

МИТИКАЙД

мидостаурин

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МИТИКАЙД



РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-005927

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Митикайд

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ ИЛИ ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ:
мидостаурин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы

СОСТАВ

1 капсула содержит: *действующее вещество:* мидостаурин 25 мг; *вспомогательные вещества:* макрогола глицерилгидроксистерат, макрогол 400, этанол, моно-, ди- и триглицериды кукурузного масла, альфа-токоферол; *оболочка капсулы:* желатин, глицерол 85%, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172), вода очищенная; *состав чернил красных:* кармин красный (E120), гипромеллоза 2910, пропиленгликоль.

ОПИСАНИЕ

Мягкие желатиновые капсулы продолговатой формы, светло-оранжевого цвета, с надписью «PKC NVR» красного цвета. Содержимое капсулы: раствор от прозрачного до слегка опалесцирующего, от желтого до зеленовато-желтого или до очень темно-желтого, или до очень темно-зеленовато-желтого цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор.

КОД АТХ: L01XE39

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Мидостаурин ингибирует множество рецепторных тирозинкиназ, включая FLT3 и KIT киназы. Мидостаурин ингибирует сигнал рецептора FLT3 и индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз в лейкозных клетках, экспрессирующих мутантные рецепторы ITD и TKD или сверхэкспрессирующих рецепторы дикого типа. Ингибирование мидостаурином и дикого D816V, и мутантного гена KIT приводит к вмешательству в передачу aberrантного сигнала KIT киназой. Мидостаурин также ингибирует пролиферацию, выживаемость тучных клеток и высвобождение гистамина. Кроме того, он ингибирует и другие рецепторные тирозинкиназы, такие как PDGFR или VEGFR2, а также представителей семейства серинтреониновых киназ – протеинкиназы C (PKC). Мидостаурин связывается с каталитическим доменом этих киназ и ингибирует митогенные сигналы факторов роста в клетках, что приводит к остановке их роста. Комбинация мидостаурина со многими химиотерапевтическими лекарственными препаратами (за исключением метотрексата) приводила к синергическому ингибированию роста в FLT3-ITD экспрессирующих клеточных линиях острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Фармакодинамика.

Мидостаурин является ингибитором с высокой степенью сродства к рецепторной тирозинкиназе FLT3 (Kd 11 нМ) и в равной степени активен в отношении ITD- и TKD-мутантного FLT3. Константа аффинности мидостаурина к рецепторной тирозинкиназе дикого типа KIT была определена как 220 нМ, а к D816V мутантному гену – 7,7 нМ. На моделях мыши и человека идентифицированы два основных метаболита. В исследованиях



пролиферации с экспрессирующими FLT3-ITD клетками, CGP62221 показал сходную эффективность по сравнению с исходным соединением, тогда как CGP52421 был примерно в 10 раз менее активным.

Кардиоэлектрофизиология.

В исследовании с участием 192 здоровых добровольцев, принимающих препарат Митикайд в дозе 75 мг дважды в день, не было обнаружено клинически значимого удлинения интервала QT, обусловленного мидостаурином и CGP62221, вместе с тем, продолжительность исследования не была достаточной для оценки удлинения скорректированного интервала QT (QTc), вызванной метаболитом CGP5242.

Фармакокинетика.

Абсорбция.

Абсорбция мидостаурина после приема внутрь происходит быстро, при этом время достижения максимальной концентрации в плазме крови (T_{max}) общей радиоактивности наблюдается через 1-3 часа после приема дозы. У здоровых пациентов степень абсорбции мидостаурина (площадь под кривой «концентрация – время» (AUC)) была увеличена в среднем на 22 % при приеме мидостаурина совместно со стандартной пищей и, в среднем, на 59 % при его приеме с пищей с высоким содержанием жиров. Максимальная концентрация мидостаурина (C_{max}) снижалась на 20 % при приеме со стандартной пищей и на 27 % – с пищей с высоким содержанием жиров или натощак. Время до пиковой концентрации также удлинялось в присутствии стандартной пищи или пищи с высоким содержанием жиров (медиана T_{max} 2,5 - 3 часа). В клинических исследованиях мидостаурин принимался совместно с легкой пищей, для уменьшения проявлений тошноты и рвоты. Пациентам рекомендуется принимать мидостаурин совместно с пищей.

Распределение.

Мидостаурин имеет высокое среднее геометрическое кажущегося объема распределения в терминальной фазе (V_z/F) – 95,2 л. Мидостаурин и его метаболиты распределяются преимущественно в плазме крови. По результатам данных *in vitro* мидостаурин связывается с белками плазмы крови (более 98 %), главным образом, с альфа-1-кислый гликопротеином.

Биотрансформация/метаболизм.

Мидостаурин в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Активные метаболиты CGP62221 и CGP52421 составляют $27,7 \pm 2,7$ % и $37,97 \pm 6,6$ % соответственно от общей экспозиции в плазме крови. O-деметилирование, окисление в бензольном кольце, окисление в пирролидининовом кольце, гидролиз амидной связи и N-деметилирование – основные пути метаболизма у человека, которые приводят к образованию 16 метаболитов. Изоферменты CYP1A1, CYP3A4 и CYP3A5 способны метаболизировать как CGP62221, так и CGP52421.

Элиминация.

Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 20,9 часов для мидостаурина, 32,3 часа для CGP62221 и 471 час для CGP52421. Экскреция с калом составляет 78 % от дозы, при этом 73 % от дозы выделяется в виде метаболитов и 3 % – в виде неизмененного мидостаурина. Только 4 % от дозы было обнаружено в моче. 16 радиоактивно меченых метаболитов были обнаружены и количественно определены в кале и в моче. В кале преобладающим метаболитом является P29.6B (26,7 %), в моче – P6B (гиппуриновая кислота).

Линейность / нелинейность.

Мидостаурин и его метаболиты не показали значительного отклонения от дозо-пропорциональности после приема однократной дозы в диапазоне от 25 мг до 100 мг. Однако,

после приема нескольких доз в диапазоне от 50 мг до 225 мг в день, было зарегистрировано меньшее увеличение концентрации, чем дозопропорциональное. После приема внутрь нескольких доз мидостаурин продемонстрировал фармакокинетику, зависящую от времени с начальным увеличением концентрации в плазме крови в течение первой недели (пик C_{min}), после чего концентрация снижалась до равновесного состояния, примерно через 28 дней. Хотя точный механизм снижения концентрации мидостаурина не ясен, возможно, это связано с индукцией изофермента CYP3A4. Фармакокинетика метаболита CGP62221 продемонстрировала схожую картину. Концентрация метаболита CGP52421 увеличилась до 9 раз у пациентов с ОМЛ по сравнению с мидостаурином после месяца лечения.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты < 18 лет.

Безопасность и эффективность у пациентов данной возрастной категории не установлена.

Пациенты ≥ 65 лет.

На основе модели популяционной фармакокинетики статистически значимого влияния возраста на клиренс мидостаурина и его активных метаболитов не обнаружено, ожидаемые изменения концентрации не считались клинически значимыми. У пациентов данной возрастной категории с ОМЛ коррекция дозы мидостаурина не требуется.

Пол.

На основе модели популяционной фармакокинетики статистически значимого результата влияния пола на клиренс мидостаурина и его активных метаболитов не обнаружено, ожидаемые изменения концентрации не считались клинически значимыми. Коррекция дозы мидостаурина в зависимости от пола не требуется.

Расовая / Этническая принадлежность.

Фармакокинетический профиль представите-лей европеоидной и негроидной расы не различается. Основываясь на исследовании I фазы у здоровых японских добровольцев, фармакокинетические профили мидостаурина и его метаболитов (CGP62221 и CGP52421) сходны по сравнению с наблюдавшимися в других исследованиях популяционной фармакокинетики, проведенных у представителей европеоидной и негроидной расы. Коррекция дозы мидостаурина по этническому признаку не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени.

В клиническом исследовании, оценивающем системное воздействие мидостаурина у пациентов с исходным нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью соответственно) и нормальной функцией печени, не выявлено клинически значимого увеличения экспозиции (AUC) у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Коррекция дозы мидостаурина у пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется. Фармакокинетика мидостаурина не оценивалась у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).

Пациенты с нарушением функции почек.

Не требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести.



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.

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 продырявлен-ный, энзалутамид, фенитоин).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- нейтропения или тяжелые бактериальные инфекции в анамнезе на фоне нейтропении (см. раздел «Особые указания»);
- пациенты с риском развития нарушений функции сердца (хроническая сердечная недостаточность и транзиторное снижение фракции выброса левого желудочка), с риском удлинения интервала QT (см. раздел «Особые указания»);
- при одновременном применении с препаратами, являющимися мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, включая, но не ограничиваясь, такие препараты, как кетоконазол, ритонавир, кларитромицин, нефазодон; с препаратами с узкими терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами транспортеров P-gp, BCRP, OATP1B1, изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C19 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
- интерстициальные болезни легких (ИБЛ) и пневмонит (см. раздел «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

В ведение мидостаурина беременным крысы и кроликам в течение периода органогенеза приводило к развитию эмбриофетальной токсичности. Применение препарата Митикайд у беременных женщин может приводить к повреждению плода. Данные о применении мидостаурина у беременных женщин отсутствуют. Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальном риске для плода. Препарат противопоказан в период беременности.

Лактация.

Данные о проникновении мидостаурина и его активных метаболитов в грудное молоко человека, об оказываемых эффектах на продукцию грудного молока и детей, получавших такое питание, отсутствуют. Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении мидостаурина и его активных метаболитов в грудное молоко. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом Митикайд и в течение 4 месяцев после окончания терапии.

Фертильность.

На основании результатов, полученных на животных, мидостаурин может ухудшать фертильность. Обратимость нарушения фертильности неизвестна.

Женщины с детородным потенциалом.

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется пройти тест на беременность за 7 дней до начала лечения препаратом Митикайд. Препарат противопоказан у женщин с детородным потенциалом, не применяющих эффективные методы контрацепции.

Контрацепция у мужчин и женщин.

Пациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции (методы, которые приводят к менее 1 % вероятности возникновения беременности) во время лечения препаратом Митикайд и в течение 4 месяцев после окончания терапии. Данных о влиянии препарата Митикайд на снижение эффективности пероральных контрацептивов нет, тем не менее, женщинам, принимающим пероральные противозачаточные средства, следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции. Мужчины, принимающие препарат Митикайд, должны использовать презерватив во время полового акта с женщинами репродуктивного возраста или беременными женщинами, и в течение 4 месяцев после прекращения терапии препаратом Митикайд, для избежания возникновения беременности или развития эмбриональных повреждений плода.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Митикайд должно осуществляться врачом, имеющим опыт проведения противоопухолевой терапии. Перед началом приема препарата Митикайд у пациентов с ОМЛ необходимо подтвердить наличие FLT3-мутации (внутренняя тандемная дупликация [ITD] или мутация в тирозинкиназном домене [TKD]) при помощи валидированного теста.

Общие рекомендации по приему препарата.

Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не следует открывать, раздавливать или жевать. При пропуске приема препарата необходимо принять только следующую дозу и не принимать пропущенную. Препарат следует принимать с едой во избежание тошноты. Профилактическую противорвотную терапию следует назначать в соответствии с локальными медицинскими рекомендациями с учетом переносимости терапии пациентом. В случае возникновения рвоты, не следует принимать дополнительную дозу препарата, только следующую по схеме дозу.

Пациенты с острым миелоидным лейкозом**Рекомендуемая доза.**

Рекомендуемая доза препарата Митикайд составляет 50 мг (2 капсулы) два раза в день с интервалом 12 часов. Митикайд назначают на 8-21 день стандартной индукционной и консолидационной химиотерапии и далее для пациентов, у которых достигнут полный ответ, ежедневно два раза в день в качестве поддерживающей монотерапии до возникновения рецидива, до 12 циклов по 28 дней каждый. У пациентов, которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТСК), препарат Митикайд следует отменить за 48 часов до начала кондиционирования перед ТСК.

Коррекция дозы.

Рекомендации по коррекции режима дозирования препарата Митикайд у пациентов с острым миелоидным лейкозом приведены в Таблице 1.

**Таблица 1. Рекомендации по коррекции режима дозирования и прекращения лечения**

Фаза	Критерий	Дозировка препарата Митикайд
Индукция, консолидация и поддерживающая терапия	Легочные инфильтраты 3/4 степени	Временная отмена применения препарата Митикайд до конца цикла. Возобновить терапию препаратом Митикайд в той же дозе после разрешения инфильтрата до степени ≤ 1 .
	Другой негематологический токсический эффект 3/4 степени	Временная отмена применения препарата Митикайд до тех пор, пока токсический эффект, связь которого с приемом препарата Митикайд считается по крайней мере возможной, не разрешится до степени ≤ 2 , затем возобновить терапию препаратом Митикайд.
	Длина интервала QTc >470 мс и ≤ 500 мс	Уменьшить дозу препарата Митикайд до 50 мг 1 раз в сутки до конца цикла. Возобновить терапию препаратом Митикайд в начальной дозе в следующем цикле при условии, что длина интервала QTc в начале цикла составляет ≤ 470 мс. В противном случае продолжить применение препарата Митикайд в дозе 50 мг 1 раз в сутки.
	Длина интервала QTc ≥ 500 мс	Временная отмена применения препарата Митикайд до конца цикла. Если длина интервала QTc непосредственно перед следующим циклом составляет ≤ 470 мс, возобновить терапию препаратом Митикайд в начальной дозе. Если длина интервала QTc к началу следующего цикла не уменьшилась, не применять препарат Митикайд в этом цикле. Препарат Митикайд можно не применять столько циклов, сколько необходимо (до тех пор, пока длина интервала QTc не нормализуется).
Только поддерживающая терапия	Нейтропения 4 степени (АЧН $<0,5 \times 10^9$ клеток/л)	Следует прекратить применение препарата Митикайд до тех пор, пока количество нейтрофилов в периферической крови не увеличится до $\geq 1,0 \times 10^9$ клеток/л, затем возобновить применение в дозе 50 мг два раза в день (2 капсулы). Если нейтропения (АЧН $<1,0 \times 10^9$ клеток/л) сохраняется более 2 недель, и, как предполагается, связана с применением препарата Митикайд, прием препарата необходимо прекратить.
	Стойкий токсический эффект 1/2 степени	Стойкий токсический эффект 1/2 степени, который пациенты ощущают переносимым, может потребовать временной отмены препарата на период до 28 дней.

1 - АЧН - Абсолютное число нейтрофилов в крови

Пациенты с агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучно-клеточным лейкозом**Рекомендуемая доза.**

Рекомендуемая начальная доза препарата Митикайд составляет 100 мг (4 капсулы) два раза в день. Терапию препаратом следует продолжать до тех пор, пока наблюдается клиническая эффективность или до момента возникновения недопустимого токсического эффекта. Рекомендации по коррекции режима дозирования препарата Митикайд у пациентов с системным мастоцитозом приведены в Таблице 2.

Особые группы пациентов**Пациенты с нарушениями функции почек**

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести коррекция дозы препарата не требуется. Клинические данные по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек ограничены. Данные по применению препарата Митикайд у пациентов с терминальной стадией заболевания почек отсутствуют.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции режима дозирования и прекращения лечения

Критерий	Дозировка препарата Митикайд
АЧН1 < 1,0 × 10 ⁹ /л, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов без тучноклеточного лейкоза или АЧН < 0,5 × 10 ⁹ /л, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов с исходным значением АЧН 0,5-1,5 × 10 ⁹ /л	Следует прекратить применение препарата Митикайд до тех пор, пока АЧН не поднимется до уровня ≥ 1,0 × 10 ⁹ /л, затем возобновить применение в дозе 50 мг два раза в сутки и, если допустимо, увеличить дозу до 100 мг два раза в сутки. Прекратить прием препарата Митикайд, если низкое значение АЧН сохраняется на протяжении более 21 дня, и предполагается его связь с приемом препарата Митикайд.
Число тромбоцитов <50 × 10 ⁹ /л, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов без тучноклеточного лейкоза или число тромбоцитов <25 × 10 ⁹ /л, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов с исходным значением числа тромбоцитов 25-75 × 10 ⁹ /л	Следует прекратить применение препарата Митикайд до тех пор, пока число тромбоцитов не поднимется до уровня ≥50 × 10 ⁹ /л, затем возобновить применение в дозе 50 мг два раза в сутки и, если допустимо, увеличить дозу до 100 мг два раза в сутки. Прекратить прием препарата Митикайд, если низкое значение числа тромбоцитов сохраняется на протяжении более 21 дня, и предполагается его связь с приемом препарата Митикайд.
Уровень гемоглобина ниже 80 г/л, предположительно связанный с приемом препарата Митикайд, у пациентов без тучноклеточного лейкоза или угрожающая жизни анемия, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов с исходным уровнем гемоглобина 8-10 г/дл	Следует прекратить применение препарата Митикайд до тех пор, пока гемоглобин не поднимется до уровня ≥ 80 г/л, затем возобновить применение в дозе 50 мг два раза в сутки и, если допустимо, увеличить дозу до 100 мг два раза в сутки. Прекратить прием препарата Митикайд, если низкий уровень гемоглобина сохраняется на протяжении более 21 дня, и предполагается его связь с приемом препарата Митикайд.
Тошнота и/или рвота 3-4 степени2 несмотря на проводимую противорвотную терапию	Следует прекратить применение препарата Митикайд на трое суток (6 приемов препарата), затем возобновить применение в дозе 50 мг два раза в сутки (2 капсулы) и, если допустимо, постепенно увеличить дозу препарата до 100 мг два раза в день (4 капсулы).
Другой негематологический токсический эффект 3/4 степени	Следует прекратить применение препарата Митикайд до тех пор, пока явление не разрешится до степени ≤2, затем возобновить применение в дозе 50 мг два раза в сутки и, если допустимо, увеличить дозу до 100 мг два раза в сутки. Прекратить прием препарата Митикайд, если возникший токсический эффект не разрешился до степени ≤2 в течение 21 дня, либо если на фоне применения препарата в уменьшенной дозе вновь возник тяжелый токсический эффект.

1 - АЧН - Абсолютное число нейтрофилов в крови 2 - Согласно классификации СТСАЕ (Общая терминология критериев для оценки нежелательных явлений), где: 1 - слабо выраженные симптомы; 2 - умеренно выраженные симптомы; 3 - тяжелые симптомы; 4 - жизнеугрожающие симптомы.

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется. Клинические исследования у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не завершены.

Пациенты < 18 лет

Безопасность и эффективность у пациентов данной возрастной группы (от 0 до < 18 лет) не установлена.



Пациенты \geq 65 лет

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется. Опыт применения мидостаурина у пациентов с ОМЛ в возрасте 60-70 лет ограничен, опыт применения препарата у пациентов с ОМЛ старше 70 лет отсутствует. У пациентов в возрасте \geq 60 лет препарат Митикайд следует применять, только если пациент может получать интенсивную индукционную химиотерапию, с хорошим соматическим статусом и без значительных сопутствующих заболеваний.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Острый миелоидный лейкоз

Оценка безопасности препарата Митикайд у пациентов с впервые выявленным положительным по FLT3-мутации ОМЛ основана на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 30\%$) у пациентов, получающих препарат Митикайд и курс стандартной химиотерапии, были фебрильная нейтропения, тошнота, эксфолиативный дерматит, рвота, головная боль, петехия и пирексия. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3/4 степени тяжести ($\geq 10\%$) были фебрильная нейтропения, лимфопения, катетер-ассоциированная инфекция, эксфолиативный дерматит и тошнота. Зарегистрированы случаи смерти у пациентов, принимающих препарат Митикайд и курс стандартной химиотерапии. Наиболее частая причина смерти – сепсис. Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Митикайд. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органному классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована на следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения их частоты.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – катетер-ассоциированная инфекция; часто – инфекция верхних дыхательных путей; нечасто – нейтропенический сепсис.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, петехия, лимфопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – гиперурикемия.

Нарушения психики: очень часто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль; часто – обморок, тремор.

Нарушения со стороны органов зрения: часто – отек век.

Нарушения со стороны сердца: очень часто – снижение артериального давления; часто – синусовая тахикардия, повышение артериального давления, экссудативный перикардит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кровотечение из носа, боль в гортани, одышка; часто – экссудативный плеврит, ринофарингит, синдром острой дыхательной недостаточности.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, стоматит, боль в верхней части живота, геморрой; часто – неприятные ощущения в аноректальной области, неприятные ощущения в животе.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эксфолиативный дерматит, повышенное потоотделение; часто – сухость кожи, кератит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – боль в спине, артралгия; часто – боль в костях, боль в конечностях, боль в шее.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – пирексия; часто – катетер-ассоциированный тромбоз.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – гипергликемия, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, снижение гемоглобина, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипокалиемия, гипернатриемия; часто – увеличенные массы тела, гиперкальциемия.

Профиль безопасности препарата Митикайд во время поддерживающей терапии.

Нежелательные реакции во время поддерживающей терапии между группами, получающими препарат Митикайд и плацебо, были: тошнота (46,4 % по сравнению с 17,9 %), гипергликемия (20,2 % по сравнению с 12,5 %), рвота (19 % по сравнению с 5,4 %) и лимфопения (16,7 % по сравнению с 8,9 %). Наиболее частые гематологические отклонения от нормы 3/4 степени тяжести у пациентов на этапе поддерживающей терапии препаратом Митикайд и плацебо были: уменьшение абсолютного числа нейтрофилов (20,8 % по сравнению с 18,9 %) и лейкопения (7,5 % по сравнению с 5,9 %). В целом, нежелательные реакции на этапе поддерживающей терапии имели легкую или среднюю степень тяжести и очень редко приводили к выбыванию пациентов из клинического исследования (1,2 % в группе препарата Митикайд по сравнению с 0 % в группе плацебо).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

У пациентов с ОМЛ во время поддерживающей терапии наблюдались слабо выраженные тошнота и рвота. У большинства пациентов данные симптомы хорошо купировались поддерживающими профилактическими препаратами. Однако 2 пациента прекратили клиническое исследование из-за данных симптомов, по одному в каждой группе лечения.

Агрессивный системный мастоцитоз, системный мастоцитоз, ассоциированный с гематологическим неопластическим заболеванием или тучноклеточный лейкоз

Безопасность препарата Митикайд (в дозе 100 мг 2 раза/сут) при применении в качестве монотерапии у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточным лейкозом, была изучена у 142 пациентов в двух открытых мультицентровых неконтролируемых исследованиях. Медиана продолжительности экспозиции препарата Митикайд составляла 11,4 месяцев (в пределах от 0 до 81 месяца). Наиболее частыми НЛР были тошнота (82%), рвота (68%), диарея (51%), периферические отеки (35%) и усталость (31%). Наиболее частыми НЛР 3/4 степени тяжести были усталость (8,5%), сепсис (7,7%), пневмония (7%), фебрильная нейтропения (7%) и диарея (6,3%). Наиболее частыми негематологическими нарушениями лабораторных показателей были повышение уровня глюкозы (93,7%), общего билирубина (40,1%), активности липазы (39,4%), активности АСТ (33,8%) и АЛТ (33,1%), при этом наиболее частыми нарушениями гематологических лабораторных показателей было уменьшение абсолютного числа лимфоцитов (73,2%) и нейтрофилов (58,5%). Наиболее частыми нарушениями лабораторных показателей



3/4 степени тяжести ($\geq 10\%$) были повышение уровня глюкозы (19%), активности липазы (17,6%), уменьшение абсолютного числа лимфоцитов (45,8%) и абсолютного числа нейтрофилов (26,8%). Изменение режима дозирования (прерывание лечения или коррекция) из-за НЛР имела место у 31% пациентов. Наиболее частыми НЛР, которые привели к необходимости коррекции режима дозирования ($\geq 5\%$) были тошнота и рвота. Нежелательные реакции, которые привели к окончательной отмене препарата, наблюдались у 9,2% пациентов. Наиболее частыми из них (частота $\geq 1\%$) были фебрильная нейтропения, тошнота, рвота и экссудативный плеврит. Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Митикайд. Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органному классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (частоту невозможно оценить по имеющимся данным). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения их частоты.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекция мочевыводящих путей, инфекция верхних дыхательных путей; часто – пневмония, сепсис, бронхит, герпес полости рта, цистит, синусит, рожистое воспаление, опоясывающий герпес.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – гиперчувствительность; нечасто – анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, головокружение; часто – расстройство внимания, тремор.

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия: часто – вертиго.

Нарушения со стороны сосудов: часто – снижение артериального давления, гематома.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка, кашель, экссудативный плеврит, кровотечение из носа; часто – боль в области ротоглотки.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – тошнота, рвота, диарея, запор; часто – диспепсия, желудочно-кишечные кровотечения.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – периферические отеки, утомляемость, пирексия; часто – астеня, лихорадка, отечность.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – контузии, падения.

Лабораторные и инструментальные данные:

очень часто – повышение уровня глюкозы (не натощак), уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, уменьшение абсолютного числа лимфоцитов, повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение уровня общего билирубина, повышение активности амилазы, повышение активности липазы; часто – увеличение массы тела.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

У пациентов с ОМЛ, агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, и тучноклеточным лейкозом отмечались тошнота, рвота и диарея. У пациентов с системным мастоцитозом,

системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, и тучноклеточным лейкозом эти явления требовали коррекции дозы или временной отмены препарата в 26% случаев, а окончательной отмены — в 4% случаев. Большинство явлений развивались в течение первых 6 месяцев терапии и хорошо купировались поддерживающими профилактическими препаратами.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Клинический опыт передозировки мидостаурина у человека ограничен. Прием однократной дозы мидостаурина до 600 мг показал приемлемый уровень переносимости. В случае передозировки необходимо начать общие поддерживающие лечебные мероприятия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с мидостаурином и/или его метаболитами возможны вследствие ингибирования или индукции изоферментов CYP. Мидостаурин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4. Препараты или вещества, которые влияют на активность изофермента CYP3A4, могут влиять на концентрацию мидостаурина в плазме крови и, следовательно, на безопасность и/или его эффективность.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут увеличить концентрацию мидостаурина в крови. По данным исследования совместное применение мощного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола и однократной дозы мидостаурина привело к значительному увеличению концентрации последнего (увеличение C_{max} в 1,8 раза и площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) в 10 раз) и увеличению AUC_{inf} метаболита CGP62221 в 3,5 раза, в то время как пиковые концентрации активных метаболитов CGP62221 и CGP52421 уменьшились вдвое. В другом исследовании оценивали одновременное применение многократной дозы мидостаурина, 50 мг два раза в день, с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 итраконазолом. Данные показали, что итраконазол увеличивал равновесную концентрацию мидостаурина (C_{min}) только в 2,09 раза. В клиническом исследовании ОМЛ во время фазы индукции до 62 % пациентов применяли мидостаурин одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4. При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 наблюдалось 1,44-кратное увеличение концентрации мидостаурина (C_{min}). Для активных метаболитов CGP62221 и CGP52421 воздействия не выявлены. Клиническая значимость взаимодействия мощных ингибиторов CYP3A4 на экспозицию мидостаурина представляется ограниченной. В связи с чем, следует проявлять осторожность при одновременном применении с мидостаурином лекарственных препаратов, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства (например, кетоконазол), некоторые противовирусные препараты (например, ритонавир), антибиотики-макролиды (например, кларитромицин) и нефазодон. Следует рассмотреть альтернативную терапию, не проявляющую мощное ингибирование активности изофермента CYP3A4. Если такая терапия невозможна, пациентам рекомендуется внимательно следить за возникновением нежелательных реакций.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4.

Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию мидостаурина в сыворотке крови. В исследовании при совместном введении мощного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина (600 мг в день) и однократной дозы мидостаурина отмечалось снижение концентрации мидостаурина C_{max} на 73 % и AUC_{inf} на 96% соответственно. Оба метаболита, CGP62221 и CGP52421, показали аналогичное



взаимодействие. Противопоказано одновременное применение мидостаурина с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, энзалутамид, фенитоин, Зверобой продырявленный).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Не выявлено изменения фармакокинетики мидазолама при одновременном применении с мидостаурином в течение 4 дней. Хотя период дозирования охватывал только максимальную концентрацию мидостаурина, данные свидетельствуют о том, что мидостаурин не является мощным индуктором изофермента CYP3A4. Мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 потенциально могут ингибировать следующие изоферменты CYP: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5, и индуцировать следующие: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5. По данным *in vitro*, мидостаурин и его метаболиты потенциально могут ингибировать P-гликопротеин (P-gp), BCRP и OATP1B1. По данным *in vivo* мидостаурин по меньшей мере может также являться умеренным индуктором изофермента CYP3A4. Лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами CYP1A2 (например, тизанидин), CYP2D6 (например, кодеин), CYP2C8 (например, паклитаксел), CYP2C9 (например, варфарин), CYP2C19 (например, омепразол), CYP2E1 (например, хлорзоксазон), CYP3A4/5 (например, такролимус), CYP2B6 (например, эфавиренз), транспортеров P-gp (например, паклитаксел), BCRP (например, аторвастатин) или OATP1B1 (например, дигоксин), следует применять с мидостаурином с осторожностью. Также может потребоваться коррекция дозы для поддержания оптимального воздействия. В настоящее время не установлено, может ли мидостаурин снижать эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем, женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.

Пищевые взаимодействия.

У здоровых людей абсорбция мидостаурина (AUC) увеличивалась в среднем на 22% при одновременном применении препарата Митикайд со стандартной пищей и в среднем на 59% при одновременном приеме с пищей с высоким содержанием жиров. Концентрация мидостаурина *Stax* была снижена на 20% при приеме стандартной пищи и на 27% при приеме пищи с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом препарата натощак. Препарат Митикайд рекомендуется принимать с пищей.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нейтропения /Инфекции.

Нейтропения наблюдалась у пациентов, получавших препарат Митикайд в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией. Необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов, особенно в начале лечения. При развитии тяжелой необъяснимой нейтропении у пациентов с ОМЛ, лечение препаратом Митикайд следует прекратить до тех пор, пока АЧН не будет $\geq 1,0 \times 10^9$ клеток/л. Прием препарата следует прекратить в случае развития рецидивирующей или продолжительной тяжелой нейтропении, которая, предположительно, связана с приемом препарата Митикайд. Пациенты с тяжелыми инфекционными заболеваниями должны находиться под контролем до начала монотерапии препаратом Митикайд. Пациентам следует следить за проявлениями и симптомами заболевания, и, при постановке диагноза инфекционного заболевания, врач должен немедленно назначить соответствующее лечение, в том числе, при необходимости прекратить применение препарата Митикайд.

Нарушения работы сердца.

В исследованиях применения препарата Митикайд, у пациентов с системным мастоцитозом наблюдались нарушения деятельности сердца, такие как хроническая сердечная

недостаточность, которая в ряде случаев приводила к летальному исходу, и транзиторное снижение фракции выброса левого желудочка. О сердечной недостаточности с летальным исходом сообщалось в исследованиях у пациентов с прогрессирующим системным мастоцитозом, при этом в рандомизированном исследовании острого миелоидного лейкоза у пациентов, получавших терапию препаратом Митикайд и химиотерапию, не было различий в возникновении хронической сердечной недостаточности и транзиторного снижения фракции выброса левого желудочка по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо и химиотерапию. Пациенты из группы риска должны находиться под тщательным наблюдением (до начала и в течение терапии). У пациентов, принимавших препарат Митикайд, зачастую отмечалось удлинение интервала QTc, однако с точки зрения механизма действия активного вещества объяснение этому найдено не было. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов из группы риска по удлинению интервала QTc (например, на фоне приема сопутствующих лекарственных препаратов и/или нарушений электролитного баланса). В случае применения препарата Митикайд одновременно с лекарственными средствами, которые могут удлинять интервал QT, следует проводить интервальные оценки интервала QT при помощи ЭКГ.

Нарушения функции легких.

У пациентов, получавших монотерапию препаратом Митикайд или в сочетании с химиотерапией, были зарегистрированы случаи развития интерстициальной болезни легких (ИБЛ) и пневмонита. Некоторые из этих состояний привели к летальному исходу. У пациентов следует контролировать симптомы ИБЛ/ пневмонита. В случае появления симптомов нарушения функции легких или ухудшения уже имеющихся симптомов (≥ 3 степени по шкале NCI CTCAE) прием препарата Митикайд следует прекратить.

Взаимодействия.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Митикайд с лекарственными средствами, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, включая, но, не ограничиваясь, такие препараты, как противогрибковые препараты (например, кетоконазол), определенные противовирусные препараты (например, ритонавир), антибиотики-макролиды (например, кларитромицин) и нефазодон, поскольку они могут увеличивать концентрацию мидостаурина в плазме крови. В подобных случаях следует рассмотреть возможность назначения альтернативных лекарственных средств, которые не имеют сильной ингибирующей активности в отношении изофермента CYP3A4. У пациентов, для которых назначение альтернативных лекарственных средств не представляется возможным, следует тщательно контролировать развитие токсических эффектов, связанных с мидостаурином.

Вспомогательные вещества

Препарат Митикайд содержит макрогала глицерилгидроксистеарат, который может вызывать развитие ощущения дискомфорта в желудке и диарею. Препарат Митикайд в дозе 100 мг содержит около 14 об. % этанола безводного, что соответствует 333 мг спирта. Это эквивалентно 8,4 мл пива или 3,5 мл вина. Алкоголь может быть вреден для пациентов с алкоголизмом, эпилепсией или проблемами с печенью, а также во время беременности или в период грудного вскармливания.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Митикайд оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами. У пациентов, получающих препарат Митикайд, отмечались случаи головокружения и пространственной дезориентации, что необходимо учитывать для оценки способности управлять транспортными средствами или работать с механизмами.



ФОРМА ВЫПУСКА.

Капсулы, 25 мг. По 4 капсулы в блистер из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонную пачку. По 2 или 4 картонные пачки в мультиупаковку. Допускается наличие контроля первичного вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ.

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке производителя (блистер в упаковке). Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ.

3 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА.

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы.

Каталент Германия Эбербах ГмбХ, Гаммельсбахер Штрассе 2, 69412 Эбербах, Германия / Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str.2, 69412 Eberbach, Germany

Первичная упаковка/Вторичная (потребительская) упаковка.

Каталент Германия Шорндорф ГмбХ, Штайнбайштрассе 1 и 2, г. Шорндорф, 73614, Германия/ Catalent Germany Schorndorf GmbH, Steinbeisstr. 1 and 2, 73614 Schorndorf, Germany Выпускающий контроль качества. Новartis Фарма ГмбХ, Роонштрассе 25 и Обере-турнштрассе 8, г. Нюрнберг, 90429 Германия/ Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25 und Obere Turnstraße 8, 90429 Nürnberg, Germany

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Новartis Оверсиз Инвестментс АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Overseas Investments AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЯ:

ООО «Новartis Фарма»

25315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, кор. 3

тел. (495) 967 12 70, факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru

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

108325/MYT/web/11.20/4



ООО «Новартис 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