

Для терапии взрослых пациентов с впервые выявленным *FLT3+* острым миелоидным лейкозом, которые подходят под критерии для проведения интенсивной химиотерапии

# МИТИКАЙД

мидостаурин

Митикайд (мидостаурин) – первый и единственный зарегистрированный таргетный препарат для лечения *FLT3+* острого миелоидного лейкоза<sup>\*,1,2</sup>



## Первый препарат, одобренный для применения в 3 фазах терапии впервые диагностированного *FLT3+* ОМЛ<sup>\*,1,2</sup>

Применение препарата Митикайд исследовали в 3 фазах терапии с целью увеличения выживаемости у взрослых пациентов с *FLT3*.



### Препарат Митикайд помогает взрослым пациентам с впервые выявленным *FLT3+* ОМЛ достигать целей лечения<sup>2</sup>

Достижение устойчивого полного ответа позволяет пациентам (при соответствии определенным критериям) начать процедуру трансплантации стволовых клеток (ТСК) в любой фазе лечения<sup>2</sup>.

### Мидостаурин включен в обновленные клинические рекомендации по ОМЛ, Рубрикатор НГО 2020<sup>§</sup>:



**Рекомендуется у пациентов с ОМЛ с экспрессией *FLT3* добавление к программе лечения препаратов *FLT3*-ингибиторов (ингибиторов протеинкиназы) – мидостаурина.**

*Комментарий: режим дозирования мидостаурина — 50 мг 2 раза в день внутрь 8–21-й дни курса одновременно с индукционной терапией «7 + 3» и 4 консолидирующими курсами цитарабином\*\* в высоких дозах с последующей поддерживающей терапией мидостаурином 50 мг 2 раза в день в течение 1 года.*

- **Рекомендуется** индукционную терапию ОМЛ начинать сразу после того, как будут завершены все диагностические мероприятия. Допустимо отложить начало ХТ до получения результатов всех лабораторных исследований, что позволит более детально характеризовать заболевание и определить правильную тактику терапии. *Комментарий: отсрочка начала терапии на короткий период (5–7 дней) от начала диагностики заболевания не влияет на эффективность терапии, показатели ранней летальности, а также на отдаленные результаты терапии ОМЛ*



**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:<sup>1</sup>**

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)<sup>1</sup>

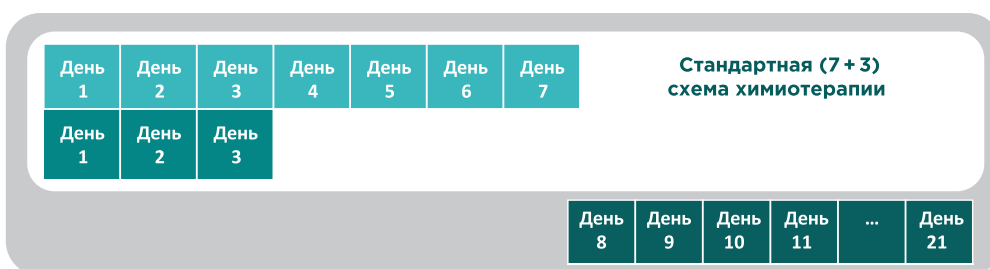
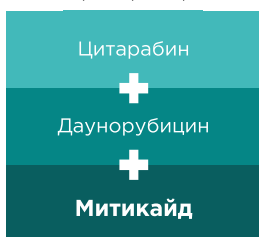
При применении препарата Митикайд отмечается **уменьшение риска смерти на 22%** по сравнению с проведением только стандартной химиотерапии. Соответствующее отношение рисков смертельного исхода равно 0,78 (95% ДИ: от 0,63 до 0,96; p = 0,009)<sup>1</sup>

У пациентов, получающих терапию препаратом Митикайд в сочетании со стандартной химиотерапией, наблюдаются значительное **удлинение медианы бессобытийной выживаемости**, более высокая частота **полных ремиссий**, и уменьшение частоты рецидивов по сравнению со стандартной химиотерапией в сочетании с плацебо<sup>1</sup>

Профиль безопасности препарата Митикайд (мидостаурин) в сочетании со стандартной химиотерапией сопоставим с профилем безопасности плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией\*<sup>1</sup>

## Фаза индукции: необходимо добавление препарата Митикайд строго на 8-й день от начала терапии<sup>1,2</sup>

### ФАЗА ИНДУКЦИИ (1-2 цикла)



#### Начало применения препарата Митикайд

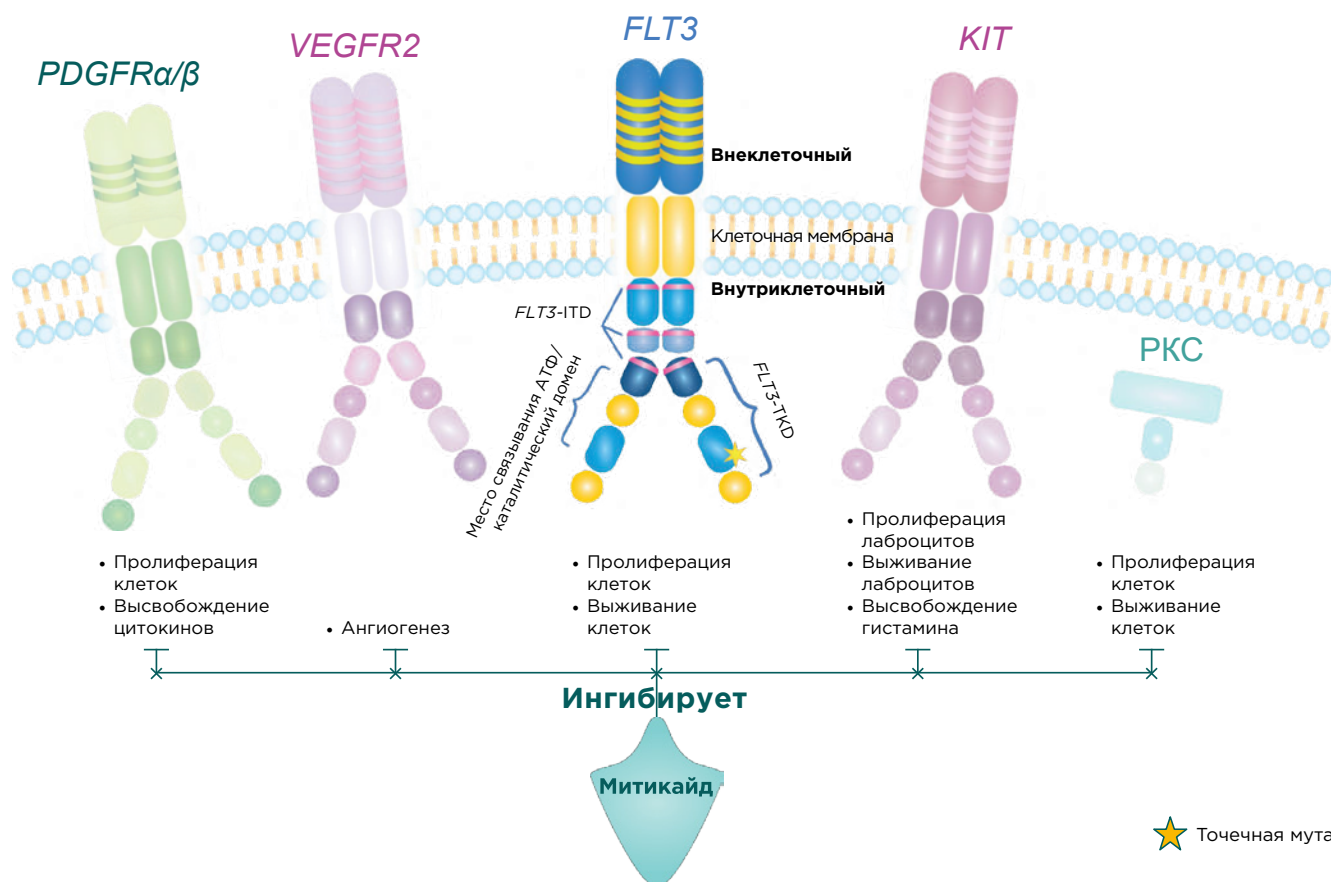
Необходимо наличие результатов анализа на мутацию в гене *FLT3*

Цикл составлял 28 дней. Индукционная химиотерапия была представлена в/в применением цитарабина в дозе 200 мг/м<sup>2</sup>/сут с 1-го по 7-й день и в/в применением даунорубина в дозе 60 мг/м<sup>2</sup>/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.

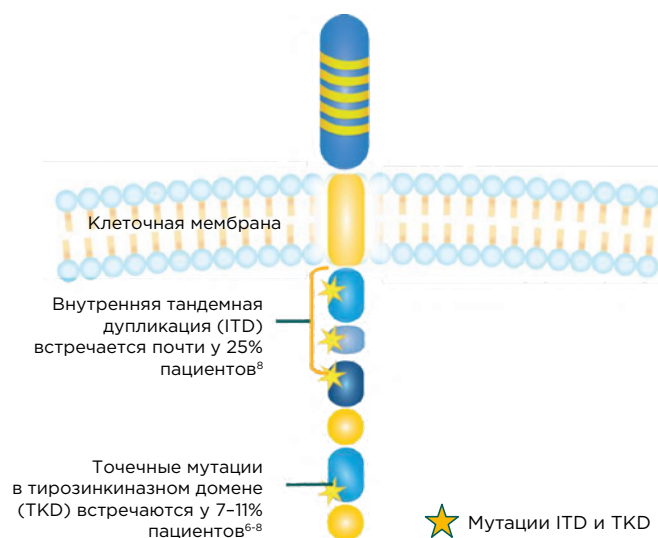


## Митикайд (мидостаурин) напрямую ингибирует сигнальный путь *FLT3* и других киназ за счет связывания активных доменов<sup>3</sup>



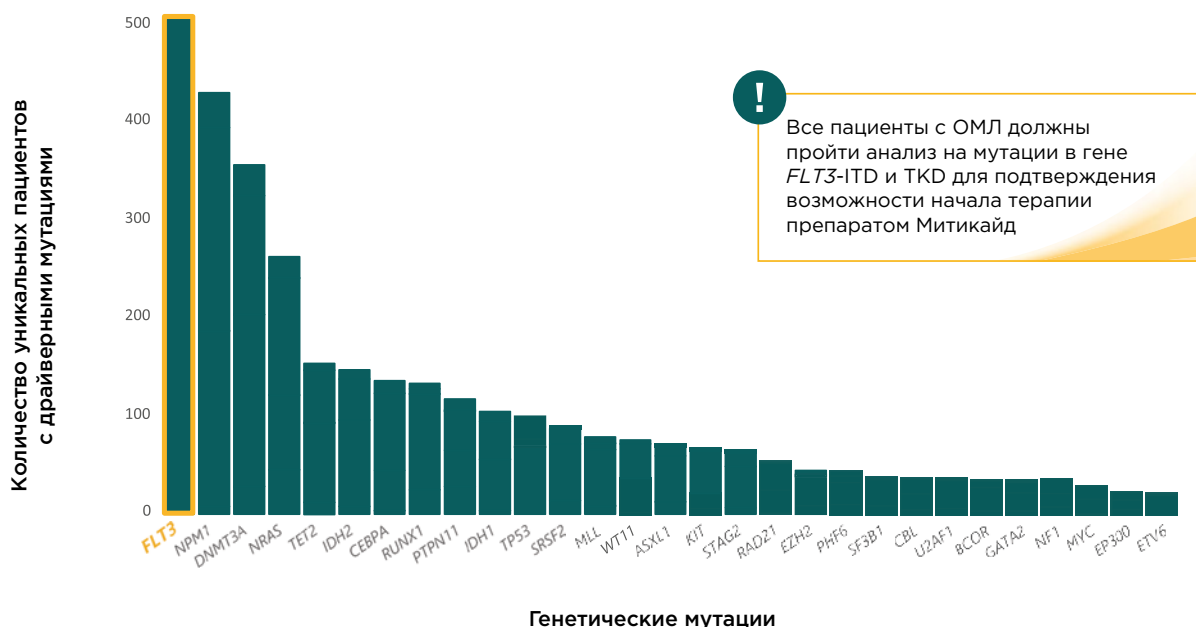
## Всем пациентам с ОМЛ рекомендовано пройти анализ на мутации в гене *FLT3-ITD* и *TKD* для стратификации риска и подтверждения возможности начала терапии мидостаурином<sup>1,4,5,8</sup>

- *FLT3* обозначает FMS-подобную тирозинкиназу и является геном, регулирующим пролиферацию, дифференцировку и выживание незрелых гемопоэтических клеток<sup>4,5</sup>
- Обычно работа *FLT3* ограничена стволовыми клетками или клетками-предшественниками в костном мозге; экспрессия гена утрачивается при дифференцировке клеток<sup>4-6</sup>
- У пациентов с *FLT3+* ОМЛ наблюдается сохранение пролиферации лейкозных клеток и экспрессия гена *FLT3*<sup>4-6</sup>
- При ОМЛ мутация в гене *FLT3* стимулирует рост лейкозных клеток<sup>5,7</sup>
- Как правило, у пациентов с мутацией *FLT3-ITD* наблюдаются менее благоприятные исходы<sup>5,8</sup>



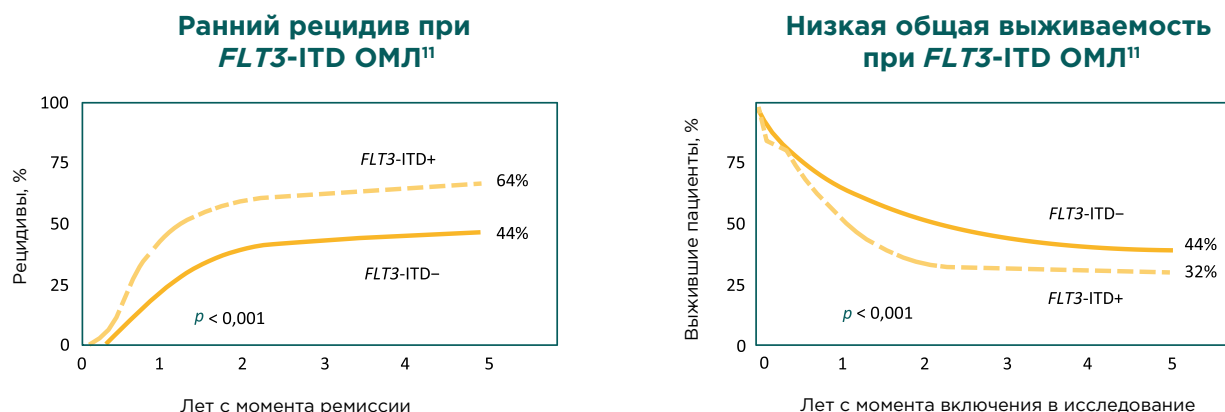
## Примерно у трети пациентов с ОМЛ выявлены мутации гена *FLT3*-ITD или ТКД<sup>9</sup>

Мутации в гене *FLT3* являются наиболее распространенными из всех генетических мутаций при ОМЛ<sup>10</sup>



Изображение взято из: Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. N Engl J Med. 2016;374(23):2209–2221.

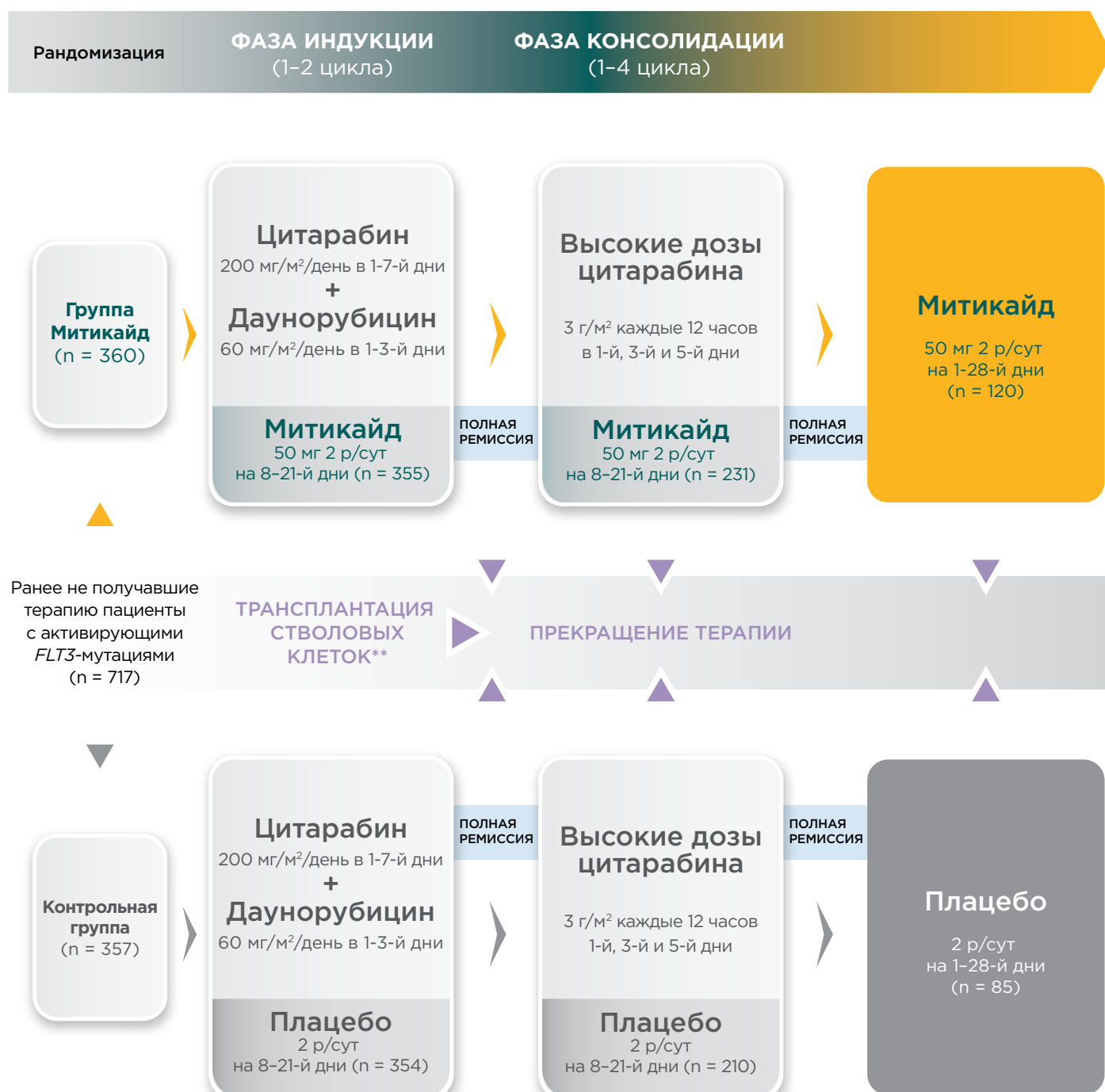
## Мутации *FLT3*-ITD являются прогностическими факторами вероятности возникновения рецидивов и худшей общей выживаемости<sup>11,12</sup>



Влияние мутаций *FLT3*-ITD на развитие рецидива и общую выживаемость было определено в контексте стандартной химиотерапии<sup>11</sup>

## Эффективность препарата Митикайд (мидостаурин) была доказана в исследовании RATIFY<sup>13</sup>

В ходе исследования RATIFY пациенты получали Митикайд/плацебо на протяжении **3 фаз** (индукция, консолидация и поддерживающая) лечения ОМЛ<sup>13</sup>



2 р/сут – 2 раза в сутки.



## Системы стратификации риска<sup>13</sup>

- Пациенты с ОМЛ также могут быть стратифицированы в зависимости от цитогенетического и молекулярно-генетического риска

### Стратификация риска Европейской организации по лечению лейкозов (ELN)<sup>13</sup>

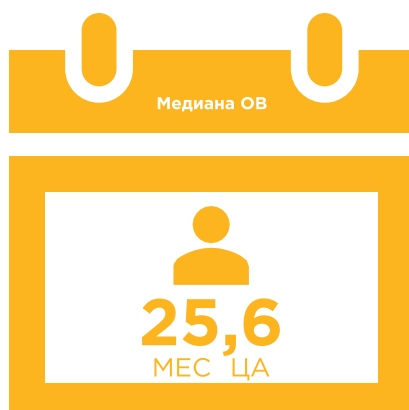
Категория риска	Молекулярно-генетические и (или) цитогенетические нарушения
Благоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1</li> <li>• inv(16)(p13.1q22) или t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11</li> <li>• <b>Мутация NPM1 без FLT3-ITD или с мутацией FLT3-ITDниз*</b></li> <li>• Биаллельная мутация CEBPA</li> </ul>
Промежуточный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Мутация NPM1 и мутация FLT3-ITDвыс*</b></li> <li>• <b>NPM1 дикого типа без FLT3-ITD или с мутацией FLT3-ITDниз*</b> (в отсутствие неблагоприятных генетических аномалий)</li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A</li> <li>• Цитогенетические аномалии, не классифицированные как благоприятные или неблагоприятные</li> </ul>
Неблагоприятный	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214</li> <li>• t(v;11q23.3); реаранжировка KMT2A</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1</li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) или t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11)</li> <li>• -5 или del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Комплексный кариотип, моносомный кариотип</li> <li>• <b>NPM1 дикого типа и FLT3-ITDвыс*</b></li> <li>• Мутация RUNX1</li> <li>• Мутация ASXL1</li> <li>• Мутация TP53</li> </ul>

\* Низ — низкое аллельное соотношение (< 0,5); выс — высокое аллельное соотношение (> 0,5); недавние исследования указывают на то, что ОМЛ с мутацией NPM1 и FLT3-ITD с низким аллельным соотношением могут иметь более благоприятный прогноз

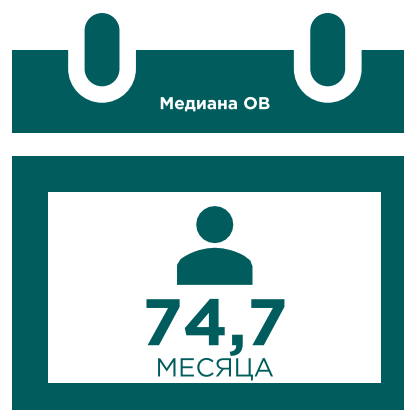
**При применении препарата Митикайд (мидостаурин) медиана общей выживаемости была почти в 3 раза больше, чем в группе плацебо<sup>2</sup>**

### Сравнение пациентов, получавших:

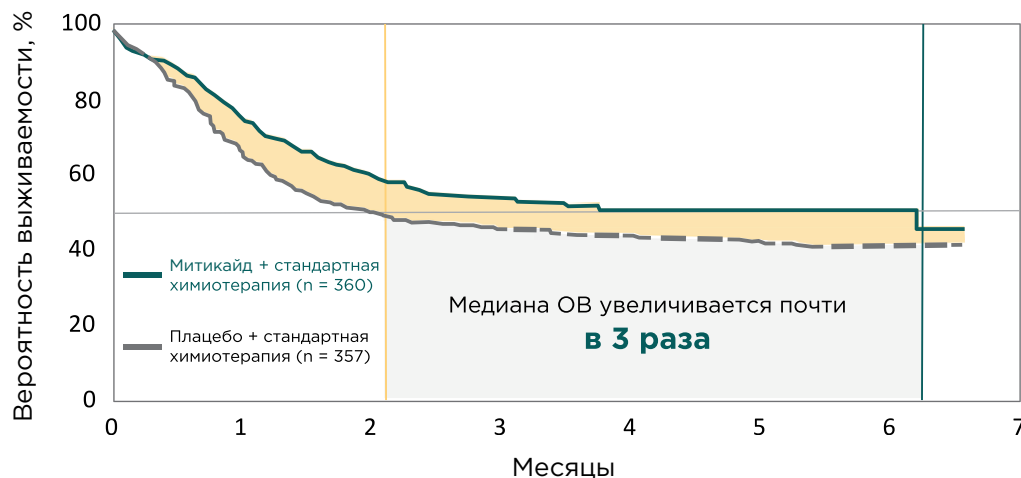
Стандартную химиотерапию



Стандартную химиотерапию + Митикайд (мидостаурин)



## Эффективность препарата Митикайд (мидостаурин) была доказана в исследовании RATIFY<sup>2,14</sup>

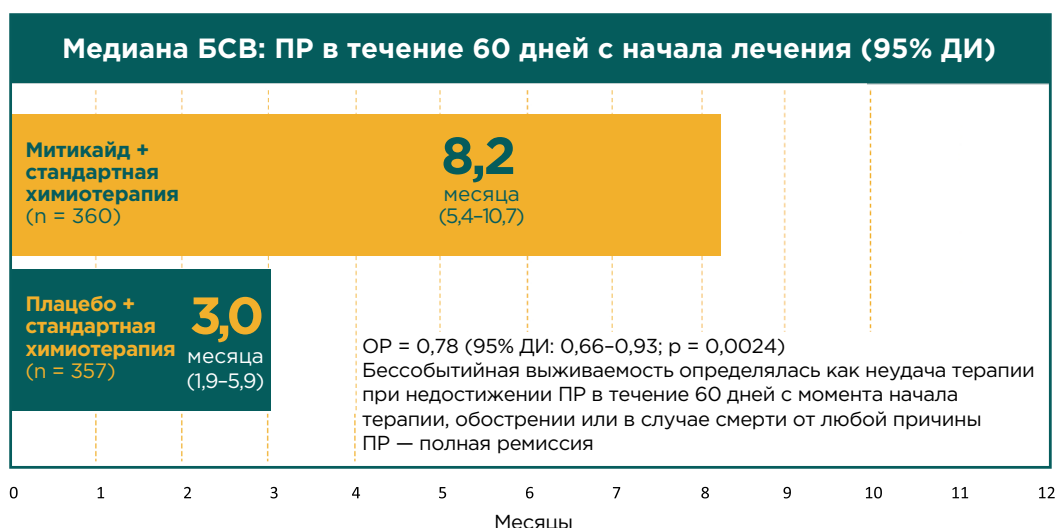


**РИСКА СМЕРТИ  
ПО СРАВНЕНИЮ  
СО СТАНДАРТНОЙ  
ХИМИОТЕРАПИЕЙ  
С ДОБАВЛЕНИЕМ  
ПЛАЦЕБО**

ОР = 0,78%  
(ДИ: 0,63; 0,95)  
p = 0,009

- 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) и уменьшение риска смерти на 22% в сравнении с химиотерапией с добавлением плацебо (отношение рисков (ОР) = 0,78% доверительный интервал (ДИ) 0,63; 0,95; p = 0,009 для двустороннего критерия)<sup>14</sup>

## Медиана бессобытийной выживаемости (БСВ<sup>\*\*\*</sup>) у пациентов с мутацией в гене *FLT3* увеличивалась при приеме препарата Митикайд (без цензурирования при ТСК)<sup>2</sup>



Пациенты, распределенные в группу мидостаурина, имели на 21,6 % более низкую вероятность развития события (рецидива, смерти от любой причины или неспособности достичь определенной протоколом полной ремиссии), 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 бессобытийной выживаемости 28,2 % в группе мидостаурина и 20,6 % в группе плацебо.





**При применении препарата Митикайд (мидостаурин) не наблюдалось непредвиденных нежелательных явлений. В исследовании RATIFY были зарегистрированы нежелательные явления, которые обычно связаны с интенсивной терапией ОМЛ<sup>2</sup>**

**Краткий обзор гематологических нежелательных явлений 3, 4-й и 5-й степени<sup>2</sup>**

Нежелательное явление	Мидостаурин Группа (n = 355)	Плацебо Группа (n = 254)	P-значение*
<i>Количество пациентов (%)</i>			
<b>Общий анализ крови</b>			
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

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

- 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)

## Важная информация о способе применения и дозах<sup>1</sup>

### 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<sup>1,2</sup>

(1-2 цикла, 21 день в цикле)

#### МИТИКАЙД

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

#### КОНСОЛИДИРУЮЩАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ<sup>1,2</sup>

(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



## Для улучшения и оптимизации лечения необходимо получение результатов анализа на мутации в гене *FLT3* к 7-му дню индукционной терапии<sup>2</sup>

В соответствии с результатами исследования III фазы RATIFY<sup>2</sup> лечение препаратом Митикайд при мутациях в гене *FLT3* (ITD и (или) TKD) необходимо начинать с 8-го дня независимо от цитогенетических показателей



## Все 3 фазы терапии, включая поддерживающую, имеют критически важное значение для снижения риска рецидива и смертности у пациентов с *FLT3+* ОМЛ<sup>3</sup>



## 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. Заболевания 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 продырявленный, 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 ухудшения 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 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 аспартатаминотрансферазы (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 степень 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 зверобоя продырявленного, 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.

\* По данным <https://grls.rosminzdrav.ru> на 03.03.2020.

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

\*\*\* БСВ – 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 применению препарата Митикайд. 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. Pemmaraju N et al. Cancer. 2011;117(15):3292-3304. 4. Choudhary C, Schwable J, Brandts C et al. Blood. 2005;106(1):265-273. 5. Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J et al. Blood. 2002;100(13):4372-4380. 6. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME et al. N Engl J Med. 2012;366(12):1079-1089. 7. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J et al. N Engl J Med. 2008;358(18):1909-1918. 8. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L et al. Blood. 2014;124(23):3441-3449. 9. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. N Engl J Med. 2015;373(12):1136-1152. 10. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. N Engl J Med. 2016;374(23):2209-2221. 11. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME et al. Blood. 2001;98(6):1752-1759. 12. Thiede C, Steudel C, Mohr B et al. Blood. 2002;99(12):4326-4335. 13. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. 14. Figure from Stone RM, Mandrekar SJ, Laumann SK et al. NEJM. 2017;377:454-464. 15. 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/MYT/web/11.20/3

 **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](http://www.novartis.ru)