

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Митикайд, 25 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: мидостаурин.

Каждая капсула содержит 25 мг мидостаурина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, макрогола глицерилгидроксистеарат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Митикайд показан к применению у взрослых:

- Для терапии впервые выявленного положительного по FLT3-мутации острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией.
- в качестве монотерапии агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточного лейкоза.

4.2 Режим дозирования и способ применения

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 tandemная дупликация [ITD] или мутация в тирозинкиназном домене [TKD]) при помощи валидированного теста.

Режим дозирования

Профилактическую противорвотную терапию следует назначать в соответствии с местными медицинскими рекомендациями с учетом переносимости терапии пациентом.

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, связанный 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 ¹ $<0,5 \times 10^9$ 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 непереносимым, 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 тучноклеточным 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.

Коррекция дозы

Рекомендации по коррекции режима дозирования препарата Митикайд у пациентов с системным мастоцитозом приведены в Таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции режима дозирования и прекращения лечения

Критерий	Дозировка препарата Митикайд
АЧН ¹ < $1,0 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов без тучноклеточного лейкоза или АЧН < $0,5 \times 10^9/\text{л}$, предположительно связанное с приемом препарата Митикайд, у пациентов с исходным значением АЧН $0,5\text{--}1,5 \times 10^9/\text{л}$	Следует прекратить применение препарата Митикайд до тех пор, пока АЧН не поднимется до уровня $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$, 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 ниже $50 \times 10^9/\text{л}$ в связи с применением препарата Митикайд у пациентов без тучноклеточного лейкоза или число тромбоцитов ниже $25 \times 10^9/\text{л}$ в связи с применением препарата Митикайд у пациентов с исходным числом тромбоцитов $25\text{--}75 \times 10^9/\text{л}$	Следует прервать лечение препаратом Митикайд до тех пор, пока количество тромбоцитов не достигнет значений $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить прием в дозе 50 мг два раза в сутки. При хорошей переносимости следует увеличить дозу до 100 мг 2 раза в сутки. В случае сохранения низкого уровня тромбоцитов в течение 21 дня и более и предполагаемой связи данного явления с применением препарата Митикайд лечение следует прекратить.
Уровень гемоглобина ниже 8 г/л в связи с применением препарата Митикайд у пациентов без тучноклеточного лейкоза или угрожающая жизни анемия в связи с применением препарата Митикайд у пациентов с исходным уровнем гемоглобина 8–10 г/л	Следует прервать применение препарата Митикайд до тех пор, пока уровень гемоглобина не достигнет значений ≥ 8 г/л, затем возобновить прием в дозе 50 мг два раза в сутки. При хорошей переносимости следует увеличить дозу до 100 мг 2 раза в сутки. В случае сохранения низкого уровня гемоглобина в течение 21 дня и более и предполагаемой связи данного явления с применением препарата Митикайд лечение следует прекратить.
Тошнота и/или рвота 3-4	Следует прекратить применение препарата Митикайд

степени ² несмотря на проводимую противорвотную терапию	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

Пропущенные дозы

При пропуске приема препарата необходимо принять только следующую дозу и не принимать пропущенную. В случае возникновения рвоты, не следует принимать дополнительную дозу препарата, только следующую по схеме дозу.

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.

Пациенты с нарушениями функции печени

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

Пациенты пожилого возраста ≥ 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 ≥ 60

лет препарат Митикайд следует применять, только если пациент может получать интенсивную индукционную химиотерапию, с хорошим соматическим статусом и без значительных сопутствующих заболеваний.

Дети

Препарат Митикайд не следует применять в комбинации с режимами интенсивной химиотерапии, предназначенными для лечения ОМЛ у детей в возрасте от 0 до 18 лет и включающими антрациклины, флударабин и цитарабин (см. разделы 4.4, 5.1).

Безопасность и эффективность препарата Митикайд у детей в возрасте от 0 до 18 лет по показанию: монотерапия агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточного лейкоза, не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Капсулы не следует открывать, раздавливать или жевать, чтобы обеспечить полную дозу и избежать неприятного вкуса содержимого капсулы. Препарат следует принимать с едой во избежание тошноты.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к мидостаурину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, Зверобой продырявленный, энзалутамид, фенитоин).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Нейтропения /Инфекции

Нейтропения наблюдалась у пациентов, получавших препарат Митикайд в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией (см. раздел 4.8). В исследованиях у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточным лейкозом, тяжелая нейтропения ($ACHN < 0,5 \times 10^9$ клеток/л), как правило, разрешалась после временной или окончательной отмены препарата

Митикайд. 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 в активной фазе должны быть излечены 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 агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточным лейкозом наблюдались нарушения деятельности сердца, такие как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая в ряде случаев приводила к летальному исходу, и транзиторное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). При этом в рандомизированном исследовании ОМЛ у пациентов, получавших терапию препаратом Митикайд и химиотерапию, не было различий в возникновении ХСН и транзиторного снижения ФВЛЖ по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо и химиотерапию. У пациентов из группы риска препарат Митикайд следует применять с осторожностью и вести за ними тщательное наблюдение, определяя ФВЛЖ при наличии клинических показаний (в начале и во время лечения).

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 рассмотреть возможность регулярного проведения ЭКГ с оценкой интервала QT.

Эмбриофетальная токсичность и грудное вскармливание

Беременных женщин следует предупредить о возможном риске для плода. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать сделать тест на беременность в течение 7 дней до начала лечения препаратом Митикайд и предупредить их о необходимости применять эффективную контрацепцию во время лечения препаратом Митикайд и в течение как минимум 4 месяцев после прекращения лечения.

Поскольку препарат Митикайд может вызывать серьезные нежелательные реакции у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, женщины должны отказаться от грудного вскармливания на время лечения препаратом Митикайд и как минимум на 4 месяца после прекращения лечения (см. раздел 4.6).

Дети

Препарат Митикайд не следует применять в комбинации с режимами интенсивной химиотерапии, предназначенными для лечения ОМЛ у детей и включающими антрациклины, флударабин и цитарабин, так как существует риск длительного восстановления гематологических показателей (в частности, тяжелой нейтропении и тромбоцитопении, сохраняющихся в течение длительного времени) (см. разделы 4.2 и 5.1).

Тяжелые нарушения функции печени

При рассмотрении вопроса о применении мидостаурина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени следует соблюдать осторожность; у таких пациентов следует тщательно контролировать развитие возможных побочных эффектов (см. раздел 5.2).

Тяжелые нарушения функции почек

При рассмотрении вопроса о применении мидостаурина у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией хронической почечной недостаточности следует соблюдать осторожность; у таких пациентов следует тщательно контролировать развитие возможных побочных эффектов (см. раздел 5.2).

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 сильными 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, особенно в начале или при возобновлении терапии мидостаурином (см. раздел 4.5). 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 макрогола глицерилгидроксистеарат, который может вызывать развитие ощущения дискомфорта в желудке и диарею.

Препарат Митикайд в дозе 100 мг содержит около 14 об. % этанола, 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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с мидостаурином и/или его метаболитами возможны вследствие ингибирования или индукции изоферментов CYP.

Влияние других лекарственных средств на препарат Митикайд

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.

Сильные индукторы изофермента CYP3A4

Сильные индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию мидостаурина в сыворотке крови. В исследовании при совместном введении сильного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина (600 мг в день) и однократной дозы мидостаурина отмечалось снижение максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUC_{inf}) мидостаурина на 73 % и на 96 % соответственно. Оба метаболита, CGP62221 и CGP52421, показали аналогичное взаимодействие. Противопоказано одновременное применение мидостаурина с сильными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, энзалутамид, фенитоин, Зверобой продырявленный).

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4

Сильные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут увеличить концентрацию мидостаурина в крови. По данным исследования совместное применение сильного 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 сильным 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 сильными 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 сильных ингибиторов CYP3A4 на экспозицию мидостаурина представляется ограниченной. В связи с чем, следует проявлять осторожность при одновременном применении с мидостаурином лекарственных препаратов, которые являются сильными 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 сильное ингибирование активности изофермента CYP3A4. Если такая терапия невозможна, пациентам рекомендуется внимательно следить за возникновением нежелательных реакций.

Влияние препарата Митикайд на другие лекарственные средства

Субстраты изоферментов CYP

У добровольцев, однократно получавших бупропион (субстрат изофермента CYP2B6) одновременно с мидостаурином, применяемым многократно в дозе 50 мг 2 раза в сутки до достижения равновесного состояния, AUC_{inf} и AUC_{last} бупропиона были соответственно на 48% и 49% ниже, а C_{max} на 55% ниже по сравнению с приемом только бупропиона. Это свидетельствует, что мидостаурин является слабым индуктором изофермента CYP2B6. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами изофермента CYP2B6 (например, бупропион или эфавиренз), в случае их применения одновременно с мидостаурином следует применять с осторожностью, а для поддержания их оптимальной экспозиции может потребоваться коррекция их дозы.

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 сильным 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 Р-гликопротеин (Р-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 Р-gp (например, паклитаксел), BCRP

(например, аторвастатин) или ОАТР1В1 (например, дигоксин), следует применять с мидостаурином с осторожностью. Также может потребоваться коррекция дозы для поддержания оптимального воздействия.

Субстраты транспортных белков

У здоровых испытуемых, однократно получавших розувастатин (субстрат BCRP) одновременно с мидостаурином, применяемым однократно в дозе 100 мг, AUC_{inf} и AUC_{last} розувастатина были соответственно на 37% и 48% выше, а C_{max} примерно в 2 раза выше (2,01 раза), по сравнению с приемом только розувастатина. Из этого факта следует, что мидостаурин оказывает на субстраты BCRP слабое ингибирующее действие. Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами транспортного белка BCRP (например, розувастатин или аторвастатин), в случае их применения одновременно с мидостаурином следует применять с осторожностью, а для поддержания их оптимальной экспозиции может потребоваться коррекция их дозы.

Гормональные контрацептивы

У здоровых женщин клинически значимых фармакокинетических лекарственных взаимодействий между мидостаурином в равновесном состоянии (многократное применение в дозе 50 мг 2 раза в сутки) и пероральными контрацептивами, содержащими этинилэстрадиол и левоноргестрел, не возникало. Поэтому в случае применения мидостаурина одновременно с подобными комбинированными препаратами снижение контрацептивной эффективности последних не ожидается.

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 C_{max} 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.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом рекомендуется пройти тест на беременность за 7 дней до начала лечения препаратом Митикайд.

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.

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.

Беременность

Мидостаурин может нанести вред плоду при введении беременной женщине.

Данные о применении мидостаурина у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных (крысы, кролики) обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3). Препарат Митикайд противопоказан у женщин с детородным потенциалом, не применяющих эффективные методы контрацепции. Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальном риске для плода.

Препарат Митикайд 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 молоко кормящих крыс.

Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом Митикайд и в течение 4 месяцев после окончания терапии.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Митикайд на фертильность человека. Исследования на животных с использованием мидостаурина показали нарушения фертильности (см. раздел 5.3). Обратимость нарушения фертильности неизвестна.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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, петехии, 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.

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 степени тяжести и очень редко приводили к выыванию пациентов из

кинического 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 нежелательными реакциями были тошнота (82%), рвота (68%), диарея (51%), периферические отеки (35%) и усталость (31%). Наиболее частыми нежелательными реакциями 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 повышения уровня глюкозы (93,7%), общего билирубина (40,1%), активности липазы (39,4%), активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) (33,8%) и активности аланинаминотрансферазы (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 нежелательных реакций имело место у 31% пациентов. Наиболее частыми нежелательными реакциями, которые привели к необходимости коррекции режима

дозирования ($\geq 5\%$) были тошнота и рвота. Нежелательные реакции, которые привели к окончательной отмене препарата, отмечались у 9,2% пациентов. Наиболее частыми из них (частота $\geq 1\%$) были фебрильная нейтропения, тошнота, рвота и экссудативный плеврит.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-органного класса нежелательные реакции перечислены в порядке уменьшения их частоты.

В таблице 3 предоставлены категории частоты нежелательных реакций, о которых сообщалось в исследовании III фазы у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ с мутацией FLT3 и в пострегистрационный период

Таблица 3.

Нежелательные реакции	Частота возникновения
Инфекции и инвазии	
Катетер-ассоциированная инфекция	Очень часто
Инфекция верхних дыхательных путей	Часто
Нейтропенический сепсис	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Фебрильная нейтропения	Очень часто
Петехии	Очень часто
Лимфопения	Очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Очень часто
Нарушения метаболизма и питания	
Гиперурикемия	Часто
Психические нарушения	

Бессонница	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Обморок	Часто
Тремор	Часто
<u>Нарушения со стороны органа зрения</u>	
Отек век	Часто
Нарушения со стороны сердца	
Снижение артериального давления	Очень часто
Синусовая тахикардия	Часто
Повышение артериального давления	Часто
Экссудативный перикардит	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кровотечение из носа	Очень часто
Боль в гортани	Очень часто
Интерстициальная болезнь легких ^{1,2}	Очень часто
Пневмонит ¹	Очень часто
Одышка	Очень часто
Экссудативный плеврит	Часто
Ринофарингит	Часто
Острый респираторный дистресс-синдром	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Стоматит	Очень часто
Боль в верхней части живота	Очень часто
Геморрой	Очень часто
Неприятные ощущения в аноректальной области	Часто

Неприятные ощущения в животе	Часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Эксфолиативный дерматит	Очень часто
Повышенное потоотделение	Очень часто
Сухость кожи	Часто
Кератит	Часто
Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)	Неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Боль в спине	Очень часто
Артралгия	Очень часто
Боль в костях	Часто
Боль в конечностях	Часто
Боль в шее	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Пирексия	Очень часто
Катетер-ассоциированный тромбоз	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Гипергликемия	Очень часто
Удлинение интервала QT ¹	Очень часто
Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени	Очень часто
Уменьшение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто
Снижение гемоглобина	Очень часто
Повышение АСТ	Очень часто
Повышение активности АЛТ	Очень часто
Гипокалиемиа	Очень часто

Гипернатриемия	Очень часто
Увеличение массы тела	Часто
Гиперкальциемия	Часто
¹ – Эта нежелательная реакция отмечалась в пострегистрационном периоде. ² – Интерстициальное заболевание легких отмечалось в пострегистрационном периоде применения препарата Митикайд в спонтанных сообщениях и литературных публикациях. В исследовании фазы III не было зарегистрировано ни одного случая интерстициального заболевания легких.	

В таблице 4 представлены категории частоты нежелательных реакций на основе объединенных данных исследований у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточным лейкозом и в пострегистрационный период.

Таблица 4.

Нежелательные реакции	Частота возникновения
Инфекции и инвазии	
Инфекция мочевыводящих путей	Очень часто
Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто
Пневмония	Часто
Сепсис	Часто
Бронхит	Часто
Герпес полости рта	Часто
Цистит	Часто
Синусит	Часто
Рожистое воспаление	Часто
Опоясывающий герпес	Часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы	

Гиперчувствительность	Часто
Анафилактический шок	Нечасто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто
Расстройство внимания	Часто
Тремор	Часто
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Вертиго	Часто
Нарушения со стороны сосудов	
Снижение артериального давления	Часто
Гематома	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Одышка	Очень часто
Кашель	Очень часто
Экссудативный плеврит	Очень часто
Кровотечение из носа	Очень часто
Боль в области ротоглотки	Часто
Интерстициальная болезнь легких ¹	Часто
Пневмонит ¹	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Запор	Очень часто
Диспепсия	Часто
Желудочно-кишечные кровотечения	Часто
Общие нарушения и реакции в месте	

введения	
Периферические отеки	Очень часто
Утомляемость	Очень часто
Пирексия	Очень часто
Астения	Часто
Озноб	Часто
Отечность	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Контузии	Часто
Падения	Часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение уровня глюкозы (не натощак)	Очень часто
Удлинение интервала QT ¹	Очень часто
Уменьшение абсолютного числа нейтрофилов	Очень часто
Уменьшение абсолютного числа лимфоцитов	Очень часто
Повышение активности АСТ	Очень часто
Повышение активности АЛТ	Очень часто
Повышение уровня общего билирубина	Очень часто
Повышение активности амилазы	Очень часто
Повышение активности липазы	Очень часто
Увеличение массы тела	Часто
¹ - Эта нежелательная реакция отмечалась в пострегистрационном периоде.	

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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (499) 578-06-70, +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: +7 (495) 698 15 73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13, 4 этаж,

Тел.: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Интернет-сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Министерство Здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское Унитарное Предприятие "Центр Экспертиз и Испытаний в Здравоохранении"

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

Тел./факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9 Передозировка

Симптомы

Клинический опыт передозировки мидостаурина у человека ограничен.

Прием однократной дозы мидостаурина до 600 мг показал приемлемый уровень переносимости. В числе нежелательных реакций отмечались диарея, боль в животе и рвота.

Лечение

Специфический антидот для мидостаурина не известен. В случае передозировки за пациентом необходимо наблюдение на предмет выявления признаков или симптомов и при необходимости начать общие поддерживающие лечебные мероприятия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX10.

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).

Фармакодинамические эффекты

Мидостаурин является ингибитором с высокой степенью сродства к рецепторной тирозинкиназе FLT3 (K_d 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 CGP52421.

В связи с этим, изменения длины интервала QTcF относительно исходного значения в присутствии различных концентраций мидостаурина и двух его метаболитов были дополнительно изучены в рамках исследования II фазы у 116 пациентов с АСМ, СМ-АГН или ТКЛ. При медиане пиковых концентраций C_{min} , достигаемых в случае применения препарата в дозе 100 мг 2 раза в сутки, ни мидостаурин, ни его метаболиты CGP62221 и CGP52421 не вызывали клинически значимого удлинения интервала QTcF, так как верхние границы расчетного диапазона изменений при указанных концентрациях составляли менее 10 мс (5,8, 2,4 и 4,0 мс соответственно). У 25,4% пациентов с АСМ, СМ-АГН или ТКЛ длина интервала QTcF по данным ЭКГ по крайней мере один раз превысила 450 мс, а у 4,7% пациентов — 480 мс.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты ключевого исследования RATIFY по изучению эффективности комбинации мидостаурина со стандартной индукционной терапией с последующей поддерживающей монотерапией мидостаурином у пациентов с впервые диагностированным ОМЛ моложе 60 лет демонстрируют увеличение общей

выживаемости в группе мидостаурина 74,7 мес. по сравнению с плацебо 25,6 мес., увеличение бессобытийной выживаемости в группе мидостаурина 8,2 мес. по сравнению с плацебо 3,0 мес., увеличение безрецидивной выживаемости в группе мидостаурина 26,7 мес. по сравнению с плацебо 15,5 мес.

Результаты оценки общей выживаемости (ОВ) в исследованиях D2201 и A2213 у пациентов с системным мастоцитозом в большой степени совпадают с историческими контрольными данными. Лечение мидостаурином сопровождалось пониженным риском смерти (медиана ОВ 42,6 месяца с момента постановки диагноза) в сравнении с сопоставимой популяцией пациентов, не получавших мидостаурин (медиана ОВ 24,0 месяца; ОР 0,62 в пользу мидостаурина). Положительный эффект на ОВ наблюдался стабильно во всех основных подгруппах. Эти результаты соответствуют с результатами другого независимого сравнения с историческими контрольными данными, в котором было показано 2-кратное увеличение риска смерти (ОР = 2,2) в исторической контрольной группе в сравнении с группой пациентов с прогрессирующим системным мастоцитозом. Клиническая польза мидостаурина наблюдалась во всех соответствующих подгруппах, проанализированных как в исследовании D2201, так и в исследовании A2213, включая демографические подгруппы и факторы заболевания.

Совокупная популяция безопасности включала 142 пациентов с агрессивным системным мастоцитозом/тучноклеточным лейкозом с ассоциированным клональным гематологическим нарушением, не связанным с ростом тучных клеток или без него. Набор данных по эффективности (первичная популяция эффективности) в исследовании D2201 включал 89 пациентов, у которых имелось как минимум одно связанное с системным мастоцитозом С-изменение при включении в исследование и/или пациентов с зависимой от трансфузий анемией/тромбоцитопенией, вызванной основным заболеванием. В исследовании D2201 наиболее часто отмечавшимися (> 20%) С-изменениями исходно в первичной популяции эффективности были тромбоцитопения (61,8%), гипоальбуминемия (53,9%), анемия (31,5%), повышение общего билирубина (28,1%) и анемия с зависимостью от трансфузий (22,5%). У основного количества пациентов (65,2%) исходно отмечалось более одного измеримого С-изменения, указывая на клинически распространенное заболевание. Общий профиль безопасности мидостаурина был прогнозируемым и включал

преимущественно желудочно-кишечные и гематологические токсические реакции, которые поддавались лечению профилактическими препаратами и прерыванием и отменой терапии.

Дети

В рамках исследования II фазы мидостаурин в комбинации с химиотерапией изучали у педиатрических пациентов с впервые диагностированным ОМЛ, положительным по мутации FLT3. Из трех включенных в исследование пациентов с ОМЛ, положительным по мутации FLT3, у двух пациентов (10 и 14 лет) возникла дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) после второго цикла индукционной терапии мидостаурином (30 мг/м² 2 раза в сутки) в комбинации с химиотерапией (включавшей цитарабин 2 г/м²/сут, дни 1–5; флударабин 30 мг/м²/сут, дни 1–5 и идарубицин 12 мг/м²/сут, дни 2, 4 и 6). У обоих пациентов на восстановление гематологических показателей потребовалось значительное время (тромбоцитопения 4 степени сохранялась в течение 44 дней у первого пациента и в течение 51 дня у второго пациента; нейтропения 4 степени сохранялась в течение 46 дней у второго пациента). В первом цикле индукционной терапии оба пациента получали мидостаурин в комбинации с цитарабином, этопозидом и идарубицином.

5.2 Фармакокинетические свойства

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 натошак. 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

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.

О-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 дозопропорциональности 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

СУРЗА4. 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 ≥ 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 представителей 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 A и B 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.

Дети

Препарат Митикайд не рекомендуется применять у детей и подростков (см. раздел 4.2). Фармакокинетику мидостаурина у пациентов детского и подросткового возраста изучали в рамках исследования I фазы с форсированным увеличением дозы препарата, применявшегося в отдельности; в исследовании участвовали 22 пациента (12 пациентов в возрасте 0-2 года и 10 пациентов в возрасте 10-17 лет) с ОМЛ или ОЛЛ с перестройкой гена MLL, а для изучения ФК мидостаурина использовали модель популяционной ФК. В случае однократного и многократного применения мидостаурина в дозах 30 мг/м² и 60 мг/м² его фармакокинетика изменялась с дозой в меньшей степени, чем следовало ожидать для прямой пропорциональной зависимости. Данные по фармакокинетике у педиатрических пациентов ограничены, поэтому прямое сравнение фармакокинетики мидостаурина у детей и у взрослых не представляется возможным.

5.3. Данные доклинической безопасности

Мидостаурин оценивали в исследованиях фармакологической безопасности, токсичности однократных/многократных доз, генотоксичности, репродуктивной токсичности и отдаленной токсичности.

Фармакологическая безопасность и токсичность однократных/многократных доз

Результаты исследований фармакологической безопасности указывают, что мидостаурин вряд ли будет влиять на жизненно важные функции центральной нервной системы. *In vitro* мидостаурин не подавлял активность каналов hERG до предела растворимости 12 мкМ. Два основных метаболита человека GGP52421 и CGP6221 (также исследованные до предела растворимости) ингибировали ток hERG на 38,5 % при 1,5 мкМ и на 11,3 % при 1,21 мкМ соответственно. Мидостаурин и два метаболита активно связываются с белками, в связи с чем их свободные концентрации при применении в терапевтических дозах намного ниже концентраций, наблюдаемых при

отсутствии/минимальном ингибировании hERG *in vitro*. Риск удлинения интервала QT, связанного с hERG, судя по всему, является низким. В исследованиях повторных доз на собаках у отдельных животных при применении в дозах 10 и 30 мг/кг наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений и удлинение интервала P-Q; морфологических изменений в сердце не наблюдалось.

В исследованиях с многократным введением в качестве основных органов-мишеней были выявлены желудочно-кишечный тракт (рвота у собак и обезьян, диарея и изменение слизистой оболочки), яички (снижение сперматогенеза), костный мозг (гипоклеточность) и лимфоидные органы (деплегия/атрофия). Воздействие на костный мозг и лимфоидные органы сопровождалось гематологическими изменениями, включавшими снижение числа лейкоцитов, лимфоцитов и параметров эритроцитов. В длительных исследованиях продолжительностью не менее 3 месяцев у крыс, собак и обезьян неизменно наблюдалось увеличение уровней ферментов печени (ЩФ и АСТ). Соответствующих патологических изменений в печени не выявлено. У собак наблюдалось подавление сперматогенеза при дозах > 3 мг/кг. Уровень отсутствия нежелательных эффектов после 12 месяцев лечения составил 1 мг/кг для собак и 3 мг/кг для крыс [4].

Исследования на неполовозрелых животных

В исследовании токсичности на неполовозрелых крысах мидостаурин вводили в дозах 2, 5 и 15 мг/кг/сут с 7-го по 70-й день после родов. При применении в дозе 15 мг/кг/сут было отмечено снижение массы тела, кровотечение и смешанно-клеточная инфильтрация легких, а также эритроцитоз/ эритрофагоцитоз в брыжеечных лимфатических узлах. Никакого влияния на физическое развитие, сенсорную, поведенческую или репродуктивную функцию не наблюдалось. Уровень отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов составил 5 мг/кг/сут.

Генотоксичность

В ходе исследований генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, охватывавших соответствующие конечные точки генотоксичности, не было выявлено признаков мутагенной или кластогенной активности. Исследований канцерогенности не проводили.

Репродуктивная токсичность

В исследованиях плодовитости у крыс, получавших мидостаурин, наблюдались такие изменения, как снижение фертильности, дегенерация и атрофия яичек, пониженная подвижность сперматозоидов, олигоспермия и аспермия, повышенная частота резорбции, сниженная частота беременностей, а также сниженное число имплантаций и живых эмбрионов.

В исследованиях эмбриофетального развития у крыс и кроликов наблюдалось увеличение числа поздних резорбций, сниженный вес плодов и сниженная оссификация скелета.

В исследованиях пре- и постнатального развития отмечались случаи дистонии у матери и снижения размера приплода, сниженная масса тела новорожденных особей, увеличенная скорость полного открытия глаз и замедленное развитие слуховых реакций.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

макрогола глицерилгидроксистеарат,
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.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 4 капсулы в блистер из ПА/Ал/ПВХ и алюминиевой фольги. По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку. По 2 или 4 картонные пачки в мультиупаковку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Новартис Оверсиз Инвестментс АГ,

Лихтштрассе 35, 4056 Базель

Switzerland

Novartis Overseas Investments AG

Lichtstrasse 35, 4056 Basel

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70

тел.: +7 495 967 12 70

факс: +7 495 967 12 68

электронная почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

050022, г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: +7 727 258-24-47

электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Беларусь

Представительство АО «Novartis Pharma Services AG» (Швейцарская Конфедерация) в
Республике Беларусь;

220069, г. Минск, пр-т Дзержинского, 5, пом. 3, офис 3–1

тел.: +375 (17) 3600365

электронная почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000432)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ
РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 17.11.2021

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Митикайд доступна на
информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-
коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>