFY. Дополнительные вторичные конечные точки. Частота полных ремиссий и БРВ

- Полная ремиссия (ПР) определялась как наличие менее 5% бластов в костном мозге или в экстрамедуллярных очагах лейкоза, абсолютное число нейтрофилов более 1000 на микролитр, число тромбоцитов более 100 000 на микролитр и отсутствие бластов в периферической крови; кроме того, согласно протоколу полная ремиссия должна была наступить к 60-му дню. В группе применения мидостаурина наблюдалась более высокая частота достижения ПР, однако различие в частоте ПР не было статистически значимым
- Безрецидивная выживаемость (БРВ): в группе применения мидостаурина наблюдалась статистически значимо более высокая БРВ по сравнению с плацебо¹

	Плацебо n = 357	Плацебо n = 357	Плацебо n = 357
Медиана БРВ, месяцы (95% ДИ)	26,7 (19,4-НД*)	15,5 (11,3-23,5)	0,01
Полная ремиссия, количество пациентов (%)	212 (59)	191 (54)	0,15

* НД — не достигнуто.



При применении препарата Митикайд (мидостаурин) не наблюдалось непредвиденных нежелательных явлений. В исследовании RATIFY были зарегистрированы нежелательные явления, которые обычно связаны с интенсивной терапией ОМЛ².

Краткий обзор гематологических нежелательных явлений 3, 4-й и 5-й степени

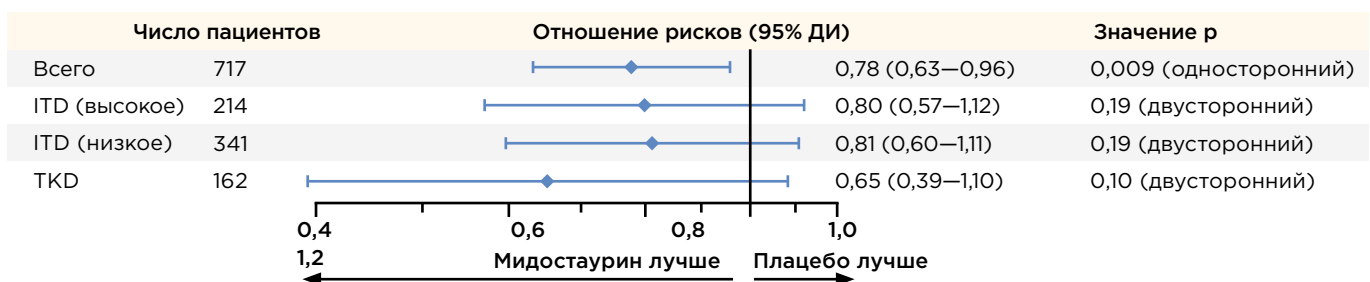
Нежелательное явление	Мидостаурин Группа (n = 355)	Плацебо Группа (n = 254)	P-значение*
<i>Количество пациентов (%)</i>			
Общий анализ крови			
Тромбоцитопения	346 (97)	342 (97)	0,52
Нейтропения	338 (95)	339 (96)	0,86
Анемия	329 (93)	311 (88)	0,03
Лейкопения	93 (26)	105 (30)	0,32
Лимфопения	68 (19)	78 (22)	0,35
Другое нежелательное явление со стороны крови или костного мозга	1 (< 1)	4 (1)	0,22
Пониженная клеточность костного мозга	0	1 (< 1)	0,50

- Частота встречаемости анемии 3, 4-й или 5-й степени была выше в группе мидостаурина, чем в группе плацебо (92,7% по сравнению с 87,8%, P = 0,03), как и частота сыпи 3, 4-й или 5-й степени (14,1% по сравнению с 7,6%, p = 0,008)
- Частота развития тошноты была выше в группе плацебо, чем в группе мидостаурина (9,6% по сравнению с 5,6%, p = 0,05)

* P-значения являются двусторонними и рассчитывались с использованием точного критерия Фишера.

Во всех группах пациентов в исследовании RATIFY отмечен положительный эффект при приеме препарата Митикайд (мидостаурин)²

Общая выживаемость



Соотношение сигналов для стратификации пациентов

<i>FLT3</i> -ITD, высокая частота мутантного аллеля	соотношение > 0,7
<i>FLT3</i> -ITD, низкая частота мутантного аллеля	соотношение 0,05–0,7
<i>FLT3</i> -TKD	соотношение ≥ 0,05

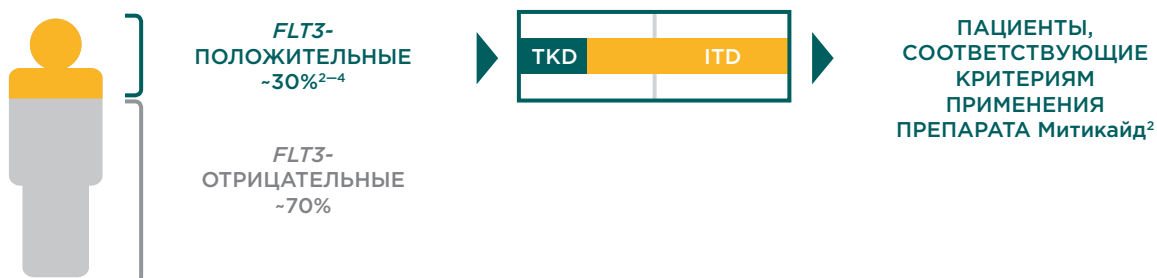


У всех пациентов с мутациями в гене *FLT3* отмечен положительный эффект при приеме препарата Митикайд независимо от типа мутации в гене *FLT3* или соотношения сигналов

Мутации *FLT3*-ITD и TKD применяются для выявления пациентов, соответствующих критериям применения препарата Митикайд²

Характеристики пациентов в исследовании RATIFY по типу мутации *FLT3*²

Тип мутации <i>FLT3</i>	Все пациенты	Группа препарата Митикайд	Группа плацебо
ITD (высокая частота; соотношение сигналов <i>FLT3</i> > 0,7)	214 (29,8%)	108 (30%)	106 (29,7%)
ITD (низкая частота; соотношение сигналов <i>FLT3</i> 0,05-0,7)	341 (47,6%)	171 (47,5%)	170 (47,6%)
TKD	162 (22,6%)	81 (22,5%)	81 (22,7%)



Все пациенты с ОМЛ должны пройти анализ на мутации в гене *FLT3*-ITD и TKD для подтверждения возможности начала терапии препаратом Митикайд²

Для улучшения и оптимизации лечения необходимо получение результатов анализа на мутации в гене *FLT3* к 7-му дню индукционной терапии²

В соответствии с результатами исследования III фазы RATIFY² лечение препаратом Митикайд при мутациях в гене *FLT3* (ITD и (или) TKD) необходимо начинать с 8-го дня независимо от цитогенетических показателей





Важная информация о способе применения и дозах¹

Рекомендуемые схемы применения в ходе лечения



Рекомендованная доза препарата Митикайд составляет **50 мг внутрь 2 раза в сутки**.



Капсулы препарата Митикайд проглатывают целиком, запивая большим количеством воды.



Препарат Митикайд принимают внутрь **2 раза в сутки с интервалом примерно 12 часов**.



Капсулы препарата Митикайд проглатывают целиком, запивая большим количеством воды.



Препарат Митикайд принимают **с 8-го по 21-й день** в ходе цикла индукционной и консолидирующей химиотерапии, а после достижения полного ответа — ежедневно в качестве поддерживающей монотерапии до развития рецидива **в течение до 12 циклов по 28 дней**.

Препарат Митикайд следует принимать во время еды. Препарат Митикайд выпускается в пачках по 56 мягких капсул (2 пачки по 28 шт.). Запрещается использовать капсулы после даты истечения срока годности (ГОДЕН ДО), напечатанной на упаковке.

ИНДУКЦИОННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ^{1,2}

(1-2 цикла, 21 день в цикле)

МИТИКАЙД

50 мг 2 раза в сутки с 8-го по 21-й день

КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ^{1,2}

(до 4 циклов, 21 день в цикле)

МИТИКАЙД

50 мг 2 раза в сутки с 8-го по 21-й день

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ МОНОТЕРАПИЯ

(до 12 циклов, 28 дней в цикле)

МИТИКАЙД

50 мг 2 раза в сутки с 1-го по 28-й день

- В случае пропуска приема препарата пациент должен принять следующую дозу в установленное время
- Рекомендуется назначение противорвотных средств в качестве профилактики в соответствии с местной медицинской практикой и при условии переносимости пациентом
- Если рвота возникает в период лечения, пациенты не должны принимать дополнительную дозу препарата перед приемом следующей запланированной дозы
- Рекомендации по корректировке доз приведены в инструкции по применению препарата

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ МИТИКАЙД

Примечание: Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте инструкцию по применению. **МНН:** Мидостаурин. Капсулы, 25 мг. **Показания к применению.**

• Впервые выявленный положительный по FLT3-мутации острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у взрослых в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией. • В качестве монотерапии для лечения агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточного лейкоза у взрослых пациентов. **Дозы и способ применения.** Взрослые пациенты с ОМЛ: рекомендуемая доза составляет 50 мг 2 раза в день с интервалом в 12 часов. Препарат Митикайд назначают с 8 по 21 дни стандартной индукционной и консолидационной химиотерапии и далее 2 раза в сутки в качестве поддерживающей монотерапии до возникновения рецидива, до 12 циклов по 28 дней каждый. Взрослые пациенты с системным мастоцитозом: рекомендуемая доза составляет 100 мг 2 раза в день.

Коррекция дозы: для коррекции нежелательных лекарственных реакций может потребоваться временное прекращение лечения, снижение дозы препарата Митикайд или отмена лечения. **Особые группы пациентов:** ♦ Нарушение функции почек: легкой или средней степени тяжести: коррекция дозы не требуется. Заболевание почек тяжелой степени или в терминальной стадии: данные отсутствуют. ♦ Нарушение функции печени: легкой или средней степени тяжести: коррекция дозы не требуется. Тяжелая степень: данные отсутствуют. ♦ Пациенты пожилого возраста (≥65 лет): коррекция дозы не требуется. ♦ Дети: эффективность и безопасность не установлены.

Противопоказания: ♦ Гиперчувствительность к мидостаурину или к любому из вспомогательных веществ. ♦ Детский возраст до 18 лет. ♦ Применение при беременности и в период грудного вскармливания. ♦ Одновременное применение с мощными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, Зверобой продрыявленный, энзалутамид, фенитоин). **Меры предосторожности при применении:** ♦ Нейтропения/инфекции: Митикайд способен вызывать тяжелую нейтропению в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией. Необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов в крови, особенно в начале терапии и при необходимости прервать лечение. Следует отложить начало монотерапии препаратом Митикайд до излечения тяжелых инфекционных заболеваний. Необходимо следить за проявлениями инфекционных заболеваний у пациентов, получающих Митикайд, и, в случае необходимости, назначать соответствующее лечение. ♦ Нарушения работы сердца: В исследованиях применения препарата Митикайд у пациентов с системным мастоцитозом наблюдались транзиторное снижение фракции выброса левого желудочка и хроническая сердечная недостаточность. Препарат Митикайд следует применять с осторожностью у пациентов из группы риска и контролировать состояние пациентов до начала и во время лечения. ♦ Нарушения функции легких: Во время монотерапии препаратом Митикайд были отмечены случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ) и пневмонита. В случае появления симптомов нарушения функции легких или ухудшении уже имеющихся симптомов (≥ 3 степени по шкале NCI CTCAE), следует отменить лечение препаратом Митикайд. ♦ Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4: следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Митикайд с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4. ♦ Препараты с узким терапевтическим диапазоном: следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Митикайд с препаратами с узкими терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами транспортеров P-gp, BCRP, OATP1B1, изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C19. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** ♦ Беременность: Митикайд способен вызывать повреждение плода. Беременным женщинам следует сообщать о потенциальном риске для плода. ♦ Лактация: Грудное вскармливание следует отменить во время лечения препаратом Митикайд и в течение, по крайней мере, 4 месяцев после окончания терапии. ♦ Тесты на беременность у женщин с детородным потенциалом: рекомендуется проведение теста на беременность за 7 дней до начала лечения. ♦ Контрацепция у мужчин и женщин: пациенты мужского и женского пола, обладающие репродуктивным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения препаратом Митикайд и в течение не менее 4 месяцев после окончания терапии. Женщинам, принимающим пероральные противозачаточные средства, следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции. Во время лечения препаратом Митикайд и в течение не менее 4 месяцев после его окончания мужчины должны использовать презерватив во время полового акта с женщинами репродуктивного возраста, во избежание возникновения беременности, и с беременными женщинами, во избежание развития эмбриональных повреждений плода. ♦ Фертильность: препарат может нарушать фертильность. Обратимость нарушения неизвестна. **Нежелательные лекарственные реакции на фоне применения препарата Митикайд:** Острый миелоидный лейкоз: Очень часто (≥10%): катетер-ассоциированные инфекции, фебрильная нейтропения, петехии, лимфопения, гиперчувствительность, бессонница, головная боль, снижение артериального давления, кровотечение из носа, боль в гортани, одышка, тошнота, рвота, стоматит, боль в верхней части живота, геморрой, повышенное потоотделение, эксфолиативный дерматит, боль в спине, артралгия, пирексия, гипергликемия, пролонгированное время образования и активности тромбластина, уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, снижение гемоглобина, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипокалиемия, гипернатриемия. Часто (от 1 до 10%): инфекция верхних дыхательных путей, гиперурикемия, обморок, тремор, отек век, повышение артериального давления, синусовая тахикардия, экссудативный перикардит, ринофарингит, выпот в плевральной полости, синдром острой дыхательной недостаточности, дискомфорт в аноректальной области, дискомфорт в животе, сухость кожи, кератит, боль в шее, боль в костях, боль в конечностях, катетер-ассоциированный тромбоз, увеличение массы тела, гиперкальциемия. Нечасто (от 0,1 до 1%): нейтропенический сепсис. Системный мастоцитоз: Очень часто (≥10%): тошнота, рвота, диарея, запор, периферические отеки, утомляемость, пирексия, инфекция мочевыводящих путей, инфекция верхних дыхательных путей, головная боль, головокружение, одышка, кашель, экссудативный плеврит, кровотечение из носа, повышение уровня глюкозы (не натощак), уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, уменьшение абсолютного числа лимфоцитов, повышение активности липазы, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, повышение уровня общего билирубина, повышение активности амилазы. Часто (от 1 до 10%): гиперчувствительность, фебрильная нейтропения, диспепсия, желудочно-кишечное кровотечение, астения, лихорадка, отечность, пневмония, сепсис, бронхит, герпес полости рта, цистит, синусит, рожистое воспаление, опоясывающий герпес, контузии, падения, увеличение массы тела, расстройство внимания, тремор, вертиго, боль в области ротоглотки, снижение артериального давления, гематома. Нечасто (от 0,1 до 1%): анафилактический шок. **Нежелательные лекарственные реакции на фоне применения препарата Митикайд во время поддерживающей терапии:** тошнота, гипергликемия, рвота, лимфопения, уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, лейкопения. В целом, нежелательные реакции на этапе поддерживающей терапии имели легкую или среднюю степени тяжести и очень редко приводили к выбыванию пациентов из клинического исследования.

Взаимодействие: ♦ Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с сильными ингибиторами CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) кетоконазол, ритонавир, кларитромицин и нефазодон, так как сильные ингибиторы CYP3A4 могут значительно увеличивать экспозицию (концентрацию в крови) мидостаурина. Следует рассмотреть возможность альтернативной терапии или тщательно контролировать состояние пациентов на предмет развития нежелательных реакций. ♦ При одновременном применении мощных индукторов CYP3A4, включая (но не ограничиваясь) карбамазепин, рифампицин, энзалутамид, фенитоин или препараты зверобой продрыявленного, возможно значительное уменьшение экспозиции мидостаурина. Следует избегать одновременного использования препарата Митикайд с мощными индукторами CYP3A4. ♦ Фармакокинетика мидозолама (чувствительного субстрата CYP3A4) не изменялась после 4 дней применения мидостаурина у здоровых добровольцев. Эти данные позволяют предположить, что мидостаурин не является мощным индуктором изофермента CYP3A4. ♦ Мидостаурин и его метаболиты потенциально могут ингибировать P-гликопротеин (P-gp), BCRP, OATP1B1, изоферменты CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A4/5, а также индуцировать изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4/5. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами указанных транспортеров и изоферментов CYP, следует с осторожностью использовать при одновременном применении с мидостаурином; может потребоваться коррекция дозы для поддержания оптимальной экспозиции.

* Наиболее частыми NY 3-5-й степени были тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения и лимфопения, фебрильная нейтропения, инфекции, диарея, гипокалиемия и тошнота.

** Трансплантация была разрешена, но не была отдельно прописана в протоколе исследования. Перешедшие к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пациенты прекратили прием исследуемого препарата перед или во время инфузии стволовых клеток. Однако для всех пациентов проводился сбор данных о выживаемости.

*** BSW – бессобытийная выживаемость. В исследовании RATIFY определялась как время от рандомизации до рецидива, смерти от любой причины или неспособности достичь определенной протоколом полной ремиссии.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Митикайд (мидостаурин) ЛП-005927.
2. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017;377:454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359.
3. Figure from Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. NEJM. 2017;377:454-464.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Blood. 2017;129(4):424-447.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Митикайд (мидостаурин) ЛП-005927.
2. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl J Med. 2017;377:454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359.
3. Figure from Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL et al. NEJM. 2017;377:454-464.
4. Döhner H, Estey E, Grimwade D et al. Blood. 2017;129(4):424-447.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

108325/МУТ/web/11.20/2

 NOVARTIS

ООО «Новartis Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3
Тел. +7 (495) 967 12 70, факс +7 (495) 967 12 68, www.novartis.ru