Инструкция по применению
Митикайд капсулы 25 мг 56 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Германия
Производитель: Каталент
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Мидостаурин
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 25 мг



Описание

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

Действующее вещество

Мидостаурин

Состав

1 капсула содержит:действующее вещество: мидостаурин 25 мг,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, состав чернил красных: кармин красный (E120), гипромеллоза 2910, пропиленгликоль.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

АбсорбцияАбсорбция мидостаурина после приема внутрь происходит быстро, при

этом время достижения максимальной концентрации в плазме крови (Tmax) 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 (Cmax) снижалась на 20% при приеме со стандартной пищей и на 27% – с пищей с высоким содержанием жиров или натощак. Время до пиковой концентрации также удлинялось в присутствии стандартной пищи или пищи с высоким содержанием жиров (медиана Tmax 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.РаспределениеМидостаурин имеет высокое среднее геометрическое кажущегося объема распределения в терминальной фазе (Vz/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-кислотным гликопротеином.Биотрансформация/метаболизмМидостаурин в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Активные метаболиты CGP62221 и CGP52421 составляют 27,7±2,7% и 37,97±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.ЭлиминацияПериод полувыведения (T1/2) 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 неизменного 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 / нелинейностьМидостаурин 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 Cmin), после чего концентрация снижалась до равновесного состояния, примерно через 28 дней. Хотя точный механизм снижения концентрации мидостаурина не ясен,

возможно, это связано с индукцией изофермента CYP3A4. Фармакокинетика метаболита CGP62221 продемонстрировала схожую картину. Концентрация метаболита CGP52421 увеличились до 9 раз у пациентов с ОМЛ по сравнению с мидостаурином после месяца лечения.Фармакокинетика у особых групп пациентовПациенты Безопасность и эффективность у пациентов данной возрастной категории не установлена.Пациенты ⩾65 летНа 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.ПолНа 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 принадлежностьФармакокинетический 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 печениВ 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 C по шкале Чайлд-Пью). Пациенты с нарушением функции почекНе требуется коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени тяжести.

Показания

Впервые выявленный положительный по FLT3-мутации острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у взрослых в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Митикайд должно осуществляться врачом, имеющим опыт проведения противоопухолевой терапии.Рекомендуемая дозаРекомендуемая доза препарата Митикайд составляет 50 мг (2 капсулы) два раза в день с интервалом 12 часов. Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не следует открывать, раздавливать или жевать. При пропуске приема препарата необходимо принять только следующую дозу и не принимать пропущенную. Препарат следует принимать с едой во избежание тошноты. Профилактическую противорвотную терапию следует назначать в соответствии с локальными медицинскими рекомендациями с учетом переносимости терапии пациентом. В случае возникновения рвоты, не следует принимать дополнительную дозу препарата, только следующую по схеме дозу.Митикайд назначают на 8-21 день стандартной индукционной и консолидационной химиотерапии и далее два раза в день в качестве поддерживающей монотерапии в течение 12 месяцев.Коррекция дозыРекомендации по коррекции режима дозирования препарата Митикайд у пациентов с острым миелоидным лейкозом приведены ниже.Нейтропения 4 степени (АЧН1 Особые группы пациентовПациенты с нарушениями функции почекУ 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 печениУ пациентов с нарушениями функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А и В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы препарата не требуется.Клинические исследования у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не завершены. Пациенты Безопасность и эффективность у пациентов данной возрастной группы (от 0 до Пациенты ⩾65 летУ пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется.

Противопоказания

Гиперчувствительность к мидостаурину или к любому из вспомогательных веществ. Детский возраст до 18 лет.Применение при беременности и в период грудного вскармливания.Одновременное применение с мощными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, Зверобой продырявленный).

Применение при беременности и кормлении грудью

БеременностьПрименение препарата Митикайд у беременных женщин может приводить к повреждению плода. Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальном риске для плода.Данные о применении мидостаурина у беременных женщин отсутствуют.ЛактацияДанные о проникновении мидостаурина и его активных метаболитов в грудное молоко человека, об оказываемых эффектах на продукцию грудного молока и детей, получавших такое питание, отсутствуют.Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении мидостаурина и его активных метаболитов в грудное молоко.Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения препаратом Митикайд и в течение 4 месяцев после окончания терапии. ФертильностьНа основании результатов, полученных на животных, мидостаурин может ухудшать фертильность. Обратимость нарушения фертильности неизвестна. Женщины с детородным потенциаломЖенщинам с детородным потенциалом рекомендуется пройти тест на беременность за 7 дней до начала лечения препаратом Митикайд.Контрацепция у мужчин и женщинПациенты мужского и женского пола, обладающие детородным потенциалом, должны использовать эффективные методы контрацепции (методы, которые приводят к менее 1% вероятности возникновения беременности) во время лечения препаратом Митикайд и в течение 4 месяцев после окончания терапии.Данных о влиянии препарата Митикайд на снижение эффективности пероральных контрацептивов нет, тем не менее, женщинам, принимающим пероральные противозачаточные средства, следует использовать дополнительные барьерные методы контрацепции.Мужчины, принимающие препарат Митикайд, должны использовать презерватив во время полового акта с женщинами репродуктивного возраста или беременными женщинами, и в течение 4 месяцев после прекращения терапии препаратом Митикайд, для избежания возникновения беременности или развития эмбриональных повреждений плода.

Побочные действия

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 (≥30%) у пациентов, получающих препарат Митикайд и курс стандартной химиотерапии, были фебрильная нейтропения, тошнота, эксфолиативный дерматит, рвота, головная боль, петехия и пирексия. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3/4 степени тяжести (≥10%) были фебрильная нейтропения, лимфопения, катетер-ассоциированная инфекция, эксфолиативный дерматит и тошнота.Зарегистрированы случаи смерти у пациентов, принимающих

препарат Митикайд и курс стандартной химиотерапии. Наиболее частая причина смерти – сепсис.Ниже перечислены нежелательные реакции, которые были расценены как вероятно или возможно связанные с применением препарата Митикайд.Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам и частоте появления. Частота возникновения нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто (⩾1/10), часто (⩾1/100 и Инфекционные и паразитарные заболевания:очень часто – катетер-ассоциированная инфекция, часто – инфекция верхних дыхательных путей, нечасто – нейтропенический сепсис.Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, петехия, лимфопения.Нарушения со стороны иммунной системы:очень часто – гиперчувствительность.Нарушения со стороны обмена веществ и питания:часто – гиперурикемия.Нарушения психики:очень часто – бессонница.Нарушения со стороны нервной системы:очень часто – головная боль, часто – обморок, тремор.Нарушения со стороны органов зрения:часто – отек век. Нарушения со стороны сердца:очень часто – снижение артериального давления, часто – синусовая тахикардия, повышение артериального давления, экссудативный перикардит.Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:очень часто – кровотечение из носа, боль в гортани, одышка, часто – экссудативный плеврит, ринофарингит, синдром острой дыхательной недостаточности. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:очень часто – тошнота, рвота, стоматит, боль в верхней части живота, геморрой, часто – неприятные ощущения в аноректальной области, неприятные ощущения в животе.Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:очень часто – эксфолиативный дерматит, повышенное потоотделение, часто – сухость кожи, кератит.Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:очень часто – боль в спине, артралгия, часто – боль в костях, боль в конечностях, боль в шее.Общие расстройства и нарушения в месте введения:очень часто – пирексия, часто – катетер-ассоциированный тромбоз. Лабораторные и инструментальные данные:очень часто – гипергликемия, пролонгированное время образования и активности тромбопластина, уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, снижение гемоглобина, повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипокалиемия, гипернатриемия, часто – увеличение массы тела, гиперкальциемия.Профиль безопасности препарата Митикайд во время поддерживающей терапииНежелательные 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 выбыванию пациентов из клинического исследования (1,2% в группе препарата Митикайд по сравнению с 0% в группе плацебо).Нарушения со стороны желудочно-кишечного трактаУ 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. ПЕРЕДОЗИРОВКАКлинический опыт передозировки мидостаурина у человека ограничен.Прием однократной дозы мидостаурина до 600 мг показал приемлемый уровень переносимости. В случае передозировки необходимо начать общие поддерживающие лечебные мероприятия.

Взаимодействие с другими препаратами

Данные, полученные in vitro, свидетельствуют о том, что межлекарственные взаимодействия с мидостаурином и/или его метаболитами возможны вследствие ингибирования или индукции изоферментов CYP. Мидостаурин метаболизируется в печени с участием изофермента CYP3A4. Препараты или вещества, которые влияют на активность изофермента CYP3A4, могут влиять на концентрацию мидостаурина в плазме крови и, следовательно, на безопасность и/или его эффективность.Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 могут увеличить концентрацию мидостаурина в крови. По данным исследования совместное применение мощного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола и однократной дозы мидостаурина привело к значительному увеличению концентрации последнего (увеличение Cmax в 1,8 раза и площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUCinf) в 10 раз), в то время как пиковые концентрации активных метаболитов CGP62221 и CGP52421 уменьшились вдвое.В другом исследовании оценивали одновременное применение многократной дозы мидостаурина, 50 мг два раза в день, с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 итраконазолом. Данные показали, что итраконазол увеличивал равновесную концентрацию мидостаурина (Cmin) только в 2,09 раза. В клиническом исследовании ОМЛ во время фазы индукции до 62% пациентов применяли мидостаурин одновременно с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4. При совместном применении с ингибиторами изофермента CYP3A4 наблюдалось 1,44-кратное увеличение концентрации мидостаурина (Cmin). Для активных метаболитов CGP62221 и CGP52421 воздействия не выявлены. Клиническая значимость взаимодействия мощных ингибиторов CYP3A4 на экспозицию мидостаурина представляется ограниченной. В связи с чем, следует

проявлять осторожность при одновременном применении с мидостаурином лекарственных препаратов, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, такими как противогрибковые средства (например, кетоконазол), некоторые противовирусные препараты (например, ритонавир), антибиотики-макролиды (например, кларитромицин) и нефазодон. Следует рассмотреть альтернативную терапию, не проявляющую мощное ингибирование активности изофермента CYP3A4. Если такая терапия невозможна, пациентам рекомендуется внимательно следить за возникновением нежелательных реакций.Мощные индукторы изофермента CYP3A4Мощные индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию мидостаурина в сыворотке крови. В исследовании при совместном введении мощного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина (600 мг в день) и однократной дозы мидостаурина отмечалось снижение концентрации мидостаурина Cmax на 73% и AUCinf на 96% соответственно. Оба метаболита, CGP62221 и CGP52421, показали аналогичное взаимодействие. Не рекомендуется применение мидостаурина с мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, Зверобой продырявленный).Взаимодействие с другими лекарственными препаратамиНе выявлено изменения фармакокинетики мидазолама при одновременном применении с мидостаурином в течение 4 дней. Хотя период дозирования охватывал только максимальную концентрацию мидостаурина, данные свидетельствуют о том, что мидостаурин не является мощным индуктором изофермента CYP3A4.По данным in vitro, мидостаурин и его метаболиты потенциально могут ингибировать P-гликопротеин (P-gp), BCRP и OATP1B1. Лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами транспортеров P-gp (например, паклитаксел), BCRP (например, аторвастатин) или OATP1B1 (например, дигоксин), следует применять с мидостаурином с осторожностью. Также может потребоваться коррекция дозы для поддержания оптимальной концентрации препарата. Мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 потенциально могут индуцировать следующие изоферменты CYP: CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4/5, и ингибировать следующие: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5. В отсутствие клинических данных, лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами этих изоферментов, следует использовать с осторожностью при одновременном применении с мидостаурином и, возможно, может потребоваться корректировка дозы для поддержания оптимального воздействия.

Особые указания

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмамиПрепарат 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.

Условия хранения

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