

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
22.12.2021 № 2846
Реєстраційне посвідчення
№ UA/18988/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
30.10.2023 № 1865

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

МИТИКАЙД
(MYTICADE)

Склад:

діюча речовина: мідостаурин (midostaurin);

Кожна капсула містить 25 мг мідостаурину.

допоміжні речовини:

вміст капсули: макроголу гліцерол гідроксистеарат, макрогол 400, етанол безводний, моно-ди-тригліцериди кукурудзяної олії, рацемічна суміш всіх ізомерів альфа-токоферолу;

оболонка капсули: желатин, гліцерин (85%), титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), вода очищена;

друкарська фарба: кармін (E120), гіпромелоза, пропіленгліколь.

Лікарська форма. Капсули м'які.

Основні фізико-хімічні властивості:

Блідо-помаранчеві довгасті капсули з червоним тисненням "PKC NVR". Розміри капсули - приблизно 25,4 x 9,2 мм.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ: L01EX10.


Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Мідостаурин інгібує численні рецептори тирозинкінази, включаючи FLT3 та KIT-кіназу. Мідостаурин інгібує сигналізацію рецепторів FLT3 та індукує припинення клітинного циклу та апоптоз у лейкемічних клітинах, що експресують мутантні рецептори FLT3 ВТД або ДТК або надмірно експресують рецептори FLT3 дикого типу. Дані *in vitro* вказують на те, що мідостаурин інгібує мутантні рецептори KIT D816V при рівнях експозиції, що досягаються у пацієнтів (середня досягнута експозиція вище IC50). Дані *in vitro* вказують на те, що рецептори KIT дикого типу інгібуються значно меншою мірою при цих концентраціях (середня досягнута експозиція нижче IC50). Мідостаурин перешкоджає аномальній сигналізації, опосередкованій KIT D816V, та інгібує проліферацію тучних клітин, виживання та вивільнення гістаміну.

Крім того, мідостаурин інгібує кілька інших рецепторів тирозинкінази, таких як PDGFR (рецептори тромбоцитарного фактора росту) або VEGFR2 (рецептори 2 судинного ендотеліального фактора росту), а також членів сімейства серин/треонінкінази PKC (протеїнкіназа C). Мідостаурин зв'язується з каталітичним доменом цих кіназ і пригнічує



мітогенну сигналізацію відповідних факторів росту в клітинах, що призводить до припинення росту.

Мідостаурин у поєднанні з хіміотерапевтичними засобами (цитарабін, доксорубіцин, ідарубіцин та даунорубіцин) призводив до синергічного пригнічення росту в FLT3-ВТД, що експресує клітинні лінії ГМЛ.

Фармакодинамічні ефекти

Два основних метаболіти були виявлені на мишачих моделях та у людей, а саме CGP62221 та CGP52421. Під час аналізу проліферації з клітинами, що експресують FLT3-ВТД, CGP62221 демонстрував подібну ефективність порівняно з вихідною сполукою, в той час як CGP52421 був приблизно в 10 разів менш потужним.

Електрофізіологія серця

Спеціальне дослідження QT у 192 здорових суб'єктів, які отримували дозу 75 мг двічі на добу, не виявило клінічно значущого подовження інтервалу QT під впливом мідостаурину та CGP62221, але тривалість дослідження була недостатньою, щоб оцінити ефекти подовження QTc під впливом метаболіту тривалої дії CGP52421. Відповідно, зміну QTcF від вихідного рівня при концентрації мідостаурину та обох метаболітів додатково вивчали під час дослідження фази II за участю 116 пацієнтів з АСМ, СМ-АГН або ЛТК. При середній піковій концентрації C_{min}, досягнутій при дозі 100 мг двічі на добу, ні мідостаурин, ні CGP62221, ані CGP52421 не спричиняли клінічно значуще подовження QTcF, оскільки верхні межі прогнозованих змін при цих рівнях концентрації становили менше 10 мсек (5,8, 2,4 та 4,0 мсек, відповідно). У популяції з АСМ, СМ-АГН та ЛТК 25,4% пацієнтів мали принаймні одне вимірювання ЕКГ з QTcF більше 450 мс та 4,7% - більше 480 мс.

Клінічна ефективність

ГМЛ

Ефективність та безпеку мідостаурину у поєднанні зі стандартною хіміотерапією порівняно з плацебо плюс стандартна хіміотерапія та в якості підтримуючої монотерапії вивчали у 717 пацієнтів (віком від 18 до 60 років) під час рандомізованого подвійного сліпого дослідження фази III. Пацієнти з нещодавно діагностованим ГМЛ з мутацією FLT3, визначеним на підставі кількісного визначення в рамках клінічного дослідження, були рандомізовані (1:1) в групу мідостаурину 50 мг двічі на добу (n = 360) або плацебо (n = 357) у комбінації зі стандартною терапією даунорубіцином (60 мг/м² один раз на добу у 1-3 дні)/індукційною терапією цитарабіном (200 мг/м² один раз на добу у 1-7 дні) та консолідаційною терапією високими дозами цитарабіну (3 г/м² кожні 12 годин у 1, 3, 5 дні), після чого проводилось безперервне лікування мідостаурином або плацебо відповідно до початкового розподілу протягом 12 додаткових циклів (28 днів/цикл). Хоча у дослідження включали пацієнтів з різними цитогенетичними порушеннями, пов'язаними з ГМЛ, пацієнтів з гострим промієлоцитарним лейкозом (М3) або ГМЛ, пов'язаним з терапією, виключали. Пацієнтів стратифікували за статусом мутації FLT3: ДТК, ВТД з алейним співвідношенням <0,7 та ВТД з алейним співвідношенням ≥0,7.

Дві групи лікування були загалом збалансовані за вихідними демографічними характеристиками захворювання. Середній вік пацієнтів становив 47 років (діапазон: від 18 до 60 років); у більшості пацієнтів функціональний показник ECOG становив 0 або 1 (88,3%), та у більшості пацієнтів був діагностований de novo ГМЛ (95%). З числа пацієнтів з зареєстрованою расовою приналежністю 88,1% належали до європеоїдної раси. У більшості пацієнтів (77,4%) були мутації FLT3-ВТД, більшість з них (47,6%) з низьким алейним співвідношенням (<0,7), та 22,6% пацієнтів мали мутації FLT3-ДТК. 48% були чоловіками у групі мідостаурину та 41% - у групі плацебо.

У пацієнтів, яким було призначено трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТСК), досліджуване лікування припинили до початку режиму кондиціонування ТСК. Загальний показник ТСК становив 59,4% (214/360) пацієнтів у групі, яка отримувала мідостаурин та стандартну хіміотерапію, проти 55,2% (197/357) у групі плацебо плюс стандартна хіміотерапія. Всім пацієнтам був забезпечений моніторинг на предмет виживання.



Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна виживаність (ЗВ), що оцінювалась від дати рандомізації до смерті з будь-якої причини. Первинний аналіз був проведений після мінімального періоду спостереження тривалістю приблизно 3,5 роки після рандомізації останнього пацієнта. Дослідження продемонструвало статистично значуще покращення ЗВ із зниженням ризику смерті на 23% при застосуванні мідостаурину плюс стандартна хіміотерапія порівняно з плацебо плюс стандартна хіміотерапія (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Огляд ЗВ, ВБП, ПР, ВБОЗ та СЧР за статтю при ГМЛ

Кінцева точка	Всього, 95% ДІ	Чоловіки, 95% ДІ	Жінки, 95% ДІ
ЗВ (ВР)	0.774 (0.629, 0.953)	0.533 (0.392, 0.725)	1.007 (0.757, 1.338)
ВБП (індукція ПР) (ВР)	0.728 (0.613, 0.866)	0.660 (0.506, 0.861)	0.825 (0.656, 1.037)
Індукція ПР (ВШ)	0.743* (0.550, 1.005)	0.675* (0.425, 1.072)	0.824* (0.552, 1.230)
ВБОЗ (індукція ПР) (ВР)	0.663 (0.516, 0.853)	0.594 (0.408, 0.865)	0.778 (0.554, 1.093)
СЧР (індукція ПР) (ВР)	0.676 (0.515, 0.888)	0.662 (0.436, 1.006)	0.742 (0.516, 1.069)

*Відношення шансів розраховувалось як (Відсутність повної ремісії при лікуванні/Повна ремісія при лікуванні)/(Відсутність повної ремісії при плацебо/Повна ремісія при плацебо)
ВР= відношення ризиків; ВШ=відношення шансів

Ключовою вторинною кінцевою точкою було виживання без події (ВБП), де подія визначається як неможливість отримати повну ремісію (ПР) протягом 60 днів від початку терапії згідно з протоколом, або рецидив, або смерть з будь-якої причини. Показник ВБП був статистично значущо покращений при застосуванні мідостаурину плюс стандартна хіміотерапія порівняно з плацебо плюс стандартна хіміотерапія (ВР: 0,78 [95% ДІ, 0,66-0,93] $p = 0,0024$), медіанна ВБП 8,2 місяця та 3,0 місяця відповідно (див. таблицю 2).

Таблиця 2

Ефективність мідостаурину при ГМЛ

Параметр ефективності	Мідостаурин n=360	Плацебо n=357	ВР* (95% ДІ)	P- значення [‡]
Загальна виживаність (ЗВ) ¹				
Медіанна ЗВ у місяцях (95% ДІ)	74.7 (31.5, Н/О)	25.6 (18.6, 42.9)	0.77 (0.63, 0.95)	0.0078
Оцінка Каплана-Мейера через 5 років (95% ДІ)	0.51 (0.45, 0.56)	0.43 (0.38, 0.49)		
Виживання без події (ВБП) ²				
Медіанна ВБП у місяцях, з урахуванням ПР протягом 60 днів після початку лікування (95% ДІ)	8.2 (5.4, 10.7)	3.0 (1.9, 5.9)	0.78 (0.66, 0.93)	0.0024
Медіанна ВБП у місяцях, з урахуванням ПР у будь-який час під час індукції (95% ДІ)	10.2 (8.1, 13.9)	5.6 (2.9, 6.7)	0.73 (0.61, 0.87)	0.0001
Виживання без ознак захворювання (ВБОЗ)				
Медіанна ВБОЗ у місяцях (95% ДІ)	26.7 (19.4, Н/О)	15.5 (11.3, 23.5)	0.71 (0.55, 0.92)	0.0051
Повна ремісія (ПР)				
протягом 60 днів після початку лікування (%)	212 (58.9)	191 (53.5)	Н/О	0.073§
у будь-який час під час індукції (%)	234 (65.0)	207 (58.0)	Н/О	0.027§
Сукупна частота рецидивів (СЧР)				
Медіана (95% ДІ)	Н/О (25.7, Н/О)	17.6 (12.7, 46.3)	0.68 (0.52, 0.89)	0.0023

¹ первинна кінцева точка; ² ключова вторинна кінцева точка; Н/О: не оцінювалось

* Відношення ризиків (ВР) оцінювали з використанням моделі регресії Кокса, стратифікованої відповідно до фактора мутації FLT3 при рандомізації.

* 1-стороннє Р-значення, розраховане за допомогою логарифмічного рангового критерію, стратифікованого відповідно до фактора мутації FLT3 при рандомізації.

§ Не значущий показник

Існувала тенденція на користь мідостаурину з точки зору частоти ПР до 60 дня у групі мідостаурину (58,9% проти 53,5%; $p = 0,073$), яка зберігалась при розгляді всіх ПР під час індукції (65,0% проти 58,0%; $p = 0,027$). Крім того, у пацієнтів, які досягли повної ремісії під час індукції, сукупна частота рецидивів через 12 місяців становила 26% у групі мідостаурину проти 41% у групі плацебо.

Аналізи чутливості для ЗВ та ВБП при цензуруванні на момент ТСК також підтверджували клінічну користь при застосуванні мідостаурину та стандартної хіміотерапії порівняно з плацебо.

В аналізі підгруп очевидної користі з точки зору ЗВ у жінок не спостерігалось, однак користь від лікування спостерігалася у жінок за всіма вторинними кінцевими точками ефективності (див. таблицю 1).

Ефективність та безпеку у пацієнтів віком $> 60 - 70$ років оцінювали під час ініційованого дослідником непорівняльного дослідження фази II мідостаурину у поєднанні з інтенсивною індукцією та консолідацією, включаючи аlogenну ТСК та підтримуючу монотерапію у пацієнтів з ГМЛ із мутацією FLT3-ITD. За даними фінального аналізу показник ВБП через 2 роки (первинна кінцева точка) становив 34% (95% ДІ: 27,44), а медіанна ЗВ - 22,7 місяця у пацієнтів старше 60 років (128 із 440 пацієнтів).

АСМ, СМ-АГН та ЛТК

Ефективність мідостаурину у пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК, які надалі спільно називаються прогресуючим системним мастоцитозом (СМ), оцінювали під час двох відкритих непорівняльних багатоцентрових досліджень (всього 142 пацієнти).

Опорне дослідження являло собою багатоцентрове непорівняльне дослідження фази II у 116 пацієнтів з прогресуючим СМ (дослідження СРКС412D2201). Мідостаурин застосовувала перорально у дозі 100 мг двічі на добу до прогресування захворювання або непереносимої токсичності. З 116 зареєстрованих пацієнтів 89 вважались придатними для оцінки відповіді та склали первинну популяцію для оцінки ефективності. З них 73 пацієнти мали АСМ (57 з АНН) і 16 пацієнтів - ЛТК (6 з АНН). Медіанний вік у первинній популяції для оцінки ефективності становив 64 роки, приблизно половина пацієнтів була віком ≥ 65 років. Приблизно 1/3 (36%) отримували попередню протипухлинну терапію у зв'язку з АСМ, СМ-АГН або ЛТК. На вихідному рівні в первинній популяції для оцінки ефективності 65% пацієнтів мали > 1 вимірюваний С-критерій (тромбоцитопенія, гіпоальбумінемія, анемія, високий загальний рівень білірубіну, анемія, пов'язана з трансфузією, втрата ваги, нейтропенія, високий рівень АЛТ або високий рівень АСТ). Мутація KIT D816V була виявлена у 82% пацієнтів.

Первинною кінцевою точкою була частота загальної відповіді (ЧЗВ). Частоту відповіді оцінювали на основі модифікованих критеріїв Валента і Чезона. Відповіді визначались керівним комітетом дослідження. Вторинні кінцеві точки включали тривалість відповіді, час до досягнення відповіді та загальну виживаність. Відповіді на мідостаурин показані в Таблиці 3. Активність спостерігали незалежно від кількості попередніх терапій та наявності або відсутності АНН. Підтвержені відповіді спостерігались як у пацієнтів з позитивними мутаціями KIT D816V (ЧЗВ = 63%), так і у пацієнтів з KIT D816V дикого типу або невідомим статусом (ЧЗВ = 43,8%). Однак медіанна виживаність серед пацієнтів з мутаціями KIT D816V була довшою, а саме 33,9 місяців (95% ДІ: 20,7, 42), ніж у пацієнтів з KIT D816V дикого типу або невідомим статусом, а саме 10 місяців (95% ДІ: 6,9, 17,4). У 46% пацієнтів зниження інфільтрації кісткового мозку перевищило 50%, а у 58% зниження рівня триптази в сироватці крові перевищило 50%. Об'єм селезінки зменшився на $\geq 10\%$ у 68,9% пацієнтів з принаймні 1 оцінкою після вихідного рівня (у 26,7% пацієнтів зменшення становило $\geq 35\%$, що корелює із зменшенням на 50% при пальпації).



Медіанний час до досягнення відповіді становив 0,3 місяці (діапазон: 0,1-3,7 місяця). Медіанна тривалість спостереження становила 43 місяці.

Таблиця 3

Ефективність мідостаурину при АСМ, СМ-АГН та ЛТК: первинна популяція для оцінки ефективності

	Всі N=89	АСМ N=16	СМ-АГН N=57	ЛТК N=16
Первинна кінцева точка				
Загальна відповідь, n (%) (95% ДІ)	53 (59.6) (48.6, 69.8)	12 (75.0) (47.6, 92.7)	33 (57.9) (44.1, 70.9)	8 (50.0) (24.7, 75.3)
Істотна відповідь, n (%)	40 (44.9)	10 (62.5)	23 (40.4)	7 (43.8)
Часткова відповідь, n (%)	13 (14.6)	2 (12.5)	10 (17.5)	1 (6.3)
Стабільне захворювання, n (%)	11 (12.4)	1 (6.3)	7 (12.3)	3 (18.8)
Прогресуюче захворювання, n (%)	10 (11.2)	1 (6.3)	6 (10.5)	3 (18.8)
Вторинні кінцеві точки				
Медіанна тривалість відповіді, місяці (95% ДІ)	18.6 (9.9, 34.7)	36.8 (5.5, Н/О)	10.7 (7.4, 22.8)	Н/Д (3.6, Н/О)
Медіанна загальна виживаність, місяці (95% ДІ)	26.8 (17.6, 34.7)	51.1 (28.7, Н/О)	20.7 (16.3, 33.9)	9.4 (7.5, Н/О)
Оцінка Каплана-Мейера через 5 років (95% ДІ)	26.1 (14.6, 39.2)	34.8 (1.7, 76.2)	19.9 (8.6, 34.5)	33.7 (12.3, 56.8)
Н/О: Не оцінювалось, Н/Д: Не досягнуто Пацієнти, які отримували недосліджувану антинеопластичну терапію, вважалися такими, що мали прогресування на момент нової терапії.				

Хоча дослідження було розроблено для оцінки за модифікованими критеріями Валента і Чезона, в якості апостеріорного дослідницького аналізу ефективність також оцінювали відповідно до узгоджених критеріїв Міжнародної робочої групи (2013) - Дослідження та лікування мієлопроліферативних новоутворень - Європейська мережа компетентності з проблем мастоцитозу (IWG-MRT-ECNM). Відповідь на мідостаурин визначали за допомогою обчислювального алгоритму, застосованого без контрольної оцінки. Із 116 пацієнтів 113 мали С-критерій, визначений за критеріями відповіді IWG (виключаючи асцит як С-критерій). Усі відповіді були розглянуті та потребували підтвердження протягом 12 тижнів (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Ефективність мідостаурину при АСМ, СМ-АГН та ЛТК відповідно до узгоджених критеріїв IWG-MRT-ECNM з використанням алгоритмічного підходу

	Всі оцінені пацієнти N=113	АСМ N=15	СМ-АГН N=72	ЛТК N=21	Невідомий підтип N=5
Частота загальної відповіді, n (%)	32 (28.3) (20.2, 37.6)	9 (60.0) (32.3, 83.7)	15 (20.8) (12.2, 32.0)	7 (33.3) (14.6, 57.0)	1 (20.0) (0.5, 71.6)
Найкраща загальна відповідь, n (%)					
Повна ремісія	1 (0.9)	0	0	1 (4.8)	0
Часткова ремісія	17 (15.0)	5 (33.3)	8 (11.1)	3 (14.3)	1 (20.0)
Клінічне покращення	14 (12.4)	4 (26.7)	7 (9.7)	3 (14.3)	0
Тривалість відповіді *					
n/N (%)	11/32 (34.4)	4/9 (44.4)	4/15 (26.7)	3/7 (42.9)	0/1 (0.0)
Медіана (95% ДІ)	Н/О (27.0, Н/О)	36.8 (10.3, 36.8)	Н/О (17.3, Н/О)	Н/О (4.1, Н/О)	Н/О

Загальна виживаність					
n/N (%)	65/113 (57.5)	4/15 (26.7)	49/72 (68.1)	12/21 (57.1)	0/5 (0.0)
Медіана (95% ДІ)	29.9 (20.3, 42.0)	51.1 (34.7, Н/О)	22.1 (16.8, 32.2)	22.6 (8.3, Н/О)	Н/О
* Період підтвердження відповідей: 12 тижнів Асцит не включався як С-критерій при аналізі. Пацієнти, які отримували недосліджувану антинеопластичну терапію, вважалися такими, що мали прогресування на момент нової терапії.					

Підтримуюче дослідження являло собою непорівняльне багатоцентрове відкрите дослідження фази II за участю 26 пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК (СРКС412А2213). Мідостаурин застосовували перорально по 100 мг двічі на добу циклами по 28 днів. Відсутність істотної відповіді (ІВ) або часткової відповіді (ЧВ) до кінця другого циклу обумовлювала припинення лікування. 20 (76,9%) пацієнтів мали АСМ (17 [85%] з АНН) і 6 пацієнтів (23,1%) мали ЛТК (2 [33,3%] з АНН). Середній вік становив 64,5 років, причому половина пацієнтів була віком ≥ 65 років). На вихідному рівні 88,5% пацієнтів мали > 1 С-критерій та 69,2% отримували принаймні один вид попередньої антинеопластичної терапії. Первинною кінцевою точкою була ЧЗВ, оцінена за критеріями Валента протягом перших двох циклів лікування. 19 пацієнтів (73,1%; 95% ДІ = [52,2, 88,4]) досягли відповіді протягом перших двох циклів лікування (13 ІВ; 6 ЧВ). Медіанна тривалість спостереження становила 73 місяці, а медіанна тривалість відповідей не була досягнута. Медіанна загальна виживаність становила 40,0 місяців (за пацієнтами спостерігали на предмет виживання лише протягом одного року після припинення лікування).

Діти

Під час дослідження фази II застосування мідостаурину вивчали в поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів педіатричної групи з уперше діагностованим ГМЛ з мутаціями FLT3. З трьох пацієнтів з ГМЛ з мутаціями FLT3, включених у дослідження, у двох пацієнтів (у віці 10 та 14 років) після другого індукційного циклу із застосуванням мідостаурину (30 мг/м² двічі на добу) у поєднанні з хіміотерапією (цитарабін в дозі 2 г/м²/д, дні 1-5; флударабін в дозі 30 мг/м²/д, дні 1-5 та ідарубіцин в дозі 12 мг/м²/д, дні 2, 4 та 6) виявлено дозолімітуючі токсичні ефекти. Обидва пацієнти продемонстрували суттєво уповільнене відновлення при захворюваннях системи кровообігу (тобто тривала тромбоцитопенія 4 ступеня, яка тривала 44 дні у першого пацієнта та 51 день у другого пацієнта, а також нейтропенія 4 ступеня, що тривала 46 днів у другого пацієнта). У першому індукційному циклі обидва пацієнти отримували мідостаурин у комбінації з цитарабіном, етопозидом та ідарубіцином.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилось від зобов'язання щодо надання результатів досліджень мідостаурину в усіх підгрупах дітей при лікуванні злоякісного мастоцитозу та лейкозу тучних клітин (інформацію про застосування у дітей див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Європейське агентство з лікарських засобів відстрочило зобов'язання щодо надання результатів досліджень мідостаурину в одній чи кількох підгрупах дітей при лікуванні гострого мієлоїдного лейкозу (інформацію про застосування у дітей див. у розділі «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика.

Мідостаурин - це сполука, що характеризується хорошою абсорбцією та поганою розчинністю. Два з його метаболітів продемонстрували фармакологічну активність (СРР52421 та СРР62221). Після прийому багаторазових доз фармакокінетика мідостаурину та СРР62221 залежала від часу, з початковим збільшенням, яке спостерігалось протягом першого тижня, та подальшим зниженням концентрацій до досягнення рівноважного стану на 28-й день. Вбачається, що концентрації СРР52421 не знижуються настільки суттєво, як концентрації мідостаурину та СРР62221.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність мідостаурину після перорального прийому невідома.

У людей поглинання мідостаурину було швидким після перорального прийому; T_{max} загальної радіоактивності спостерігався через 1-3 години після введення дози. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що поглинання у пацієнтів було менше ніж пропорційним дозі при дозах >50 мг двічі на добу.

У здорових суб'єктів після введення одноразової дози 50 мг мідостаурину з їжею AUC мідостаурину збільшувалась до 20800 нг*год/мл, а C_{max} знижувалась до 963 нг/мл (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Подібним чином AUC CGP52421 та CGP62221 збільшувалась до 19000 та 29200 нг*год/мл, а C_{max} знижувалась до 172 та 455 нг/мл відповідно. Час до досягнення пікової концентрації також продовжувався у присутності їжі з високим вмістом жирів. T_{max} продовжувався для всіх сполук, медіанний T_{max} мідостаурину становив 3 год, а T_{max} CGP52421 та CGP62221 продовжувався на 6 та 7 годин відповідно.

У клінічних дослідженнях ефективність та безпеку мідостаурину вивчали після прийому легкої їжі. Після перорального прийому одноразової дози 100 мг мідостаурину після прийому їжі у пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК AUC_{inf}, C_{max} та T_{max} мідостаурину становили 49600 нг*год/мл, 2940 нг/мл та 3 год відповідно. AUC_{0-12h} та C_{max} CGP52421 становили 2770 нг*год/мл та 299 нг/мл відповідно. AUC_{0-12h} та C_{max} CGP62221 становили 8700 нг*год/мл та 931 нг/мл відповідно. Після багаторазового перорального прийому доз 100 мг мідостаурину двічі на добу $C_{min,ss}$ мідостаурину в плазмі у пацієнтів з ГМЛ та АСМ, СМ-АГН, ЛТК становили 919 та 1060 нг/мл відповідно. $C_{min,ss}$ CGP62221 у популяції з ГМЛ та АСМ, СМ-АГН, ЛТК становили 1610 нг/мл та 2020 нг/мл відповідно. $C_{min,ss}$ CGP52421 у популяції з ГМЛ та АСМ, СМ-АГН, ЛТК становили 8630 нг/мл та 2860 нг/мл відповідно.

Розподіл

Мідостаурин має середній геометричний розподіл у тканинах 95,2 л (V_z/F). Мідостаурин та його метаболіти розподіляються головним чином у плазмі, а не в еритроцитах. Дані *in vitro* показують, що мідостаурин більше ніж на 98% зв'язується з білками плазми, такими як альбумін, $\alpha 1$ -кислотний глікопротеїн (AGP) та ліпопротеїн.

Біотрансформація

Мідостаурин метаболізується CYP3A4 переважно за допомогою окисних шляхів. Основні компоненти плазми містили мідостаурин та два основні активні метаболіти, CGP62221 (через O-деметилування) та CGP52421 (через гідроксилування), що становили $27,7 \pm 2,7\%$ та $38,0 \pm 6,6\%$ від загальної експозиції в плазмі через 96 годин після прийому разової дози мідостаурину 50 мг відповідно.

Виведення

Медіанні періоди напіввиведення мідостаурину, CGP62221 та CGP52421 у плазмі становлять приблизно 20,9, 32,3 та 471 год. Середній видимий кліренс з плазми (CL/F) становив 2,4-3,1 л/год. у здорових суб'єктів. У пацієнтів з ГМЛ та АСМ, СМ-АГН та ЛТК популяційні фармакокінетичні оцінки кліренсу мідостаурину у рівноважному стані становили 5,9 л/год та 4,4 л/год відповідно. Результати дослідження балансу мас у людей показали, що екскреція з калом є основним шляхом виведення (78% дози), і переважно у вигляді метаболітів (73% дози), тоді як незмінений мідостаурин становить 3% дози. Лише 4% дози виводиться з сечею.

Лінійність/нелінійність

Загалом мідостаурин та його метаболіти не демонстрували значного відхилення від дозопропорційності після одноразового прийому в діапазоні від 25 до 100 мг. Однак менше ніж пропорційне дозі збільшення експозиції спостерігалось після прийому багаторазових доз у діапазоні від 50 до 225 мг на добу.

Після перорального прийому багаторазових доз мідостаурин демонстрував залежну від часу фармакокінетику з початковим збільшенням концентрації в плазмі протягом першого тижня (пікова C_{min}), що супроводжувався зниженням часу до досягнення рівноважного стану приблизно через 28 днів (зменшення в 2,5 рази). Хоча точний механізм зниження концентрації мідостаурину не встановлений, це, ймовірно, зумовлено властивостями самоіндукції мідостаурину та його двох активних метаболітів CGP52421 та CGP62221 на CYP3A4. Фармакокінетика метаболіту CGP62221 демонструє подібну тенденцію. Однак



концентрації CGP52421 зростали до 2,5 разів при АСМ, СМ-АГН та ЛТК та до 9 разів при ГМЛ порівняно з мідостаурином після лікування протягом 1 місяця.

Оцінка потенціалу міжлікарської взаємодії *in vitro*

Згідно з даними *in vitro*, мідостаурин та його активні метаболіти, CGP52421 і CGP62221, вважаються інгібіторами CYP1A2 і CYP2E1 та індукторами CYP2B6 (індукція, опосередкована CAR) і CYP1A2 (індукція, опосередкована AhR).

Експерименти *in vitro* показали, що мідостаурин, CGP52421 та CGP62221 можуть потенційно інгібувати BCRP та BSEP. Моделювання з використанням заснованих на фізіології фармакокінетичних моделей (PBPK) показало, що мідостаурин у дозі 50 мг або 100 мг двічі на добу в рівноважному стані навряд чи спричинить клінічно значуще інгібування OATP1B.

Особливі категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку

На основі популяційних фармакокінетичних аналізів не було виявлено значного впливу віку на фармакокінетику мідостаурину та його двох активних метаболітів у пацієнтів віком від 65 до 85 років. У дорослих пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК або ГМЛ коригування дози мідостаурину залежно від віку не потрібне.

Діти

Мідостаурин не рекомендується застосовувати дітям та підліткам (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Фармакокінетика мідостаурину у дітей вивчалась під час дослідження монотерапії ескалації дози фази I за участю 22 пацієнтів (12 віком 0-2 років та 10 віком 10-17 років) з ГЛЛ, перетвореним на ГМЛ або МЛЛ, з використанням популяційного фармакокінетичного підходу. Фармакокінетика мідостаурину була менше ніж пропорційною дозі при дозах 30 мг/м² та 60 мг/м² після одноразового та багаторазового прийому. З огляду на обмежені фармакокінетичні дані у дітей порівняння з фармакокінетикою мідостаурину у дорослих неможливе.

Стать

На підставі аналізів популяційної фармакокінетичної моделі впливу статі на кліренс мідостаурину та його активних метаболітів не було отримано статистично значущих результатів; передбачувані зміни експозиції (<20%) не вважалися клінічно значущими. Коригування дози мідостаурину залежно від статі не потрібне.

Раса/етнічна приналежність

Відмінностей у фармакокінетичному профілі між представниками європеїдної та негроїдної раси немає. На основі дослідження фази I у здорових суб'єктів з Японії фармакокінетичні профілі мідостаурину та його метаболітів (CGP62221 та CGP52421) подібні до тих, що спостерігалися в інших фармакокінетичних дослідженнях у представників європеїдної та негроїдної раси. Коригування дози мідостаурину залежно від етнічної приналежності не потрібне.

Печінкова недостатність

Під час спеціального дослідження застосування при печінковій недостатності оцінювали системну експозицію мідостаурину після перорального прийому 50 мг двічі на добу протягом 6 днів та одноразової дози 50 мг на 7 день у пацієнтів з існуючою легкою або помірною печінковою недостатністю (клас А або В за класифікацією Чайлд-П'ю відповідно), а також після прийому одноразової дози 50 мг у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю (клас С за класифікацією Чайлд-П'ю) у порівнянні з контрольними суб'єктами з нормальною функцією печінки. Максимальна концентрація мідостаурину досягалась протягом 2-3 годин після введення одноразових або повторних доз у всіх групах. На 1 день AUC₀₋₁₂ та C_{max} у здорових суб'єктів становили 8130 нг*год/мл та 1206 нг/мл відповідно. AUC₀₋₁₂ у пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю знижувалась на 39% та 36% відповідно. На 7 день AUC_{Strough} (експозиція під кривою Strough з 1 по 7 день) становила 5410 нг*год/мл у здорових суб'єктів та зменшувалась на 35% та 20% у осіб із легкою або помірною печінковою недостатністю відповідно. AUC_{tau} зменшувалась на 28% та 20% на 7 день відповідно.

У пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю спостерігались нижчі геометричні середні C_{max} і AUC_{inf} мідостаурину порівняно з контрольною групою (C_{max}: 1360 нг/мл, AUC_{inf}:



30100 нг.год/мл). Смах і AUCinf мідостаурину знижувалися в середньому на 78% і 59% відповідно у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Насамкінець, довгострокові дані пацієнтів аналізували з використанням популяційного фармакокінетичного підходу. Жодного впливу порушення функції печінки у пацієнтів з легкою або помірною печінковою недостатністю у популяціях АСМ, СМ-АГН, ЛТК та ГМЛ виявлено не було.

Загалом, збільшення експозиції (AUC) мідостаурину та його метаболітів (CGP62221 і CGP5242) в плазмі крові у пацієнтів з легкою, помірною або тяжкою печінковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки не було. Експозиція мідостаурину та його активного метаболіту CGP62221 є значно нижчою у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю, ніж у пацієнтів із нормальною функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Однак даних щодо ефективності у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю недостатньо, щоб припустити необхідність коригування дози.

Ниркова недостатність

Виведення нирками становить незначний шлях елімінації мідостаурину. Спеціальне дослідження застосування мідостаурину при нирковій недостатності не проводилось. Популяційний фармакокінетичний аналіз проводили, використовуючи дані клінічних досліджень у пацієнтів з ГМЛ (n = 180) та АСМ, СМ-АГН та ЛТК (n = 141). Із 321 включеного пацієнта у 177 вже була існуюча легка (n = 113), помірна (n = 60) або тяжка (n = 4) ниркова недостатність ($15 \text{ мл/хв} \leq \text{кліренс креатиніну [CrCL]} < 90 \text{ мл/хв}$). У 144 пацієнтів була нормальна функція нирок ($\text{CrCL} > 90 \text{ мл/хв}$) на вихідному рівні. На підставі аналізів популяційної фармакокінетики, порушення функції нирок суттєво не впливало на кліренс мідостаурину, тому коригування дози для пацієнтів з легкою та помірною нирковою недостатністю не потрібне.

Клінічні характеристики.

Показання.

Митикайд показаний до застосування:

- у комбінації зі стандартною індукційною терапією даунорубіцином та цитарабіном і консолідаційною хімотерапією цитарабіном у високих дозах, а також у пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь, з подальшою підтримуючою терапією мідостаурином, у дорослих пацієнтів з нещодавно діагностованим гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) із мутацією FLT3 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з агресивним системним мастоцитозом (АСМ), системним мастоцитозом з асоційованим гематологічним новоутворенням (СМ-АГН) або лейкозом тучних клітин (ЛТК).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих у розділі «Допоміжні речовини».

Супутне застосування потужних індукторів CYP3A4, таких як рифампіцин, звіробій (*Hypericum perforatum*), карбамазепін, ензалутамід, фенітоїн див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Мідостаурин значною мірою піддається метаболізму в печінці, головним чином завдяки ферментам CYP3A4, які або індукуються, або інгібуються низкою супутніх лікарських засобів.

Вплив інших лікарських засобів на лікарський засіб Митикайд

Лікарські засоби або речовини, які, як відомо, впливають на активність CYP3A4, можуть впливати на концентрації мідостаурину в плазмі і, таким чином, на безпеку та/або ефективність лікарського засобу Митикайд.



Потужні індуктори CYP3A4

Одночасне застосування мідостаурину з потужними індукторами CYP3A4 (наприклад, карбамазепіном, рифампіцином, ензалутамідом, фенітоїном, звіробоем [*Hypericum perforatum*]) протипоказане (див. розділ «Протипоказання»). Потужні індуктори CYP3A4 зменшують вплив мідостаурину та його активних метаболітів (CGP52421 та CGP62221). У дослідженні на здорових суб'єктах одночасне введення потужного індуктора CYP3A4 рифампіцину (600 мг на добу) до рівноважного стану з одноразовою дозою мідостаурину 50 мг знижувало *C_{max}* мідостаурину в середньому на 73% та *AUC_{inf}* у середньому на 96%. Показники для CGP62221 були подібними. Середній *AUC_{last}* CGP52421 зменшився на 60%.

Потужні інгібітори CYP3A4

Потужні інгібітори CYP3A4 можуть підвищувати концентрацію мідостаурину в крові. У дослідженні за участю 36 здорових суб'єктів одночасне застосування потужного інгібітора CYP3A4 кетоконазолу до рівноважного стану з одноразовою дозою мідостаурину 50 мг призвело до значного збільшення експозиції мідостаурину (1,8-кратне збільшення *C_{max}* та 10-кратне збільшення *AUC_{inf}*) та 3,5-кратне збільшення *AUC_{inf}* CGP62221, тоді як *C_{max}* активних метаболітів (CGP62221 та CGP52421) зменшилась вдвічі (див. розділ «Фармакокінетика»). У рівноважному стані мідостаурину (50 мг двічі на добу протягом 21 дня) з потужним інгібітором CYP3A4 ітраконазолом у рівноважному стані у підгрупі пацієнтів (N = 7) експозиція мідостаурину в рівноважному стані (*C_{min}*) збільшувалась у 2,09 рази. *C_{min}* CGP52421 збільшився в 1,3 рази, тоді як істотний вплив на експозицію CGP62221 не відзначався (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив лікарського засобу Митикайд на інші лікарські засоби

Субстрати ферментів CYP

У здорових добровольців при одночасному введенні одноразової дози бупропіону (субстрату CYP2B6) із кількома дозами мідостаурину (50 мг двічі на добу) в рівноважному стані *AUC_{inf}* та *AUC_{last}* бупропіону зменшувались на 48% та 49% відповідно, а *C_{max}* на 55% порівняно з застосуванням тільки бупропіону. Це свідчить про те, що мідостаурин є легким індуктором CYP2B6. Лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном, які є субстратами CYP2B6 (наприклад, бупропіон або ефавіренц), слід з обережністю застосовувати одночасно з мідостаурином. Може бути потрібне коригування дози для підтримки оптимальної експозиції.

Згідно з даними *in vitro*, мідостаурин та його активні метаболіти, CGP52421 і CGP62221, є інгібіторами CYP1A2 і CYP2E1 та індукторами CYP1A2. Відповідно, лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном, які є субстратами CYP1A2 (наприклад, тизанідин) і CYP2E1 (наприклад, хлорзоксазон), слід з обережністю застосовувати одночасно з мідостаурином. Може бути потрібне коригування дози для підтримки оптимальної експозиції.

Субстрати транспортерів

У здорових добровольців при одночасному введенні одноразової дози розувастатину (субстрату BCRP) з одноразовою дозою мідостаурину (100 мг) *AUC_{inf}* і *AUC_{last}* розувастатину підвищувались на 37% і 48% відповідно; *C_{max}* збільшувалась приблизно вдвічі (у 2,01 рази) порівняно з застосуванням лише розувастатину. Це вказує на те, що мідостаурин здійснює легкий інгібуючий ефект на субстрати BCRP. Лікарські засоби з вузьким терапевтичним діапазоном, які є субстратами транспортера BCRP (наприклад, розувастатин або аторвастатин), слід з обережністю застосовувати одночасно з мідостаурином. Може бути потрібне коригування дози для підтримки оптимальної експозиції.

Гормональні контрацептиви

У здорових жінок не спостерігалось клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії між кількома дозами мідостаурину (50 мг двічі на добу) в рівноважному стані та пероральними контрацептивами, що містять етинілестрадіол і левоноргестрел. Тому несприятливий вплив

одночасного застосування мідостаурину на контрацептивну надійність цієї комбінації не очікується.

Взаємодія з їжею

У здорових суб'єктів поглинання мідостаурину (AUC) збільшувалось у середньому на 22% при одночасному застосуванні мідостаурину при звичайному прийомі їжі та в середньому на 59% при одночасному прийомі з їжею з високим вмістом жирів. Пікова концентрація мідостаурину (C_{max}) зменшувалась на 20% при звичайному прийомі їжі та на 27% при прийомі їжі з високим вмістом жирів порівняно з прийомом натще (див. розділ «Фармакокінетика»).

Мідостаурин рекомендується приймати під час їжі.

Особливості застосування.

Нейтропенія та інфекції

Нейтропенія спостерігалася у пацієнтів, які отримували монотерапію мідостаурином та у поєднанні з хіміотерапією (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжка нейтропенія (АКН <0,5 x 10⁹/л), як правило, минала при припиненні застосування мідостаурину та відміні у дослідженнях АСМ, СМ-АГН та ЛТК. Необхідно регулярно контролювати кількість білих кров'яних тілець (лейкоцитів), особливо на початку лікування.

У пацієнтів, у яких розвивається неояснена тяжка нейтропенія, лікування лікарським засобом Митикайд слід перервати, доки АКН не становитиме $\geq 1,0 \times 10^9$ /л, як рекомендується у таблицях 5 та 6. Мідостаурин слід відмінити у пацієнтів, у яких розвивається рецидивуюча або тривала тяжка нейтропенія, що вважається пов'язаною з лікарським засобом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Будь-яка активна серйозна інфекція повинна бути під контролем перед початком монотерапії мідостаурином. Пацієнтам слід забезпечувати контроль на наявність ознак та симптомів інфекції, включаючи пов'язані з медичними приладами. Якщо діагностовано інфекцію, необхідно негайно розпочати відповідне лікування, включаючи, за необхідності, припинення терапії мідостаурином.

Серцева дисфункція

Пацієнтів з симптоматичною застійною серцевою недостатністю виключали з клінічних досліджень. У дослідженнях застосування при АСМ СМ-АГН та ЛТК спостерігались випадки серцевої дисфункції, такої як застійна серцева недостатність (ЗСН) (включаючи летальні випадки) та минуле зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). У рандомізованому дослідженні при ГМЛ не спостерігалось різниці в частоті ЗСН між групами мідостаурин + хіміотерапія та плацебо + хіміотерапія. У пацієнтів в групі ризику мідостаурин слід застосовувати з обережністю, з ретельним моніторингом та оцінкою ФВЛШ відповідно до клінічних показань (на початку та під час лікування).

Підвищена частота подовження інтервалу QTc відзначалась у пацієнтів, які отримували мідостаурин (див. розділ «Побічні реакції»), однак механізму, який пояснює це спостереження виявлено не було. Слід дотримуватись обережності у пацієнтів з ризиком подовження інтервалу QTc (наприклад, через супутні лікарські засоби та/або порушення рівня електролітів). Слід розглянути необхідність періодичних оцінок QT за допомогою ЕКГ, якщо лікарський засіб Митикайд приймається одночасно з лікарськими засобами, які можуть продовжити інтервал QT.

Легенева токсичність

Інтерстиціальне захворювання легенів (ІЗЛ) та пневмоніт, у деяких випадках із летальним наслідком, спостерігались у пацієнтів, які отримували мідостаурин як монотерапію або в комбінації з хіміотерапією. Пацієнтам слід забезпечити моніторинг на предмет легневих симптомів, що вказують на ІЗЛ або пневмоніт. Лікарський засіб Митикайд слід відмінити пацієнтам, у яких спостерігаються легеневі симптоми ≥ 3 ступеня, що свідчать про ІЗЛ або пневмоніт без інфекційної етіології (СТСАЕ NCI).

Ембріофетальна токсичність та годування груддю

Вагітних жінок слід інформувати про потенційний ризик для плода; жінкам репродуктивного



віку слід рекомендувати пройти тест на вагітність протягом 7 днів до початку лікування лікарським засобом Митикайд та застосовувати ефективні засоби контрацепції під час та протягом принаймні 4 місяців після припинення лікування.

З огляду на можливість серйозних побічних реакцій у немовлят на грудному вигодовуванні у зв'язку з лікарським засобом Митикайд, жінкам слід припинити годування груддю під час та протягом принаймні 4 місяців після припинення лікування (див. розділ «Застосування в період вагітності або годування груддю»).

Діти

Митикайд не слід застосовувати в комбінації з інтенсивними комбінованими схемами хіміотерапії у педіатричній популяції з ГМЛ, включаючи антрацикліни, флударабін та цитарабін, через ризик тривалого відновлення при захворюваннях системи кровообігу (а саме, тривалої тяжкої нейтропенії та тромбоцитопенії) (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Фармакодинаміка»).

Тяжка ниркова недостатність

Слід дотримуватись обережності при призначенні мідостаурину пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю або термінальною стадією захворювання нирок. Пацієнтам слід забезпечити моніторинг на предмет токсичності (див. розділ «Фармакокінетика»).

Взаємодія

Слід дотримуватись обережності при одночасному призначенні мідостаурину з лікарськими засобами, які є сильними інгібіторами CYP3A4, такими як, зокрема, протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол), деякі противірусні препарати (наприклад, ритонавір), макролідні антибіотики (наприклад, кларитроміцин) та нефазодон, оскільки вони можуть збільшити концентрацію мідостаурину в плазмі, особливо при (повторному) початку лікування мідостаурином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Слід розглянути альтернативні лікарські засоби, що не є потужними інгібіторами активності CYP3A4. У ситуаціях, коли задовільних терапевтичних альтернатив не існує, пацієнтам слід забезпечити ретельний моніторинг на предмет токсичності, пов'язаної з мідостаурином.

Допоміжні речовини

Лікарський засіб Митикайд містить макроголу гліцерилгідроксистеарат, який може викликати дискомфорт у шлунку та діарею.

Цей лікарський засіб містить 666 мг спирту (етанолу) у кожній дозі 200 мг (максимальна добова доза), що відповідає 14 об. % безводного етанолу. Доза 200 мг цього лікарського засобу відповідає 17 мл пива або 7 мл вина. Невелика кількість алкоголю в цьому лікарському засобі не чинитиме помітного впливу. Спирт може бути шкідливим пацієнтам з алкогольною залежністю, епілепсією або порушеннями з боку печінки, а також в період вагітності або годування груддю.

Допоміжні речовини з відомою дією.

Кожна капсула містить приблизно 83 мг безводного етанолу та 415 мг макроголу гліцерилгідроксистеарату.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінок дітородного віку слід повідомляти про те, що дослідження на тваринах виявили шкідливий вплив мідостаурину на розвиток плоду. Сексуально активним жінкам дітородного віку рекомендується пройти тест на вагітність за 7 днів до початку лікування лікарським засобом Митикайд, а також застосовувати ефективні засоби контрацепції (методи, для яких показник небажаних вагітностей становить менше 1%) під час застосування лікарським засобом Митикайд та принаймні протягом 4 місяців після припинення лікування.

Вагітність

Мідостаурин може завдати шкоди плоду при застосуванні вагітною жінкою. Достатні та добре контрольовані дослідження у вагітних відсутні. Дослідження репродуктивної токсичності на щурах та кроликах показали, що мідостаурин є фетотоксичним. Лікарський засіб Митикайд не рекомендується застосовувати під час вагітності або у жінок дітородного



віку, які не використовують засоби контрацепції. Вагітних жінок слід повідомляти про потенційний ризик для плоду.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає мідостаурин або його активні метаболіти в грудне молоко. Наявні дані досліджень на тваринах вказують на те, що мідостаурин та його активні метаболіти проникає у молоко самиць щурів. Грудне вигодовування слід припинити під час застосування лікарського засіб Митикайд та принаймні протягом 4 місяців після припинення лікування.

Фертильність

Даних про вплив мідостаурину на фертильність людини немає. Дослідження на тваринах показали, що мідостаурин спричиняє порушення фертильності.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Лікарський засіб Митикайд незначною мірою впливає на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. У пацієнтів, які приймали Митикайд, повідомлялось про випадки запаморочення та вертиго. Це слід враховувати під час оцінки здатності пацієнта керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування лікарським засобом Митикайд має розпочинати лікар, який має досвід використання протиракових методів лікування.

Перш ніж застосовувати мідостаурин, пацієнтам з ГМЛ слід провести підтвердження наявності мутації FLT3 (внутрішня тандемна дублікація [ВТД] або домен тирозинкінази [ДТК]) за допомогою перевіреного тесту.

Дози

Митикайд приймають перорально двічі на добу з інтервалом приблизно в 12 годин. Капсули слід приймати під час їжі (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакокінетика»).

Протиблювотні засоби для профілактики слід застосовувати відповідно до місцевої медичної практики в залежності від індивідуальної переносимості.

ГМЛ

Рекомендована доза лікарського засобу Митикайд становить 50 мг перорально двічі на добу. Митикайд застосовують на 8-21-й день індукційного та консолідаційного циклів хіміотерапії, а потім - у пацієнтів, в яких досягнуто повну відповідь, - щодня як підтримуюча монотерапія до рецидиву протягом максимум 12 циклів по 28 днів (див. розділ «Показання»). У пацієнтів, яким проводиться трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТСК), застосування лікарського засобу Митикайд слід припинити за 48 годин до режиму підготовки до ТСК.

Модифікація дози при ГМЛ

Рекомендації щодо модифікації дози лікарського засобу Митикайд у пацієнтів з ГМЛ наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Рекомендації щодо переривання, зменшення дози та припинення застосування мідостаурину у пацієнтів з ГМЛ

Фаза	Критерії	Дозування лікарського засобу Митикайд
Індукційна, консолідаційна та підтримуюча	Легеневі інфільтрати 3/4 ступеня	Переривають застосування мідостаурину на залишок циклу. Відновлюють застосування у тій самій дозі, коли інфільтрати зменшаться до ≤ 1 ступеня.
	Інші негематологічні форми токсичності 3/4 ступеня	Переривають застосування мідостаурину, доки токсичність, що вважається принаймні можливо пов'язаною з препаратом, не зменшиться до ≤ 2 ступеня, потім відновлюють застосування.



	Інтервал QTc >470 мсек і ≤500 мсек	Зменшують дозу мідостаурину до 50 мг один раз на добу протягом решти циклу. Відновлюють застосування у початковій дозі в наступному циклі за умови, що інтервал QTc покращується до ≤470 мсек на початку цього циклу. В іншому випадку продовжують застосування мідостаурину 50 мг один раз на добу.
	Інтервал QTc >500 мсек	Не починають або переривають застосування мідостаурину протягом решти циклу. Якщо QTc покращується до ≤470 мсек безпосередньо перед наступним циклом, відновлюють застосування у початковій дозі. Якщо інтервал QTc не покращився вчасно до початку наступного циклу, не застосовують мідостаурин протягом цього циклу. Митикайд можна не розпочинати застосовувати стільки циклів, скільки потрібно, доки QTc не покращиться.
Тільки підтримуюча	Нейтропенія 4 ступеня (АКН <0,5 x 10 ⁹ /л)	Переривають застосування мідостаурину, доки АКН не досягне ≥1,0 x 10 ⁹ /л, потім відновлюють застосування у дозі 50 мг двічі на добу. Якщо нейтропенія (АКН <1,0 x 10 ⁹ /л) не минає протягом >2 тижнів та вважається пов'язаною з препаратом, мідостаурин відмінюють.
	Стійка токсичність 1/2 ступеня	Стійка токсичність 1 або 2 ступеня, яку пацієнти вважають неприйнятною, може обумовити перерву терміном до 28 днів.
АКН: абсолютна кількість нейтрофілів		

АСМ, СМ-АГН та ЛТК

Рекомендована початкова доза лікарського засобу Митикайд становить 10 мг перорально двічі на добу.

Лікування продовжують, доки спостерігається клінічна користь або доки не розвивається неприйнятна токсичність.

Модифікація дози при АСМ, СМ-АГН та ЛТК

Рекомендації щодо модифікації дози лікарського засобу Митикайд у пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

Рекомендації щодо переривання, зменшення дози та припинення застосування лікарського засобу Митикайд у пацієнтів з АСМ, СМ-АГН або ЛТК

Критерії	Дозування лікарського засобу Митикайд
АКН <1.0 x 10 ⁹ /л у зв'язку з застосуванням мідостаурину у пацієнтів без ЛТК або АКН менше 0.5 x 10 ⁹ /л у зв'язку з застосуванням мідостаурину у пацієнтів з вихідним АКН 0.5-1.5 x 10 ⁹ /л	Переривають застосування мідостаурину, доки АКН не досягне >1.0 x 10 ⁹ /л, потім відновлюють застосування у дозі 50 мг двічі на добу та, у разі переносимості, збільшують дозу до 100 мг двічі на добу. Якщо низька АКН не минає протягом >21 дня та вважається пов'язаною з препаратом, мідостаурин відмінюють.
Рівень тромбоцитів менше 50 x 10 ⁹ /л у зв'язку з застосуванням мідостаурину у пацієнтів без ЛТК або рівень тромбоцитів менше 25 x 10 ⁹ /л у зв'язку з застосуванням мідостаурину у пацієнтів з вихідним рівнем тромбоцитів 25-75 x 10 ⁹ /л	Переривають застосування мідостаурину, доки рівень тромбоцитів не досягне ≥50 x 10 ⁹ /л, потім відновлюють застосування у дозі 50 мг двічі на добу та, у разі переносимості, збільшують дозу до 100 мг двічі на добу. Якщо низький рівень тромбоцитів не минає протягом >21 дня та вважається пов'язаним з препаратом, Митикайд відмінюють.



Гемоглобін менше 8 г/дл у зв'язку з застосуванням мідостаурину у пацієнтів без ЛТК або небезпечна для життя анемія у зв'язку з застосуванням мідостаурину у пацієнтів з вихідним показником гемоглобіну 8-10 г/дл	Переривають застосування мідостаурину, доки показник гемоглобіну не досягне ≥ 8 г/дл, потім відновлюють застосування у дозі 50 мг двічі на добу та, у разі переносимості, збільшують дозу до 100 мг двічі на добу. Якщо низький показник гемоглобіну не минає протягом >21 дня та вважається пов'язаним з препаратом, мідостаурин відмінюють.
Нудота 3/4 ступеня та/або блювота, незважаючи на оптимальну протиблювотну терапію	Переривають застосування мідостаурину на 3 дні (6 доз), потім відновлюють застосування у дозі 50 мг двічі на добу та, у разі переносимості, поступово збільшують дозу до 100 мг двічі на добу.
Інші негематологічні форми токсичності 3/4 ступеня	Переривають застосування мідостаурину, доки токсичність не зменшиться до <2 ступеня, потім відновлюють застосування у дозі 50 мг двічі на добу та, у разі переносимості, збільшують дозу до 100 мг двічі на добу. Якщо токсичність не зменшиться до <2 ступеня протягом 21 дня або якщо тяжка токсичність повторно виникає при застосуванні зменшеної дози препарату, мідостаурин відмінюють.
АКН: абсолютна кількість нейтрофілів Класифікація тяжкості СТСАЕ: 1 ступінь = незначні симптоми; 2 = помірні симптоми; 3 = тяжкі симптоми; 4 = небезпечні для життя симптоми.	

Пропуск дози

У разі пропуску дози пацієнт повинен прийняти наступну дозу згідно з графіком.

Якщо виникає блювота, пацієнт не повинен приймати додаткову дозу лікарського засобу Митикайд, а повинен приймати наступну дозу згідно з графіком.

Спеціальні категорії пацієнтів

Пацієнти літнього віку (≥ 65 років)

Для пацієнтів віком від 65 років коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Досвід застосування мідостаурину у пацієнтів з ГМЛ віком 60-70 років обмежений, а досвід у пацієнтів на ГМЛ старше 70 років відсутній. Митикайд слід застосовувати лише у тих пацієнтів віком ≥ 60 років, яким показана інтенсивна індукційна хіміотерапія за умови достатнього функціонального статусу та відсутності серйозних супутніх захворювань.

Ниркова недостатність

Для пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю коригування дози не потрібне. Клінічний досвід у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю обмежений, а дані щодо пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності відсутні (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність

Для пацієнтів з легкою або помірною (клас А або В за класифікацією Чайлд-П'ю) печінковою недостатністю коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Експозиція мідостаурину та його активного метаболіту CGP62221 є значно нижчою у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю, ніж у пацієнтів із нормальною функцією печінки (див. розділ 4.2). Однак даних щодо ефективності у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю недостатньо, щоб припустити необхідність коригування дози.

Гострий промієлоцитарний лейкоз

Митикайд не досліджувався у пацієнтів з гострим промієлоцитарним лейкозом, тому його застосування у цій популяції не рекомендується.

Діти

Митикайд не слід застосовувати в комбінації з інтенсивними комбінованими схемами хіміотерапії у педіатричній популяції з ГМЛ, включаючи антрацикліни, флуларабін та



цитарабін, через ризик тривалого відновлення при захворюваннях системи кровообігу (а саме, тривалої тяжкої нейтропенії та тромбоцитопенії) (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакодинаміка»).

Спосіб застосування

Митикайд призначений для перорального застосування.

Капсули слід ковтати цілком, запиваючи склянкою води. Їх не слід відкривати, подрібнювати чи розжовувати, щоб забезпечити належне дозування та уникнути неприємного смаку вмісту капсули.

Діти.

Безпека та ефективність лікарського засобу Митикайд у дітей та підлітків до 18 років не встановлені (див. розділ «Фармакодинаміка»). Доступні на цей час дані описані в розділі «Фармакокінетика», але рекомендації щодо дозування не можуть бути надані.

Передозування.

Зареєстрований досвід передозування у людей дуже обмежений. Зафіксовані випадки прийому разових доз до 600 мг із прийнятною гострою переносимістю. Побічними реакціями були діарея, біль у животі та блювота.

Відомого специфічного антидоту для мідостаурину немає. У разі передозування пацієнтам слід забезпечити ретельний моніторинг на наявність ознак або симптомів побічних реакцій та розпочати відповідне симптоматичне та підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

ГМЛ

Оцінка безпеки мідостаурину (50 мг двічі на добу) у пацієнтів з нещодавно діагностованим ГМЛ з мутацією FLT3 ґрунтується на рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази III за участю 717 пацієнтів. Загальна медіанна тривалість експозиції становила 42 дні (діапазон від 2 до 576 днів) для пацієнтів у групі мідостаурин плюс стандартна хіміотерапія проти 34 днів (від 1 до 465 днів) для пацієнтів у групі плацебо плюс стандартна хіміотерапія. Для 205 пацієнтів (120 у групі мідостаурину та 85 у групі плацебо), які перейшли до фази підтримуючої терапії, медіанна тривалість експозиції під час підтримуючої терапії становила 11 місяців для обох груп (від 16 до 520 днів для пацієнтів у групі мідостаурину та від 22 до 381 днів у групі плацебо).

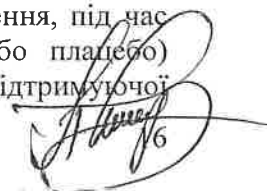
Найбільш поширеними побічними реакціями на препарат (ПРП) у групі мідостаурину були фебрильна нейтропенія (83,4%), нудота (83,4%), ексфолювативний дерматит (61,6%), блювота (60,7%), головний біль (45,9%), петехія (35,8%) та пірексія (34,5%). Найбільш частими ПРП 3/4 ступеня були фебрильна нейтропенія (83,5%), лімфопенія (20,0%), інфекція, пов'язана з медичними приладами (15,7%), ексфолювативний дерматит (13,6%), гіперглікемія (7,0%) та нудота (5,8%). Найбільш частими відхиленнями лабораторних показників були зниження гемоглобіну (97,3%), зниження АКН (86,7%), підвищення рівня АЛТ (84,2%), підвищення рівня АСТ (73,9%) та гіпокаліємія (61,7%). Найбільш частими відхиленнями лабораторних показників 3/4 ступеня були зниження АКН (85,8%), зниження гемоглобіну (78,5%), підвищення рівня АЛТ (19,4%) та гіпокаліємія (13,9%).

Серйозні ПРП мали подібні показники у пацієнтів у групі мідостаурину порівняно з групою плацебо. Найбільш частою серйозною ПРП в обох групах була фебрильна нейтропенія (16%).

Припинення лікування через будь-яку побічну реакцію мало місце у 3,1% пацієнтів у групі мідостаурину проти 1,3% у групі плацебо. Найбільш частою побічною реакцією 3/4 ступеня, що призвела до припинення лікування у групі мідостаурину, був ексфолювативний дерматит (1,2%).

Профіль безпеки на фазі підтримуючої терапії

Хоча в Таблиці 7 вказана частота виникнення ПРП протягом всього дослідження, під час окремої оцінки фази підтримуючої терапії (монотерапія мідостаурином або плацебо) спостерігалась різниця у видах та тяжкості ПРП. Загальна частота ПРП на фазі підтримуючої



терапії була, як правило, нижчою, ніж під час індукційної та консолідаційної терапії. Тим не менш, частота ПРП була вищою у групі мідостаурину, ніж у групі плацебо під час фази підтримуючої терапії. ПРП, що відзначались частіше у групі мідостаурину порівняно з плацебо під час підтримуючої терапії, включають: нудоту (46,4% проти 17,9%), гіперглікемію (20,2% проти 12,5%), блювоту (19% проти 5,4%) та подовження інтервалу QT (11,9% проти 5,4%).

Більшість зареєстрованих гематологічних порушень відзначались під час індукційної та консолідаційної терапії, коли пацієнти отримували мідостаурин або плацебо у поєднанні з хімотерапією. Найбільш частими гематологічними розладами 3/4 ступеня, що спостерігались у пацієнтів на фазі підтримуючої терапії мідостаурином, були зниження АКН (20,8% проти 18,8%) та лейкопенія (7,5% проти 5,9%).

ПРП, зареєстровані під час фази підтримуючої терапії, призвели до припинення лікування 1,2% пацієнтів у групі мідостаурину та 0 в групі плацебо.

АСМ, СМ-АГН та ЛТК

Безпеку мідостаурину (100 мг двічі на добу) для монотерапії АСМ, СМ-АГН та ЛТК оцінювали у 142 пацієнтів в ході двох відкритих непорівняльних багатоцентрових досліджень. Медіанна тривалість експозиції мідостаурину становила 11,4 місяця (діапазон: від 0 до 81 місяців).

Найбільш поширеними ПРП були нудота (82%), блювота (68%), діарея (51%), периферичні набряки (35%) та втомлюваність (31%). Найбільш частими ПРП 3/4 ступеня були втомлюваність (8,5%), сепсис (7,7%), пневмонія (7%), фебрильна нейтропенія (7%) та діарея (6,3%). Найбільш частими негематологічними відхиленнями лабораторних показників були гіперглікемія (93,7%), підвищення загального білірубіну (40,1%), підвищення рівня ліпази (39,4%), підвищення рівня аспартатамінотрансферази (АСТ) (33,8%) та аланінамінотрансферази (АЛТ) (33,1) %, тоді як найбільш частими гематологічними відхиленнями лабораторних показників були зменшення абсолютної кількості лімфоцитів (73,2%) та зниження АКН (58,5%). Найбільш частими відхиленнями лабораторних показників 3/4 ступеня були зменшення абсолютної кількості лімфоцитів (45,8%), зниження АКН (26,8%), гіперглікемія (19%) та підвищення рівня ліпази (17,6%).

Зміни дозування (переривання або коригування) через ПРП мали місце у 31% пацієнтів. Найбільш частими ПРП, що призвели до модифікації дози (частота $\geq 5\%$), були нудота та блювота.

Припинення лікування через ПРП мало місце у 9,2% пацієнтів. Найбільш поширеними ПРП (частота $\geq 1\%$) були фебрильна нейтропенія, нудота, блювота та плевральний випіт.

Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції наведено відповідно до основних класів систем органів MedDRA. У межах кожного класу систем органів побічні реакції розподілено за частотою, де найбільш поширені реакції зазначені першими. Частоту визначено наступним чином (CIOMS III): дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100 - < 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$); рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); невідомо (не може бути оцінено на основі наявних даних). У межах кожної категорії частоти побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності.

ГМЛ

У таблиці 7 представлені категорії частоти ПРП, що виникали під час дослідження фази III у пацієнтів з нещодавно діагностованим ГМЛ з мутацією FLT3 та в післяреєстраційному періоді.

Таблиця 7

Побічні реакції на лікарський засіб, що спостерігались у пацієнтів з ГМЛ

Побічна реакція	Всі ступені	3/4 ступені	Категорія частоти
	мідостаурин + хімотерапія n=229 ¹ %	мідостаурин + хімотерапія n=345 ¹ %	
Інфекції та інвазії			
Інфекції, пов'язані з медичними приладами	24	15.7	Дуже часто



Інфекції верхніх дихальних шляхів	5.2	0.6	Часто
Нейтропенічний сепсис	0.9	3.5	Нечасто
Порушення з боку крові та лімфатичної системи			
Фебрильна нейтропенія	83.4	83.5	Дуже часто
Петехії	35.8	1.2	Дуже часто
Лімфопенія	16.6	20	Дуже часто
Порушення з боку імунної системи			
Гіперчутливість	15.7	0.6	Дуже часто
Порушення з боку обміну речовин та харчування			
Гіперурикемія	8.3	0.6	Часто
Порушення з боку психіки			
Безсоння	12.2	0	Дуже часто
Порушення з боку нервової системи			
Головний біль	45.9	2.6	Дуже часто
Непритомність	5.2	4.6	Часто
Тремор	3.9	0	Часто
Порушення з боку органів зору			
Набряк повік	3.1	0	Часто
Порушення з боку серця			
Гіпотонія	14.4	5.5	Дуже часто
Синусова тахікардія	9.6	1.2	Часто
Гіпертонія	7.9	2.3	Часто
Перикардіальний випіт	3.5	0.6	Часто
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Носова кровотеча	27.5	2.6	Дуже часто
Біль у гортані	11.8	0.6	Дуже часто
Інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт ²	11.4	4.9	Дуже часто
Задишка	10.9	5.5	Дуже часто
Плевральний випіт	5.7	0.9	Часто
Назофарингіт	8.7	0	Часто
Гострий респіраторний дистрес-синдром	2.2	2.3	Часто
Порушення з боку травної системи			
Нудота	83.4	5.8	Дуже часто
Блювота	60.7	2.9	Дуже часто
Стоматит	21.8	3.5	Дуже часто
Біль у верхньому відділі живота	16.6	0	Дуже часто
Геморой	15.3	1.4	Дуже часто
Аноректальний дискомфорт	7	0.9	Часто
Дискомфорт в животі	3.5	0	Часто
Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини			
Екسفоліативний дерматит	61.6	13.6	Дуже часто
Гіпергідроз	14.4	0	Дуже часто
Сухість шкіри	7	0	Часто
Кератит	6.6	0.3	Часто
Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз ³	-	-	Невідомо
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини			
Біль у спині	21.8	1.4	Дуже часто
Артралгія	14	0.3	Дуже часто
Біль у кістках	9.6	1.4	Часто



Біль у кінцівках	9.6	1.4	Часто
Біль у шиї	7.9	0.6	Часто
Загальні розлади та реакції у місці введення			
Пірексія	34.5	3.2	Дуже часто
Катетерний тромбоз	3.5	2	Часто
Лабораторні показники			
Зниження гемоглобіну*	97.3	78.5	Дуже часто
Зниження АКН *	86.7	85.8	Дуже часто
Підвищення рівня АЛТ*	84.2	19.4	Дуже часто
Підвищення рівня АСТ*	73.9	6.4	Дуже часто
Гіпокаліємія*	61.7	13.9	Дуже часто
Гіперглікемія	20.1	7	Дуже часто
Гіпернатріємія*	20	1.2	Дуже часто
Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі ³	19.7	5.8	Дуже часто
Подовження активованого часткового тромбoplastинового часу	12.7	2.6	Дуже часто
Гіперкальціємія *	6.7	0.6	Часто
Збільшення ваги	6.6	0.6	Часто
<p>¹ В дослідницьких центрах у Північній Америці всі оцінки збирали стосовно 13 заздалегідь визначених побічних реакцій. Щодо всіх інших побічних реакцій збирали дані лише стосовно 3 та 4 ступеня серйозності. Тому ПРП всіх ступенів підсумовуються лише щодо пацієнтів у дослідницьких центрах за межами Північної Америки, тоді як дані стосовно 3 та 4 ступеня підсумовуються щодо пацієнтів у всіх дослідницьких центрах.</p> <p>² Цю побічну реакцію було включено після виявлення в післяреєстраційному періоді. Повідомлення про інтерстиціальне захворювання легень було отримано під час післяреєстраційного досвіду застосування Ридапт зі спонтанних клінічних випадків та літератури. Під час дослідження фази 3 про випадки інтерстиціального захворювання легень не повідомлялося.</p> <p>³ Ці побічні реакції було включено після виявлення в післяреєстраційному періоді.</p> <p>* Частота ґрунтується на лабораторних показниках.</p>			

АСМ, СМ-АГН та ЛТК

У таблиці 8 представлені категорії частоти ПРП на основі об'єднаних даних двох досліджень у пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК.

Таблиця 8

Побічні реакції на препарат, що спостерігались у пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК

Побічна реакція	Мідостаурин (100 мг двічі на добу) N=142		Категорія частоти
	Всі ступені %	3/4 ступені %	
Інфекції та інвазії			
Інфекції сечовивідних шляхів	13	2.8	Дуже часто
Інфекції верхніх дихальних шляхів	11	1.4	Дуже часто
Пневмонія	8.5	7.0	Часто
Сепсис	7.7	7.7	Часто
Бронхіт	5.6	0	Часто
Герпес порожнини рота	4.9	0	Часто
Цистит	4.2	0	Часто
Синусит	4.2	0.7	Часто
Бешиха	3.5	1.4	Часто
Оперізуючий герпес	3.5	0.7	Часто
Порушення з боку крові та лімфатичної системи			
Фебрильна нейтропенія	7.7	7.0	Часто

Порушення з боку імунної системи			
Гіперчутливість	2.1	0	Часто
Анафілактичний шок	0.7	0.7	Нечасто
Порушення з боку нервової системи			
Головний біль	26	1.4	Дуже часто
Запаморочення	13	0	Дуже часто
Порушення уваги	7	0	Часто
Тремор	6.3	0	Часто
Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату			
Запаморочення	4.9	0	Часто
Порушення з боку судинної системи			
Гіпотонія	9.2	2.1	Часто
Гематома	6.3	0.7	Часто
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння			
Задихка	18	5.6	Дуже часто
Кашель	16	0.7	Дуже часто
Плевральний випіт	13	4.2	Дуже часто
Носова кровотеча	12	2.8	Дуже часто
Біль у ротоглотці	4.2	0	Часто
Інтерстиціальне захворювання легень/пневмоніт ¹	2.1	0	Часто
Порушення з боку травної системи			
Нудота	82	5.6	Дуже часто
Блювота	68	5.6	Дуже часто
Діарея	51	6.3	Дуже часто
Закреп	29	0.7	Дуже часто
Диспепсія	5.6	0	Часто
Шлунково-кишкова кровотеча	4.2	3.5	Часто
Загальні розлади та реакції у місці введення			
Периферичний набряк	35	3.5	Дуже часто
Втомлюваність	31	8.5	Дуже часто
Пірексія	27	4.2	Дуже часто
Астенія	4.9	0.7	Часто
Озноб	4.9	0	Часто
Набряк	4.2	0.7	Часто
Лабораторні показники			
Гіперглікемія (не натще)*	93.7	19.0	Дуже часто
Зменшення абсолютної кількості лімфоцитів *	73.2	45.8	Дуже часто
Зниження АКН *	58.5	26.8	Дуже часто
Підвищення загального білірубіну *	40.1	4.9	Дуже часто
Підвищення рівня ліпази *	39.4	17.6	Дуже часто
Підвищення рівня АСТ *	33.8	2.8	Дуже часто
Підвищення рівня АЛТ *	33.1	3.5	Дуже часто
Підвищення рівня амілази*	20.4	7.0	Дуже часто
Подовження інтервалу QT на електрокардіограмі ¹	10.6	0.7	Дуже часто
Збільшення ваги	5.6	2.8	Часто
Травма, отруєння та процедурні ускладнення			
Контузія	6.3	0	Часто
Падіння	4.2	0.7	Часто

Handwritten signature and date: 20/

* Частота ґрунтується на лабораторних показниках.

¹Ці побічні реакції було включено після виявлення в післяреєстраційному періоді.

Опис деяких побічних реакцій

Порушення з боку травної системи

Нудота, блювота та діарея спостерігались у пацієнтів з ГМЛ, АСМ, СМ-АГН та ЛТК. У пацієнтів з АСМ, СМ-АГН та ЛТК ці події призвели до коригування дози або переривання терапії у 26%, а також до відміни препарату у 4,2% пацієнтів. Більшість подій відбувались протягом перших 6 місяців терапії та лікувались за допомогою підтримуючих профілактичних лікарських засобів.

Повідомлення про підозри на небажані явища

Повідомлення про підозри на небажані явища після реєстрації лікарського засобу є важливим, так як воно уможливує подальший моніторинг співвідношення користі до ризику лікарського засобу. Спеціалістів сфери охорони здоров'я просять звітувати про будь-які підозрювані небажані реакції через Національну систему звітності (Автоматизована інформаційна система з фармаконагляду).

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Цей лікарський засіб не вимагає особливих температурних умов зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Один blister містить 4 м'які капсули. По 7 blisterів у картонній пачці. По 2 картонні пачки або по 4 картонні пачки у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Новартіс Фарма ГмбХ/ Novartis Pharma GmbH.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Рунштрассе 25 та Обер Турнштрассе 8-10, Нюрнберг, Баварія, 90429, Німеччина/
Roonstrasse 25 und Obere Turnstrasse 8-10, Nuernberg, Bayern, 90429, Germany

Дата останнього перегляду.

Александр Узгодженко

04.10.2023

Александр