|  |  |
| --- | --- |
| **БРОШЮРА ИССЛЕДОВАТЕЛЯ** | |
|  |  |
| **Код продукта:** | PT-MDS (L011174) |
| **МНН:** | Мидостаурин |
| **Торговое название** | **МИДОСТАУРИН** |
| **Лекарственная форма:** | капсулы |
| **Показание:** | Острый миелоидный лейкоз у взрослых пациентов и в качестве монотерапии агрессивного системного мастоцитоза |
| **Идентификационный номер протокола клинического исследования:** | CL011174278 |
| **Номер версии:** | 1.0 |
| **Дата версии:** | ХХ мая 2024 г. |
| **Дата окончания сбора данных** | 10 января 2024 г. |
| **Заменяет предыдущую версию номер:** | Не применимо |
| **Дата предыдущей версии:** | Не применимо |
| **Наименование/имя и адрес спонсора (монитора) клинического исследования:** | АО «Р-Фарм», Россия  Юридический адрес: 123154, Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1.  Тел.: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.  Эл. почта: info@rpharm.ru |
| **Ф.И.О., должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию:** | **Отпущенникова Мария Викторовна**  Медицинский монитор Отдела локальных клинических исследований Департамента доклинической и клинической разработки Медицинской дирекции АО «Р-Фарм» (ГК «Р-Фарм»)  Адрес: Россия, 123154, Москва, Ленинский проспект, д.111, к.1.  Тел.: +7 (967) 532-86-43.  Эл. почта: mv.otpuschennikova@rpharm.ru |
| Информация, указанная в данном документе, является конфиденциальной и предназначена для исследователей, членов этических комитетов, а также сотрудников органов здравоохранения. Запрещено передавать данную информацию третьим лицам без предварительного разрешения компании АО «Р-Фарм», кроме тех случаев, когда это необходимо для получения согласия пациентов на участие в исследовании. | |

# СОДЕРЖАНИЕ

[СОДЕРЖАНИЕ 2](#_Toc156816965)

[ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ 4](#_Toc156816966)

[ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА 9](#_Toc156816967)

[РЕЗЮМЕ 10](#_Toc156816968)

[1. ВВЕДЕНИЕ 12](#_Toc156816969)

[1.1. Химическое название 12](#_Toc156816970)

[1.2. Международное непатентованное название 12](#_Toc156816971)

[1.3. Торговое название 12](#_Toc156816972)

[1.4. Активные ингредиенты 12](#_Toc156816973)

[1.5. Фармакологическая группа 12](#_Toc156816974)

[1.6. Код по АТХ 12](#_Toc156816975)

[1.7. Обоснование для изучения исследуемого препарата 12](#_Toc156816976)

[1.7.1. Общие сведения о заболевании 12](#_Toc156816977)

[1.7.2. Существующие варианты терапии 16](#_Toc156816978)

[1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии 17](#_Toc156816979)

[.8. Ожидаемые показания к применению 18](#_Toc156816980)

[Список литературы 18](#_Toc156816981)

[2. ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА 20](#_Toc156816982)

[2.1. Описание свойств исследуемого препарата 20](#_Toc156816983)

[2.1.1. Химическая формула 20](#_Toc156816984)

[2.1.2. Структурная формула 20](#_Toc156816985)

[2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства 20](#_Toc156816986)

[2.2. Лекарственная форма 20](#_Toc156816987)

[2.2.1. Название лекарственной формы 20](#_Toc156816988)

[2.2.2. Описание лекарственной формы 21](#_Toc156816989)

[2.2.3. Состав лекарственной формы 21](#_Toc156816990)

[2.2.4 Форма выпуска 22](#_Toc156816991)

[2.3. Правила хранения и обращения 22](#_Toc156816992)

[2.3.1. Условия хранения и транспортировки 22](#_Toc156816993)

[2.3.2. Срок годности 22](#_Toc156816994)

[2.3.3. Правила по обращению с препаратом 22](#_Toc156816995)

[Список литературы 22](#_Toc156816996)

[3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ 23](#_Toc156816997)

[Введение и резюме 23](#_Toc156816998)

[3.1 Доклиническая фармакология 25](#_Toc156816999)

[3.1.1. Механизм действия 25](#_Toc156817000)

[3.1.2. Первичная фармакодинамика 25](#_Toc156817001)

[3.1.3. Вторичная фармакодинамика 33](#_Toc156817002)

[3.1.4. Фармакологическая безопасность 33](#_Toc156817003)

[3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 35](#_Toc156817004)

[3.2. Доклиническая фармакокинетика 35](#_Toc156817005)

[3.2.1. Всасывание 36](#_Toc156817006)

[3.2.2. Распределение 36](#_Toc156817007)

[3.2.3. Связывание с белками плазмы 37](#_Toc156817008)

[3.2.4. Метаболизм 38](#_Toc156817009)

[3.2.5. Выведение 39](#_Toc156817010)

[3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия 39](#_Toc156817011)

[3.3. Токсикологические исследования 39](#_Toc156817012)

[3.3.1. Токсичность при однократном введении 39](#_Toc156817013)

[3.3.2. Токсичность при многократном введении 43](#_Toc156817014)

[3.3.3. Генотоксичность 54](#_Toc156817015)

[3.3.4. Канцерогенность 54](#_Toc156817016)

[3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность 54](#_Toc156817017)

[3.3.6. Местная переносимость 55](#_Toc156817018)

[3.3.7. Токсикокинетика 56](#_Toc156817019)

[3.3.8. Прочие исследования 56](#_Toc156817020)

[3.3.8.1. Фототоксичность 56](#_Toc156817021)

[3.3.8.2. Иммунотоксичность 57](#_Toc156817022)

[3.3.8.3. Токсичность метаболитов 57](#_Toc156817023)

[3.3.8.4. Токсичность примесей 57](#_Toc156817024)

[Список литературы 57](#_Toc156817025)

[4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА 59](#_Toc156817026)

[Введение и резюме 59](#_Toc156817027)

[4.1. Фармакокинетика у человека 60](#_Toc156817028)

[4.2. Фармакодинамика у человека 79](#_Toc156817029)

[4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия 81](#_Toc156817030)

[4.3. Безопасность и эффективность 82](#_Toc156817031)

[4.3.1. Клиническая эффективность 82](#_Toc156817032)

[4.3.1.1. Острый миелоидный лейкоз 82](#_Toc156817033)

[4.3.1.2. Системный мастоцитоз, системный мастоцитоз с сопутствующим гематологическим новообразованием или тучноклеточный лейкоз. 86](#_Toc156817034)

[4.3.1.3. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов 87](#_Toc156817035)

[4.3.2. Клиническая безопасность 87](#_Toc156817036)

[4.3.2.1. Острый миелоидный лейкоз 88](#_Toc156817037)

[4.3.2.2. Профиль безопастности в фазе поддержания 89](#_Toc156817038)

[4.3.2.3. АСМ, СМ-АГН и ТКЛ 89](#_Toc156817039)

[Список литературы 94](#_Toc156817040)

[5.1. Обсуждение данных доклинических исследований 95](#_Toc156817041)

[5.2. Обсуждение данных клинических исследований 97](#_Toc156817042)

[5.3. Инструкции для исследователя 103](#_Toc156817043)

[5.3.1. Показания к применению 103](#_Toc156817044)

[5.3.2. Противопоказания 103](#_Toc156817045)

[5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания 103](#_Toc156817046)

[5.3.4. Способ применения и дозы 104](#_Toc156817047)

[5.3.5. Побочное действие 104](#_Toc156817048)

[5.3.6. Передозировка 105](#_Toc156817049)

[5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами 106](#_Toc156817050)

[5.3.8. Особые указания 108](#_Toc156817051)

[5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами ……………………………………………………………………………………….109](#_Toc156817052)

[6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ 110](#_Toc156817053)

**СПИСОК ТАБЛИЦ**

[Таблица 1-1. Классификация мастоцитоза по ВОЗ 13](#_Toc165648569)

[Таблица 2-1. Состав готовой лекарственной формы препарата PT-MDS, капсулы, 25 мг. 21](#_Toc165648570)

[Таблица 2-2. Сопоставление составов препарата PT-MDS (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Митикайд](#_Toc165648571)[®](#_Toc165648571)[, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 25 мг. 21](#_Toc165648571)

[Таблица 3-1. Ингибирование пролиферации клеток мидостаурином в различных линиях лейкозных клеток 26](#_Toc165648572)

[Таблица 3-2. Сводные результаты МТТ-анализа для первичных образцов ОМЛ при получении мидостаурина 27](#_Toc165648573)

[Таблица 3-3. Фармакокинетические параметры мидостаурина в плазме крови (ЖХ МС/МС) после однократного перорального приема у животных и человека 35](#_Toc165648574)

[Таблица 3-4. Фармакокинетические параметры мидостаурина после однократного внутривенного введения животным 36](#_Toc165648575)

[Таблица 3-5. Исследования токсического действия при однократном введении мидостаурина 39](#_Toc165648576)

[Таблица 3-6. Обзор исследований токсичности повторных доз мидостаурина 42](#_Toc165648577)

[Таблица 3-7. Исследования генотоксичности с мидостаурином 62](#_Toc165648578)

[Таблица 3-8. Обзор основных результатов исследований токсического действия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие 63](#_Toc165648579)

[Таблица 4-1. Исследования клинической фармакологии мидостаурина 69](#_Toc165648580)

[Таблица 4-2. Эффект приема пищи: резюме статистического анализа первичных параметров ФК для капсулы — исследование A2111 77](#_Toc165648581)

[Таблица 4-3. Анализ пропорциональности доз мидостаурина после однократного приема 78](#_Toc165648582)

[Таблица 4-4. Анализ пропорциональности доз для CGP62221 и CGP52421 после однократного приема в диапазоне доз от 25 до 100 мг 78](#_Toc165648583)

[Таблица 4-5. Исследования ФК в пожилой популяции 80](#_Toc165648584)

[Таблица 4-6. Сводная информация об ингибировании CYP мидостаурином, CGP52421 и CGP62221 81](#_Toc165648585)

[Таблица 4-7. Резюме статистического анализа первичных параметров ФК: ЛВ с кетоконазолом - исследование CPKC412A2109 82](#_Toc165648586)

[Таблица 4-8. Соотношение параметров ФК на 21-й и 28-й дни в группе с комбинацией итраконазола - исследование CPKC412A2104E2 83](#_Toc165648587)

[Таблица 4-9. Резюме статистического анализа первичных параметров ФК: ЛВ с рифампицином - исследование CPKC412A2110 84](#_Toc165648588)

[Таблица 4-10. Сводный статистический анализ зависимости C](#_Toc165648589)[min](#_Toc165648589) [плазмы от CYP3A4 препарата для мидостаурина и активных метаболитов и общей экспозиции в исследовании CPKC412A2301 (50 мг 2 раза в сутки в комбинации) 85](#_Toc165648589)

[Таблица 4-11. Резюме сравнения параметров ФК даунорубицина (отдельно и в сочетании с мидостаурином) из исследования CPKC412A2106 87](#_Toc165648590)

[Таблица 4-12. Эффективность мидостаурина при ОМЛ 91](#_Toc165648591)

[Таблица 4-13. Обзор общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, полной ремиссии, безрецедивной ремиссии и совокупной частоты рецидивов по полу при ОМЛ 93](#_Toc165648592)

[Таблица 4-14. Эффективность мидостаурина при распространенных системных мастоцитозах: популяция для оценки первичной эффективности. 94](#_Toc165648593)

[Таблица 4-15. Нежелательные реакции, наблюдаемые при ОМЛ 98](#_Toc165648594)

[Таблица 4-16. Нежелательные реакции, наблюдаемые при АСМ, СМ-АГН и ТКЛ 100](#_Toc165648595)

[Таблица 5-1. Нежелательные реакции, наблюдаемые при ОМЛ 108](#_Toc165648596)

[Таблица 5-2. Нежелательные реакции, наблюдаемые при АСМ, СМ-АГН и ТКЛ 110](#_Toc165648597)

**СПИСОК РИСУНКОВ**

Рисунок 1-1. Пошаговый подход в определении подвариантов системного мастоцитоза: предложенный алгоритм с использованием критериев ВОЗ 15

Рисунок 1-2. Общая выживаемость пациентов с системным мастоцитозом в зависимости от подтипа 16

Рисунок 1-3. Общая выживаемость пациентов системным мастоцитозом с сопутствующими миелоидными новообразованиями 16

Рисунок 2-1. Структурная формула мидостаурина. 20

Рисунок 4-1. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости, нецензурированная для трансплантации стволовых клеток. 91

Рисунок 4-2. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости по ТСК статусу при ОМЛ 93

**ЛИСТ СОГЛАСОВАНИЯ**

к версии № 1.0 от ХХ мая 2024 г. Брошюры исследователя по препарату (МНН: Мидостаурин), капсулы, 25 мг (получатель РУ: АО «Р-Фарм», Россия; производитель: Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия), являющегося воспроизведенным препаратом по отношению к оригинальному препарату Митикайд (МНН: мидостаурин), капсулы, 25 мг (производитель: Каталент Германия Эбербах ГмбХ, Германия; владелец РУ: Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария).

**Заявляемые показания:**

* в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией для лечения острого миелоидного лейкоза, у взрослых пациентов от 18 лет, имеющих дефект гена FLT3;
* в качестве монотерапии у взрослых пациентов от 18 лет для лечения агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим неопластическим заболеванием и тучного лейкоза.

Я, нижеподписавшийся, одобряю Брошюру исследователя и гарантирую, что, ознакомившись с ней, Исследователь получит исчерпывающую, объективную и взвешенную информацию о свойствах и характеристиках действующего вещества в составе исследуемого препарата/ препарата сравнения, о результатах основных доклинических и клинических исследований, проведенных в рамках программы регистрации оригинального препарата, а также об актуальных рекомендациях по применению оригинального препарата и связанных рисках.

Информация, содержащаяся в данной Брошюре исследователя, соответствует текущей оценке риска и пользы исследуемого(ых) препарата(ов). Брошюра была подвергнута критической проверке и была одобрена уполномоченными сотрудниками компании-Спонсора.

|  |  |
| --- | --- |
| **Представитель Спонсора:**  **Филон Ольга Владимировна**  Директор Департамента доклинической и клинической разработки  Медицинской дирекции  АО «Р-Фарм» | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Подпись  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Дата |

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|  |  |
| --- | --- |
| AUC | площадь под кривой зависимости «концентрация в плазме крови - время» |
| Сmах | максимальная концентрация |
| CYP | цитохром Р450 |
| FDA | Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств |
| GLP | надлежащая лабораторная практика |
| ICH | Международный Совет по гармонизации GCP (Надлежащей клинической практики) |
| IC50 | концентрация полумаксимального ингибирования |
| MRP | множественная лекарственная резистентность |
| NOAEL | уровень отсутствия наблюдаемого неблагоприятного воздействия |
| SEM | стандартная ошибка среднего |
| SYE | пациенто-лет применения препарата |
| T1/2 | период полувыведения из плазмы крови |
| Tmax | время достижения максимальной концентрации в плазме крови |
| АГЗ | ассоциированное гематологическое заболевание |
| АГЗ НТК | ассоциированное клональное гематологическое заболевание не тучных клеток |
| АЛТ | аланинаминотрансфераза |
| АСМ | агрессивный системный мастоцитоз |
| АСТ | аспартатаминотрансфераза |
| АЧН | абсолютное число нейтрофилов |
| БРВ | Безрецидивная выживаемость |
| БЭ | биоэквивалентность |
| ВОЗ | Всемирная организация здравоохранения |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| ВЭЖХ/МС/МС | высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией |
| ГЭС/ХЭЛ | гиперэозинофильный синдром/хронический эозинофильный лейкоз |
| ДИ | доверительный интервал |
| ДЛТ | дозолимитирующая токсичность |
| ДНК | дезоксирибонуклеиновая кислота |
| ЖКТ | желудочно-кишечный тракт |
| ИМТ | индекс массы тела |
| ИСМ | индолентный системный мастоцитоз |
| КГП | кислотный гликопротеин |
| КК | клиренс креатинина |
| КМ | кожный мастоцитоз |
| СМ | системный мастоцитоз |
| СМ-АГН | системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием |
| СЧР | совокупная частота рецидивов |
| МДС | миелодиспластический синдром; |
| МЛУ | множественная лекарственная устойчивость |
| МНК | мононуклеарные клетки |
| МПН | миелопролиферативное новообразование |
| НД | нормативный документ |
| НХЛ | неходжкинская лимфома |
| НЯ | нежелательное явление |
| ОВ | общая выживаемость |
| ОЛЛУ | оценке локальных лимфатических узлов |
| ОЛ | острый лейкоз. |
| ОМЛ | острый миелоидный лейкоз |
| ПК | периферическая кровь |
| ПР | полная ремиссия |
| ПЦР | полимеразная цепная реакция |
| СМ | системный мастоцитоз |
| СОК | системно-органного класса |
| СТК | саркома тучных клеток |
| ТК | тучные клетки |
| ТКЛ | тучноклеточный лейкоз. |
| ТСМ | тлеющий системный мастоцитоз |
| ТСКК | трансплантация гемопоэтических стволовых клеток |
| ФАБ | франко-американо-британская классификация |
| ФВЛЖ | фракции выброса левого желудочка |
| ФД | фармакодинамика |
| ФК | фармакокинетика |
| РВРК | Физиологически обоснованное фармакокинетическое моделирование |
| ХЛЛ | хронический лимфоцитарный лейкоз |
| ХММЛ | хронический миеломоноцитарный лейкоз |
| ХСН | хроническая сердечная недостаточн |
| ХТ | Химиотерапия |
| ЦНС | центральная нервная система |
| ЭКГ | электрокардиограмма |

# ИСТОРИЯ ДОКУМЕНТА

|  |  |
| --- | --- |
| **Версия** | **Описание изменений** |
| 1.0 от XX мая 2024г. | Исходная версия. |

# РЕЗЮМЕ

Мидостаурин относится к группе противоопухолевых средств, ингибиторов протеинкиназы. Он ингибирует множество рецепторных тирозинкиназ, включая FLT3 и KIT киназы.

Мидостаурин был одобрен в США с 2017 года, в России препарат одобрен в 2019 г. 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. 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 С (РКС). 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).

Для изучения мидостаурина было проведено большое количество доклинических исследований. Эти исследования включали серию исследований как *in vitro*, так и *in vivo*, в результате которых были хорошо изучены фармакодинамические, фармакокинетические и токсикологические свойства мидостаурина.

В качестве первичных фармакодинамических исследований были изучены: активность и сродство связывания мидостаурина, а также ингибирование пролиферации клеток, цитотоксический ответ и противоопухолевая и антилейкемическая активность *in vivo* на различных моделях у мышей. Вторичных фармакодинамических исследований представлено не было. В рамках фармакологических исследований безопасности оценивалось воздействие сердечно-сосудистую систему, электрофизиологические и нейротрансмиттерные эффекты, центральную нервную систему. Исследования фармакодинамических взаимодействий лекарственных средств были представлены в виде оценки антипролиферативной активности мидостаурина в комбинации даунорубицином или цитрабином.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев мидостаурин хорошо переносился в дозах до 100 мг. У пациентов мидостаурин применялся в виде суточной дозы 300 мг (100 мг 3 раза в сутки). Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании. Мидостаурин может использоваться в комбинациисо стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией.

PT-MDS, капсулы 25 мг, – воспроизведенный препарат мидостаурина, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия. Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату мидостаурина Митикайд (владелец РУ – Новартис Фарма АГ, Швейцария), имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ.

В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата мидостаурина позволит снизить цену современной терапии острого миелоидного лейкоза, агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточного лейкоза и повысить её доступность.

# 1. ВВЕДЕНИЕ

## 1.1. Химическое название

N-[(2S,3R,4R,6R)-3-метокси-2-метил-16-оксо-29-окса-1,7,17-триазаоктоцикло [12.12.2.12,6.07,28.08,13.015,19.020,27.021,26]нонакоса-8,10,12,14,19,21,23,25,27-нонаен-4-ил]-N-метилбензамид

## 1.2. Международное непатентованное название

мидостаурин

## 1.3. Торговое название

Торговое наименование – МИДОСТАУРИН

Внутреннее название продукта -   PT-MDS

Внутренний код продукта - - L011174

## 1.4. Активные ингредиенты

Действующее вещество – мидостаурин.

## 1.5. Фармакологическая группа

Противоопухолевые препараты. Другие противоопухолевые препараты. Ингибиторы протеинкиназ.

## 1.6. Код по АТХ

L01XE39

## Обоснование для изучения исследуемого препарата

### 1.7.1. Общие сведения о заболевании

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) представляет собой гетерогенную группу неопластических заболеваний, при которых ≥20% клеток крови или костного мозга представляют собой миелобласты [1].

ОМЛ заболевают в среднем 3–5 человек на 100 тыс. населения в год. При этом заболеваемость резко возрастает в возрасте старше 60 лет и составляет 12–13 случаев на 100 тыс. населения у лиц в возрасте старше 80 лет. Медиана возраста этого заболевания составляет 65 лет. При численности населения 140 млн жителей в России расчетный показатель заболеваемости (по данным Европейских и Американских исследователей) должен составлять около 5 тыс. заболевших [2].

В большинстве случаев конкретная причина возникновения ОМЛ остается неизвестной. Однако существует несколько предрасполагающих факторов, которые значительно увеличивают риск развития этого заболевания. Четко доказанная связь ионизирующей радиации при взрыве атомной бомбы, а также химио- и радиотерапии по поводу других опухолей с повышенным риском возникновения ОЛ заставила изучить другие возможные лейкемогенные факторы (низкие дозы радиации, химические вещества, курение, электромагнитные волны). Доказано, что между курением и риском развития ОЛ существует дозовая зависимость, которая особенно очевидна для лиц старше 60 лет. Ряд исследователей предполагают, что около 20 % случаев ОМЛ являются следствием курения. Бензол при длительном воздействии на организм человека дает лейкемогенный эффект, но при небольших концентрациях этого вещества, с которыми чаще всего сталкиваются люди на производстве, не доказана взаимосвязь с повышенным риском возникновения ОМЛ. При изучении постоянного воздействия малых доз радиации пока не получено доказательств в пользу увеличения частоты заболеваемости ОЛ. Впервые взаимосвязь между предшествующей ХТ, лучевым лечением каких-либо других опухолевых заболеваний и увеличенным риском развития ОМЛ была отмечена у пациентов, излеченных от лимфомы Ходжкина. Доказано, что не столько кумулятивная доза, сколько интенсивность дозового воздействия обусловливает повышение частоты заболеваемости ОМЛ. Риск развития вторичного ОМЛ наиболее высок в период от 2 до 9 лет после завершения предшествующей ХТ. В 85 % случаев вторичные лейкозы возникают в сроки до 10 лет от окончания лечения [3,4]. Этиология и специфические факторы, приводящие к развитию вторичных миелоидных опухолей, полностью не изучены. В патогенез вовлечены многие генетические пути и кооперативные мутации.

Клинические проявления при ОМЛ обычно связаны с изменениями в гемограмме – цитопенией:

* Нейтропения – бактериальные инфекции, проявляющиеся, как правило, лихорадкой.
* Анемия – слабость, утомляемость. Общая слабость присутствует у большинства пациентов и может наблюдаться за несколько месяцев до установления диагноза.
* Тромбоцитопения – геморрагический синдром в виде петехий, кровоточивости десен, рецидивирующих носовых кровотечений, мено- и метроррагии.
* В некоторых случаях могут наблюдаться оссалгии, В-симптомы (лихорадка, снижение массы тела, выраженная потливость).
* В ряде случаев у пациентов в течение нескольких месяцев до обращения может наблюдаться немотивированная слабость.

При остром миеломонобластном лейкозе и остром монобластном лейкозе характерна гиперплазия десен и пациенты могут первоначально обращаться к врачу-стоматологу [5].

Прогностическими факторами общей выживаемости (ОВ) при мастоцитозе являются подтип по ВОЗ, пожилой возраст, потеря массы тела, анемия, тромбоцитопения, гипоальбуминемия и избыток бластов в костном мозге (>5%) в анамнезе [6].

Таблица 1-1. Классификация мастоцитоза по ВОЗ.

| **Классификация мастоцитоза по ВОЗ** |
| --- |
| 1. Кожный мастоцитоз (КМ) |
| 2. Системный мастоцитоз |
| a. Индолентный системный мастоцитоз (ИСМ)\*. |
| b. Тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ)\*. |
| c. Системный мастоцитоз с ассоциированным гематологическим новообразованием (СМ-АГН)\*\* |
| d. Агрессивный системный мастоцитоз (АСМ)' |
| e. Тучноклеточный лейкоз (ТКЛ) |
| 3. Саркома тучных клеток (СТК) |
| **Примечание:**  \*Для полной диагностики этих подтипов требуется информация о результатах исследований B и C.20 Все эти данные могут быть недоступны на момент первичной диагностики тканей  \*\*Эта категория эквивалентна ранее описанному системному мастоцитозу с ассоциированным клональным гематологическим заболеванием не тучных клеток (СМ-АГЗ НТК). АГЗ НТК и АГЗ могут использоваться как синонимы. |

***Системный мастоцитоз***

Системный мастоцитоз (СМ) встречается преимущественно у взрослых и определяется многоочаговым гистологическим поражением костного мозга (который поражается практически всегда) или других внекожных органов, а также цитологическими и биохимическими признаками системного заболевания. Диагноз СМ устанавливается при наличии хотя бы 1 основного и 1 второстепенного или 3 второстепенных из следующих критериев [7].

Основные критерии

• Мультифокальные плотные инфильтраты ТК (>15 ТК в совокупности), выявленные в срезах БМ и/или другого внекожного(-ых) органа(-ов) с помощью триптазной иммуногистохимии или других окрасок

Второстепенные критерии

• В инфильтратах ТК, выявленных в срезах БМ или других внекожных органов, >25% ТК имеют веретенообразную форму, или: в мазках БМ атипичные ТК (тип I плюс тип II) составляют >25% всех ТК

• *KIT+* ТК в КМ, крови или другом внекожном органе (органах) коэкспрессируют CD2 и/или CD25

• Уровень триптазы в сыворотке крови >20 нг/мл (не учитывается в случаях с АГЗ НТК)

• Обнаружение точечной мутации *KIT* по кодону 816 в крови или других внекожных органах

Далее СМ подразделяются на следующие категории:

- Индолентный системный мастоцитоз (ИСМ)

- Тлеющий системный мастоцитоз (ТСМ)

- СМ с ассоциированным клональным гематологическим заболеванием не ТК (сокращенно СМ-АГЗ НТК или АГН — ассоциированное гематологические новообразование)

- Агрессивный системный мастоцитоз

- ТКЛ

***Агрессивный системный мастоцитоз***

Для определения подтипа СМ обычно проводят биопсию костного мозга, определение уровня триптазы в сыворотке крови, полный анализ крови с дифференциальной диагностикой и функциональные пробы печени. В дополнение к этим оценкам необходимо определить наличие результатов В и С Алгоритм определения АСМ и ТКЛ изображен на рис. 1-1. Поскольку заявка ориентирована на АСМ и ТКЛ, диагностика других подтипов СМ здесь не рассматривается.

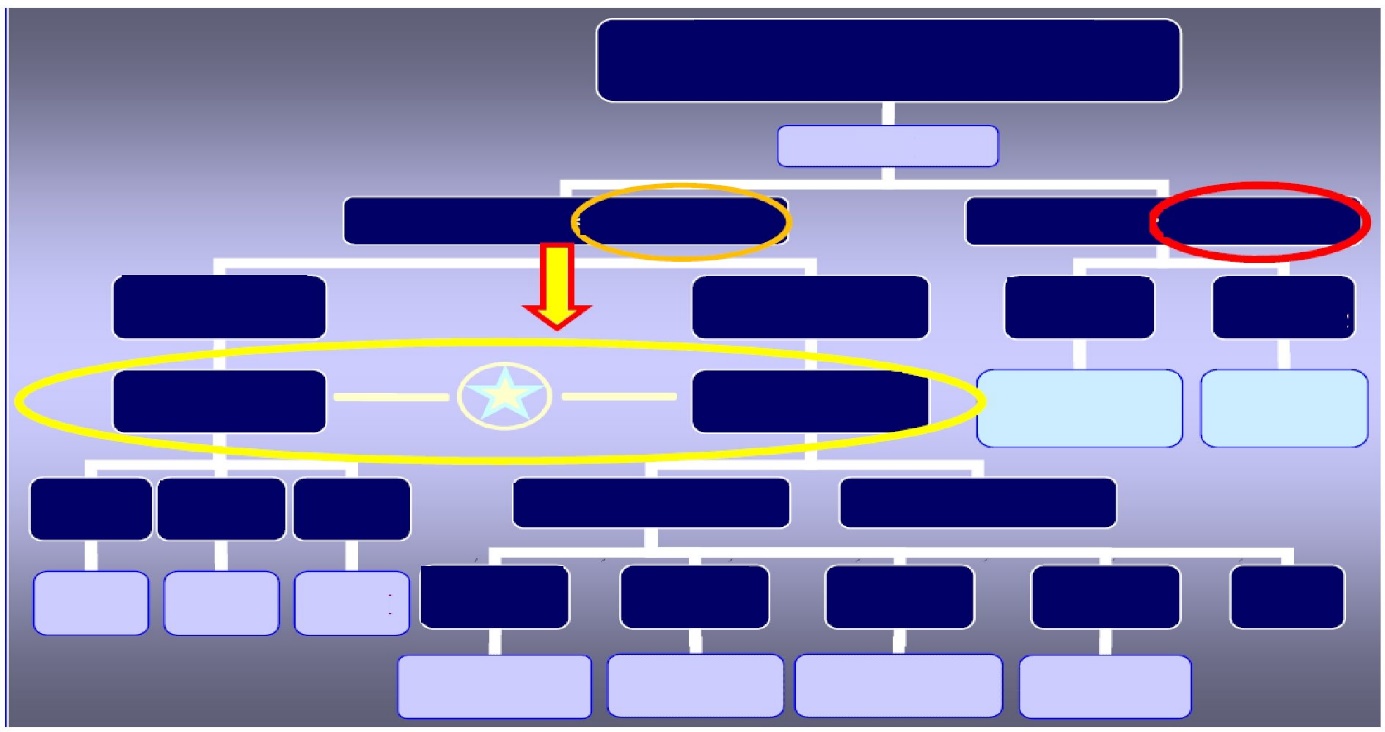
Как показано на рис. 1, АСМ должен быть связан с наличием одного или нескольких клеточных результатов, т.е. связанных с нарушением функции органа вследствие чрезмерной инфильтрации ТК.

Клинические проявления присутствуют при агрессивном системном мастоцитозе и могут наблюдаться при ТКЛ. К ним относятся цитопения, пальпируемая гепатомегалия с асцитом и повышением печеночных проб, пальпируемая спленомегалия с гиперспленизмом, мальабсорбция вследствие инфильтрации кишечного тракта ТК с гипоальбуминемией и потерей веса, поражение костей с образованием крупных остеолизов и/или тяжелым остеопорозом со спонтанными и/или патологическими переломами.

***Тучноклеточный лейкоз***

Для ТКЛ характерно наличие ≥20% ТК в мазке КМ (рис. 1-1). В зависимости от того, имеется ли в мазке периферической крови ≥10% ТК или менее 10%, диагностируется лейкемический ТКЛ или алейкемический ТКЛ. Алейкемический ТКЛ встречается несколько чаще, чем лейкемический ТКЛ (~60% случаев) [8].

Рисунок 1-1. Пошаговый подход в определении подвариантов системного мастоцитоза: предложенный алгоритм с использованием критериев ВОЗ



**1 основной + 1 второстепенный *или***

**3 второстепенных критерия СМ**

**СM**

**Мазок КМ < 20% ТК**

**Мазок КМ < 20% ТК**

**ФАБ/ВОЗ: нет АГЗ НТК**

**Результаты B**

**Результаты C**

**Нет результатов B**

**Нет результатов C**

**2/3 результата B, но**

**нет результатов C**

**≥ 1 результата C**

**ИСМ**

**ССМ**

**АСМ**

**ФАБ/ВОЗ:**

**АГЗ НТК**

**СМ-АГЗ НТК по ФАБ/ВОЗ**

**Мазок ПК**

**< 10% ТК**

**Мазок ПК ≥ 10% ТК**

**Нелейкемический**

**ТКЛ**

**ТКЛ**

**Миелоидные новообразования**

**Лимфоидные новообразования**

**Эозинофилы⭡ + рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)**

**Бласты ≥ 20%**

**Моноциты >1000**

**+ дисплазия**

**Дисплазия**

**Другое**

**СМ ГЭС/ХЭЛ**

**СМ-ОМЛ**

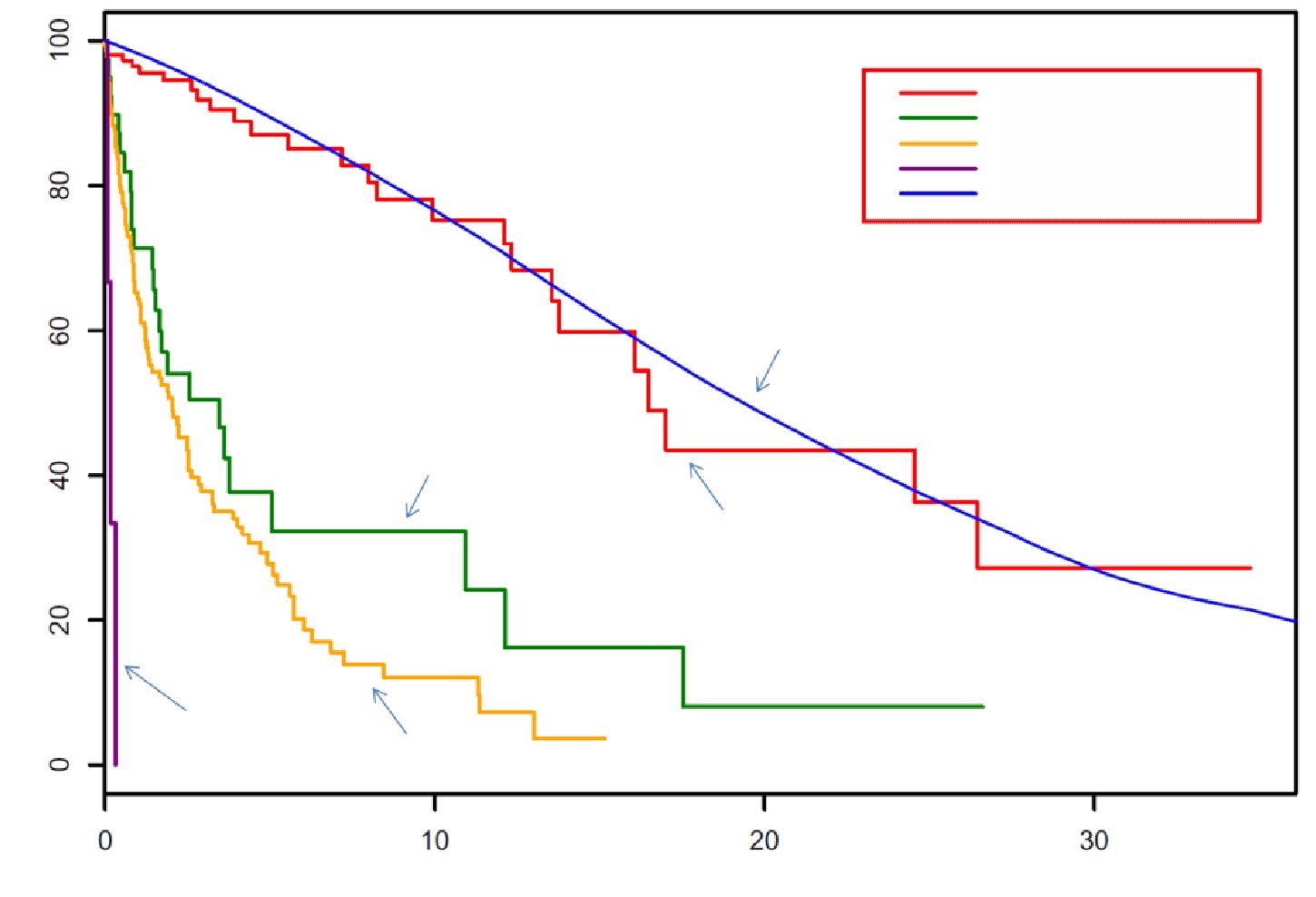
**СМ-ХММЛ**

**СМ-МДС**

АСМ ассоциируется с плохим прогнозом, медиана ОВ составляет 3,5 года у пациентов с АСМ, 2 года у пациентов с АГЗ (СМ-АГЗ) и менее 6 месяцев у пациентов с ТКЛ (рис. 1-2).

В подгруппе пациентов с СМ-АГЗ прогноз различается в зависимости от типа имеющегося сопутствующего гематологического новообразования (рис. 1-3).

Рисунок 1-2. Общая выживаемость пациентов с системным мастоцитозом в зависимости от подтипа.**\***Рисунок адаптирован из публикации (Lim, Tefferi, et al., 2009).



ИСМ, (n=159)

АСМ, (n=41)

АГЗ, (n=138)

ТКЛ, (n=4)

Ожидаемая выживаемость в США

Ожидаемая выживаемость в США

АСМ

ИСМ

ТКЛ

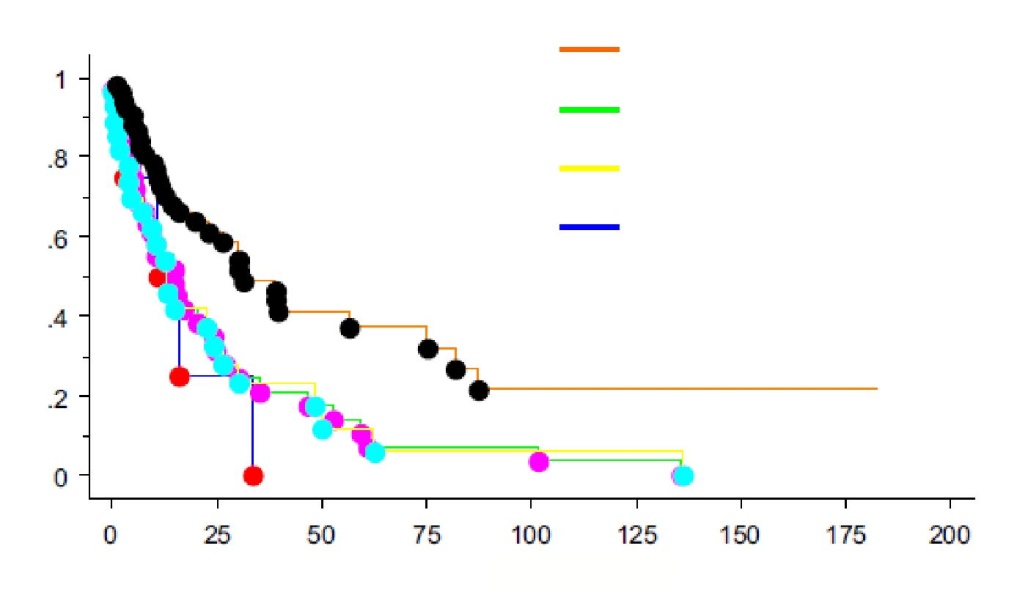
СМ-АГЗ

Годы от постановки диагноза

01 октября 2008 г.

Выживаемость

Рисунок 1-3. Общая выживаемость пациентов системным мастоцитозом с сопутствующими миелоидными новообразованиями.



Общ. Выживаемость

**СМ-МПН**

**СМ-ХММЛ**

**СМ-МДС**

**СМ-ОЛ**

Время (месяцы)

\*Рисунок адаптирован из публикации (Pardanani et al., 2009).

### 1.7.2. Существующие варианты терапии

***Острый миелоидный лейкоз***

Хотя 50 лет назад ОМЛ был неизлечим, в настоящее время он излечивается у 35-40% взрослых пациентов в возрасте 60 лет и моложе и у 5-15% пациентов старше 60 лет [9]. Лечение ОМЛ по возможности проводится с целью излечения. Общая терапевтическая стратегия у пациентов с ОМЛ не претерпела существенных изменений за более чем 30 лет. У пациентов, подходящих для интенсивной индукционной химиотерапии, лечение состоит из комбинации антрациклинов и цитрабина для непрерывного введения по классической схеме 3+7, т.е. 3 дня внутривенного введения антрациклинов в сочетании с 7 днями непрерывного внутривенного введения цитрабина.

Если после интенсивной терапии достигнута полная ремиссия, необходимо проводить соответствующую постремиссионную терапию. Единого мнения о наилучшем лечении после ремиссии не существует, однако в зависимости от группы риска оно предпочтительно включает химиотерапию на основе цитрабина в промежуточных или высоких дозах, или состоит из трансплантации стволовых клеток. Пациенты с ОМЛ низкого риска должны получить не менее одного цикла интенсивной консолидирующей химиотерапии на основе цитрабина. Пациенты с ОМЛ в промежуточной и высокой группах риска, имеющие родственника первой степени родства с идентичными HLA, могут быть кандидатами на алло-ТСК, если их возраст и функциональный статус позволяют проводить такое лечение.

В ЕС недавно одобренные препараты включают децитабин (Дакоген), разрешенный для лечения взрослых пациентов с недавно диагностированным *de novo* или вторичным острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которые не являются кандидатами на стандартную индукционную химиотерапию. Азацитидин (Вайдаза) также разрешен для лечения взрослых пациентов, не подходящих для трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), с: миелодиспластическими синдромами (МДС) промежуточного-2 и высокого риска по Международной прогностической балльной системе (IPSS); хроническим миеломоноцитарным лейкозом (ХММЛ) с 10-29% бластов в костном мозге без миелопролиферативных нарушений, острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) с 20-30% бластов и мультилинейной дисплазией, согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), и ОМЛ с >30% бластов в костном мозге, согласно классификации ВОЗ. Наконец, гистамина дигидрохлорид (Цеплен) разрешен к применению у взрослых пациентов с ОМЛ в первой ремиссии, одновременно получающих терапию интерлейкином-2 (ИЛ-2).

Пациенты с АСМ, СМ-АГН или ТКЛ имеют ограниченные возможности лечения и, как правило, имеют плохой прогноз с сокращенной продолжительностью жизни [10]. На сегодняшний день в ЕС не существует утвержденных стандартных методов лечения АСМ или ТКЛ, однако имеются различные виды терапии, которые широко используются в клинической практике [11].

### 1.7.3. Вводная информация по исследуемой терапии

В апреле 2017 года мидостаурин был одобрен в США для лечения взрослых пациентов с впервые диагностированным острым миелолейкозом (ОМЛ) с положительной мутацией FMS-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3) (в сочетании со стандартной индукцией цитарабина и даунорубицина, а также консолидацией цитарабина), или агрессивным системным мастоцитозом (АСМ), системным мастоцитозом с сопутствующим гематологическим новообразованием (SM-AHN) или тучноклеточным лейкозом (MCL) (известный под общим названием «распространенный SM»).

В России препарат был одобрен в 2019 г. Мидостаурин – первый FLT3-ингибитор, одобренный для лечения больных ОМЛ с мутацией FLT.

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 аберрантного 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 С (РКС). 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.

Мидостаурин имеет большой опыт клинического применения. Благодаря высокой эффективности и безопасности, мидостаурин заслуженно занимает важную позицию среди препаратов, используемых в лечении ОМЛ.

PT-MDS, капсулы 25 мг, – воспроизведенный препарат мидостаурина, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия». Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному препарату мидостаурина Митикайд (владелец РУ – Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ. В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

В связи с этим представляется целесообразным проведение клинического исследования биоэквивалентности лекарственного препарата PT-MDS, капсулы, 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) в сравнении с оригинальным препаратом Митикайд, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария).

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата мидостаурина позволит снизить цену современной терапии ОМЛ и системного мастоцитоза.

## 1.8. Ожидаемые показания к применению

* в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией для лечения острого миелоидного лейкоза, у взрослых пациентов от 18 лет, имеющих дефект гена FLT3;
* в качестве монотерапии, у взрослых пациентов от 18 лет для лечения агрессивного системного мастоцитоза, системного мастоцитоза, ассоциированного с гематологическим неопластическим заболеванием и тучного лейкоза.

## Список **литературы**

## 

1. Hwang SM. Classification of acute myeloid leukemia. Blood Res. 2020 Jul 31;55(S1):S1-S4. doi: 10.5045/br.2020.S001. PMID: 32719169; PMCID: PMC7386892.
2. Shallis R.M. et al. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. // Blood Rev. 2019. Vol. 36. P. 70–87.
3. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. Острые лейкозы // Клиническая онкогематология: руководство для врачей. Под ред. Волковой М.А.. 2-е изд., перераб. и доп. 2007. P. 409–502.
4. Паровичникова Е.Н. et al. Клинический протокол ОМЛ-01.10 по лечению острых миелоидных лейкозов взрослых // Программное лечение заболеваний крови, под ред. Савченко В.Г. М.: Практика, 2012. P. 153–207.
5. Клинические рекомендации острые миелоедные лейкозы. 2022. https://npngo.ru/biblioteka/klinicheskie\_rekomendatsii\_\_2022\_god\_
6. Tefferi A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, Patnaik MM, Hanson CA, Pardanani A, Gilliland DG, Levine RL. Detection of mutant TET2 in myeloid malignancies other than myeloproliferative neoplasms: CMML, MDS, MDS/MPN and AML. Leukemia. 2009 Jul;23(7):1343-5. doi: 10.1038/leu.2009.59. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19295549; PMCID: PMC4654626.
7. Valent, P., Horny, H.P., Escribano, L., Longley,B.J., Li, C.Y., Schwartz, L.B., Marone, G., Nu~nez,R., Akin, C., Sotlar, K., Sperr, W.R., Wolff, K.,Brunning, R.D., Parwaresch, R.M., Austen, K.F.,Lennert, K., Metcalfe, D.D., Vardiman, J.W. & Bennett, J.M. (2001) Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal. Leukemia Research, 25, 603–625.
8. Georgin-Lavialle, S., Lhermitte, L., Dubreuil, P., Chandesris, M.O., Hermine, O. & Damaj, G. (2013) Mast cell leukaemia. Blood, 121, 1285–1295.
9. Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al; EuropeanLeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2010;115(3):453-474
10. Tefferi A, Pardanani A, Lim KH, Abdel-Wahab O, Lasho TL, Patel J, Gangat N, Finke CM, Schwager S, Mullally A, Li CY, Hanson CA, Mesa R, Bernard O, Delhommeau F, Vainchenker W, Gilliland DG, Levine RL. TET2 mutations and their clinical correlates in polycythemia vera, essential thrombocythemia and myelofibrosis. Leukemia. 2009 May;23(5):905-11. doi: 10.1038/leu.2009.47. Epub 2009 Mar 5. PMID: 19262601; PMCID: PMC4654629.
11. Y. Ustun *Et Al.* , "Evaluation of the Reliability of Cone-beam Computed Tomography Scanning and Electronic Apex Locator Measurements in Working Length Determination of Teeth with Large Periapical Lesions," *JOURNAL OF ENDODONTICS* , vol.42, no.9, pp.1334-1337, 2016
12. Инструкция по медицинскому применению препарата мидостаурин https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\_View\_v2.aspx?routingGuid=34a6b506-66d5-47bf-ac59-aa4c92081b63

# ФИЗИЧЕСКИЕ, ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

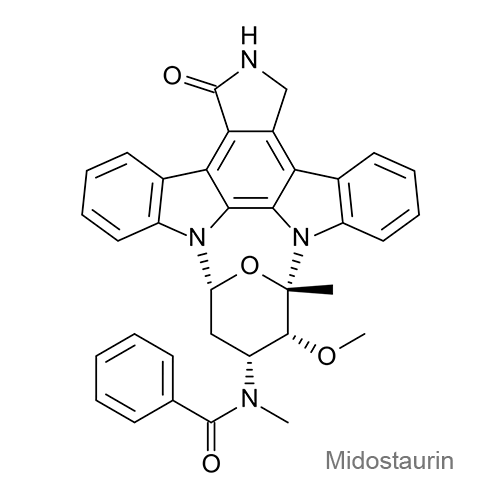
## 2.1. Описание свойств исследуемого препарата

### 2.1.1. Химическая формула

C35H30N4O4

### 2.1.2. Структурная формула

Рисунок 2-1. Структурная формула мидостаурина.

****

**Молекулярная масса:** 570,637 г/моль.

### 2.1.3. Физико-химические и фармацевтические свойства

Действующее вещество представляет собой слегка гигроскопичный кристаллический порошок от белого до светло-желтого или светло-зеленого цвета. Благодаря своим липофильным свойствам, отсутствию ионизируемых соединений и планарной структуре, он практически нерастворим в водной среде независимо от рН, но проявляет повышенную растворимость в менее полярных спиртах и полярных апротических растворителях. В результате этих свойств действующее вещество растворяется в комбинации жидких вспомогательных веществ внутри капсулы, которая самоэмульгируется при растворении в водной среде.

## 2.2. Лекарственная форма

### 2.2.1. Название лекарственной формы

Капсулы.

### 2.2.2. Описание лекарственной формы

Лекарственный препарат PT-MDS планируется выпускать в единственной дозировке – 25 мг.

Капсулы……

В таблице 2-1 приведен состав лекарственного препарата PT-MDS, капсулы, 25 мг (АО «Р-Фарм»).

### 2.2.3. Состав лекарственной формы

Таблица 2-1. Состав готовой лекарственной формы препарата PT-MDS, капсулы, 25 мг.

| **Для дозировки:** | **25 мг** |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |
| Мидостаурин |  |
| *Вспомогательные вещества:* |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
| **Масса таблетки** |  |

Препарат PT-MDS, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия, полностью соответствует по качественному и количественному составу вспомогательных веществ референтному препарату Митикайд, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) имея минимальные различия в качественном и количественном составе некоторых вспомогательных веществ (табл. 2-2).

Таблица 2-2. Сопоставление составов препарата PT-MDS (АО «Р-Фарм», Россия) и референтного препарата Митикайд, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария) в дозировке 25 мг.

| **Компонент** | PT-MDS | Митикайд |
| --- | --- | --- |
| *Действующее вещество:* |  |  |
| Мидостаурин | 25 мг | 25 мг |
| *Вспомогательные вещества:* |  |  |
| 1 |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
| **Масса капсулы** |  |  |
| **Примечание:** | | |

При предлагаемой дозировке 25 мг мидостаурин имеет низкую растворимость в воде в физиологическом диапазоне pH, как это определено Системой биофармацевтической классификации (BCS), и высокую проницаемость и, следовательно, классифицируется как класс II по BCS.

### 2.2.4 Форма выпуска

Капсулы, 25 мг.

По 14 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой (материал комбинированный для холодной формовки) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полиэтилена или полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 2 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Пачки помещают в групповую упаковку.

## 2.3. Правила хранения и обращения

### 2.3.1. Условия хранения и транспортировки

При температуре не выше 25 °С.

### 2.3.2. Срок годности

2 года.

### 2.3.3. Правила по обращению с препаратом

Не требует особых мер предосторожности при использовании.

# 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

## Введение и резюме

Так как препарат PT-MDS (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат мидостаурина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату мидостаурина Митикайд, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия, планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-MDS были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата мидостаурина. Поскольку лекарственный препарат PT-MDS является воспроизведенным препаратом, собственные доклинические исследования не проводились.

Программа фармакологических исследований мидостаурина включала исследования первичной фармакодинамики, вторичной фармакодинамики, фармакологической безопасности и фармакокинетических взаимодействий.

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. Хотя мидостаурин обладает высокой аффинностью связывания с сильным ферментным ингибированием рецепторов FLT3 и мутировавшего KIT, он не является очень селективным ингибитором киназ. Это может объяснить необъяснимые эффекты в токсикологических исследованиях повторных доз и безопасности для человека.

При пероральном и внутривенном введении радиоактивность быстро распределялась по всем изученным тканям, а отношение ткани к крови (Т/В) в большинстве тканей было выше 1 через 5 мин после введения дозы. Наибольшая радиоактивность, связанная с 14С, была обнаружена в органах или тканях, участвующих во всасывании, метаболизме и выделении, таких как органы желудочно-кишечного тракта, печень (T/B 40x) и почки (T/B 12-15x), а также в буром жире (T/B 10-30x) и в железистых тканях, таких как поджелудочная железа (T/B 9-11x) и надпочечники (T/B 12-30x). Мидостаурин показал очень высокое связывание с белками плазмы крови крысы, собаки и человека (>99%). Доля несвязанной фракции (Fu) зависела от метода измерения: ~1,2% для крысы, собаки и человека при измерении методом ультрафильтрации и 0,10%, 0,08% и 0,01—0,07% для крысы, собаки и человека, соответственно, при измерении методом равновесной гель-фильтрации. В организме крысы, кролика, собаки мидостаурин выводился в основном путем интенсивного окислительного метаболизма. Основные пути биотрансформации, отмеченные в исследованиях всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, включали моногидроксилирование, O-деметилирование, N-деметилирование (только у человека) и гидролиз амидов (только у человека). O-деметилирование и/или N-деметилирование в сочетании с дополнительным гидроксилированием приводило к образованию нескольких дополнительных метаболито

Токсикологическая программа исследования мидостаурина включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

В исследованиях многократных доз на собаках у отдельных животных наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений, удлинение интервала P-Q и единичные случаи АВ-блокады.

В исследованиях повторных доз токсичность проявлялась в отношении желудочно-кишечного тракта (рвота у собак и обезьян, диарея и изменение слизистой оболочки), семенников (снижение сперматогенеза), костного мозга (гипоклеточность) и лимфоидных органов (истощение/атрофия). Воздействие на костный мозг и лимфоидные органы сопровождалось гематологическими изменениями в виде снижения лейкоцитов, лимфоцитов и эритроцитарных показателей. В длительных исследованиях продолжительностью ≥ 3 месяцев у крыс, собак и обезьян наблюдалось постоянное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) без гистопатологических корреляций.

Все эти токсикологические данные, полученные на крысах и собаках, согласуются с результатами исследований на животных других мультикиназных ингибиторов, таких как сунитиниб, сорафениб, понатиниб и регорафениб. Для мидостаурина в ПУР включены лейкопения, легочная токсичность и нарушения сердечной деятельности.

При исследовании фертильности у крыс мидостаурин вызывал снижение фертильности, дегенерацию и атрофию яичек, снижение подвижности сперматозоидов, олиго- и аспермию, увеличение числа резорбций, снижение частоты наступления беременности, количества имплантатов и живых эмбрионов.

В исследованиях эмбрио-фетального развития у крыс и кроликов наблюдалось увеличение числа поздних резорбций, снижение массы плода и уменьшение окостенения скелета. При исследовании пре- и постнатального развития отмечены дистоция у матери и уменьшение размера помета, снижение массы тела детенышей, ускорение полного открытия глаз и замедленный акустический рефлекс вздрагивания

Исследования генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, охватывающие соответствующие конечные точки генотоксичности, не выявили признаков мутагенной или кластогенной активности

Исследования канцерогенности не проводились. Такой подход согласуется с руководством ICH S1A, согласно которому не требуется проводить долгосрочные исследования канцерогенности, если продолжительность жизни в указанных популяциях пациентов невелика. Общая медиана выживаемости пациентов с показанием АСМ/СМ-АГН/ТКЛ составляет 26 месяцев. Общая медиана выживаемости пациентов с показанием ОМЛ составляет около 5 лет, однако эти пациенты получают также химиотерапию и поэтому могут иметь повышенный риск развития рака.

Мидостаурин может нанести вред плоду при приеме беременной женщиной. Надлежащих строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Репродуктивные исследования на крысах и кроликах показали, что мидостаурин токсичен для плода. Неизвестно, выделяется ли мидостаурин или его активные метаболиты с грудным молоком у человека. Имеющиеся доклинические данные показали, что мидостаурин и его активные метаболиты проникают в молоко лактирующих крыс. Исследования мидостаурина на животных показали нарушение фертильности.

При исследовании фототоксичности не было зарегистрировано никаких токсикологических признаков, что позволяет предположить, что если связывание с меланином и происходит, то это, по-видимому, не имеет токсикологических последствий

## 3.1 Доклиническая фармакология

### 3.1.1. 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 аберрантного 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 С (РКС). 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).

Данные *in vitro* показывают, что мидостаурин ингибирует мутантные рецепторы KIT D816V при уровнях воздействия, достигаемых в пациентов (среднее достигнутое воздействие выше IC50). Данные *in vitro* показывают, что рецепторы KIT дикого типа ингибируются в гораздо меньшей степени при этих концентрациях (среднее достигнутое воздействие ниже IC50) [2].

### 3.1.2. Первичная фармакодинамика

**Первичная фармакодинамика *in vitro***

***Активность мидостаурина против очищенных изоформ киназ (RD-2008-01357)***

Мидостаурин был протестирован в концентрации 1 мкΜ в нескольких повторностях против 220 очищенных киназ. Значения ингибирования ≥ 80% наблюдались для 12 киназ при использовании 1 мкΜ мидостаурина. Для этих 12 киназ и выбранной группы ферментов (исходя из их чувствительности к препарату и сходства последовательностей) были проведены определения IC50. IC50 против FLT3 дикого типа и мутировавшей киназы FLT3 D835Y составляла 19,8 и 3,64 нМ соответственно [1].

***Активность мидостаурина против KIT дикого типа и других очищенных изоформ киназы (Fabbro et al, 2000, и PKF-98-02545)***

Ингибирование KIT дикого типа, различных изоформ протеинкиназы С и других киназ исследовали несколькими различными методами, включая включение 32P из [γ-32Ρ]ΑΤΡ. В отношении KIT дикого типа, обычных изоформ PKC, PPK, киназы SYK семейства src и проангиогенной киназы KDR (VEGFR2) отмечена антикиназная активность мидостаурина со значениями IC50 менее 1 мкΜ [1].

***Сродство связывания мидостаурина с очищенными киназами и киназными доменами (Karaman et al, 2008)***

Константы диссоциации для более чем 180 очищенных киназ или киназных доменов были определены методом конкурентного связывания с иммобилизованным мидостаурином. Константа сродства с мидостаурином была ниже 100 нМ для 36 киназ. Онкогенные мутанты FLT3 и мутанты KIT вошли в число киназ, к которым мидостаурин имел наибольшее сродство.

***Ингибирование пролиферации клеток ОМЛ с мутацией FLT3 (RD-2004-01878; Grundler, 2003)***

Линия мышиных про-В-клеток BaF3 экспрессирует мутации FLT3, связанные с ОМЛ (Grundler et al 2003). Мидостаурин подавлял рост клеток как FLT3-ВТД, так и FLT3-ТКД-мутантов в наномолярных концентрациях.

В последующем исследовании мидостаурин был протестирован в пролиферативном анализе с использованием клеточных линий ОМЛ человека, экспрессирующих FLT3 мутантного или дикого типа (RD-2004-01878). Некоторые из этих клеточных линий имели дополнительные мутации в онкогенах или были зависимы от факторов роста. Мидостаурин ингибировал две FLT3-ВТД-зависимые клеточные линии ОМЛ MV4-11 и MOLM13. Кроме того, мидостаурин ингибировал пролиферацию FIP1L-PDGFR-экспрессирующей эозинофильной клеточной линии EOL1. Мидостаурин не показал значительного ингибирования пролиферации в промиелоцитарной лейкемической линии PL21 человека, экспрессирующей FLT3-ВТД. Средние значения IC50, полученные для мидостаурина в различных линиях лейкозных клеток, приведены в таблице 3-1 вместе с информацией о соответствующем факторе роста [1].

Таблица 3-1. Ингибирование пролиферации клеток мидостаурином в различных линиях лейкозных клеток

| **Клеточная линия** | **Средняя IC50 [нМ] ± SEM (количество определений)** | | |
| --- | --- | --- | --- |
| **Мутация** | **Фактор роста** | **Пролиферация** |
| MV4-11 | Гомозиготная форма FLT3-ВТД | нет | 26,3 ± 7,1 (6) |
|  | K-ras-G12D/A18D |  |  |
| MOLM13 | Гетерозиготная форма FLT3-ВТД | нет | 48,4 ±6,9 (3) |
| PL-21 | Гетерозиготная форма FLT3-ВТД | нет | >1000 (3) |
| OCI-AML5 | FLT3 дикого типа | нет | 821 (1) |
|  | RAS дикого типа | ГМ-КСФ | 639 ± 70 (3) |
| MUTZ-2 | FLT3 дикого типа | ФСК | 902 (1) |
|  | RAS дикого типа |  |  |
| SEM | FLT3 дикого типа | нет | 91 ± 1 (2) |
|  | RAS дикого типа |  |  |
| SEM-K2 | FLT3 дикого типа | нет | 157 ±76 (3) |
|  | RAS дикого типа |  |  |
| EOL-1 | FIP1L-PDGFR | нет | 8,1 ±1,4 (3) |
| M07e \* | FLT3 дикого типа | ГМ-КСФ | 183 ± 16 (3) |
|  | RAS дикого типа | ФСК | 186 ± 24 (3) |
|  |  | ИЛ-3 | 158 (1) |
| HL-60 | FLT3 дикого типа | нет | 1334 ± 536 (3) |
|  | N-ras-Q61L |  |  |
| **Примечание:**  \*Влияние мидостаурина на пролиферацию клеток определяли с помощью AlamarBlue (\* или ATPLite, соответственно) и рассчитывали как процент ингибирования, а для расчета значений IC50 использовали кривые «доза-ответ», выраженные как среднее ± SEM, ( ) = количество экспериментов. | | | |

Антипролиферативная активность мидостаурина в клетках MV4-11 исследовалась и в других группах, в результате чего были получены значения IC50 в диапазоне от 12 до 35 нМ [3, 4].

***Цитотоксический ответ мидостаурина и CGP52421 на первичные мононуклеарные клетки (МНК) ОМЛ, экспрессирующие дикий или мутированный FLT3 (Knapper, 2006; Levis, 2006)***

Для анализа цитотоксичности использовались криоконсервированные первичные МНК ОМЛ, полученные из костного мозга и крови 96 пациентов с недавно диагностированным ОМЛ [5]. В данной работе значения IC50 были значительно выше, чем в исследованиях с использованием лейкозных клеточных линий, и составляли от 1 до 10 мкΜ. Цитотоксический ответ был весьма неоднородным, и было установлено, что статус мутации FLT3 не оказывает существенного влияния на цитотоксический ответ. Кроме того, было установлено, что вариации уровня экспрессии FLT3 мало влияют на чувствительность *in vitro* к мидостаурину. Также был исследован цитотоксический ответ мидостаурина в комбинации с цитарабином.

Полученные результаты показали, что статистические данные не подтверждают синергизма ни в одной из субпопуляций FLT3-мутаций, получавших комбинацию мидостаурина с цитарабином.

В другом аналогичном исследовании цитотоксичность мидостаурина также изучалась с использованием первичных образцов ОМЛ, взятых у пациентов (Levis, 2006). Мидостаурин (100 нМ) практически не вызывал цитотоксичности в образцах ОМЛ с FLT3 дикого типа и оказывал лишь незначительный эффект в образцах с мутантом FLT/ВТД (таблица 3-2). В соответствии с этими результатами были отобраны пять образцов и исследованы на цитотоксичность в ответ на мидостаурин и CGP52421, один из основных метаболитов мидостаурина. В диапазоне доз от 100 до 500 нМ CGP52421 был более цитотоксичен, чем мидостаурин. При совместном использовании мидостаурина и CGP52421 в цитотоксическом анализе не наблюдалось разницы в эффекте одного CGP52421 по сравнению с комбинацией. Таким образом, в этом анализе CGP52421 оказался более цитотоксичным для бластов ОМЛ, чем его исходное соединение – мидостаурин [1].

Таблица 3-2. Сводные результаты МТТ-анализа для первичных образцов ОМЛ при получении мидостаурина.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Доза** | **FLT3 дикого типа** | **FLT3/ВТД** |
| 50 нМ | 96,4 ± 2,2 | 82,2 ± 4,8 |
| 100 нМ | 96,0 ± 2,7 | 79,2 ± 5,3 |

***Ингибирование пролиферации линий тучных клеток и первичных тучных клеток, экспрессирующих мутантный KIT (Growney, 2005; Gleixner, 2006)***

Мидостаурин был протестирован против 14 различных мутаций KIT, ассоциированных со злокачественными опухолями человека (ОМЛ, системная тучноклеточная болезнь и гастроинтестинальные стромальные опухоли) в мышиной гемопоэтической клеточной линии BaF3 [6]. Клетки, экспрессирующие KIT D816Y и D816V, были чувствительны к мидостаурину, несмотря на устойчивость к иматиниба мезилату. В этих клетках мидостаурин, но не иматиниба мезилат, ингибировал аутофосфорилирование c-KIT и активацию нижележащих эффекторов – трансдуктора сигнала и активатора транскрипции (Stat) 3 и 5.

В другом исследовании для анализа ингибирующего действия мидостаурина на фосфорилирование рецептора KIT и пролиферацию клеток использовались линии тучных клеток человека HMC-1.1 и HMC-1.2 [7]. HMC-1.1 экспрессирует мутацию V560G, а HMC-1.2 – мутации D816V и V560. Полное ингибирование фосфорилирования рецепторов наблюдалось при использовании 1 мкМ мидостаурина в обеих клеточных линиях, а значения IC50 для антипролиферативного эффекта мидостаурина варьировали от 50 до 250 нМ.

Антипролиферативная активность мидостаурина была также проверена на первичных тучных клетках, полученных от одного пациента с тлеющим системным мастоцитозом (ТСМ). Эта культура содержала в основном резистентные к иматинибу D816V-положительные клетки. В этой культуре значение IC50 для мидостаурина было близко к 50 нМ [7].

***Индукция апоптоза в клеточных линиях ОМЛ и АСМ (Armstrong, 2003; Odgerel, 2008; Nordigarden, 2009; Gleixner, 2006)***

Обработка 500 нМ мидостаурина приводила к выраженной индукции апоптоза, измеряемой по окрашиванию Annexin V, в клеточных линиях ОМЛ, экспрессирующих FLT3-ВТД (MV4-11) или сверхэкспрессирующих FLT3 дикого типа (SEMK2-M1) [8].

В другом исследовании обработка 100 нМ мидостаурина приводила к выраженной индукции апоптоза, определяемой по фрагментации ДНК с помощью TUNEL-анализа в FLT3-ВТД-экспрессирующей клеточной линии MV4-11 ОМЛ.

Для анализа механизма индуцирования мидостаурином апоптоза на уровне генов Bim и Puma, являющихся регуляторами апоптоза, мононуклеарные клетки нескольких пациентов ОМЛ с мутациями FLT3-ВТД были подвергнуты воздействию мидостаурина (100 и 300 нМ) (Nordigarden et al 2009). Клетки ОМЛ четырех пациентов реагировали на мидостаурин и демонстрировали снижение числа жизнеспособных клеток через 72 часа [1].

Анализ ПЦР в реальном времени продемонстрировал значительное повышение регуляции Bim и Puma через 24 часа лечения мидостаурином – от 1,3 до 4,7 раза по сравнению с отсутствием лечения.

Проапоптотические эффекты мидостаурина были также проанализированы на клеточных моделях АСМ [7]. Лечение мидостаурином приводило к выраженной индукции апоптоза, определяемой по окрашиванию PI/Annexin V в линии тучных клеток человека HMC-1.2, экспрессирующих KIT D816V. При электронной микроскопии в клетках HMC-1.2, культивируемых с мидостаурином, часто наблюдались признаки апоптоза: уменьшение размеров клеток, перемещения волны возбуждения в мембранах, вакуолизация и конденсация ядерного хроматина [1].

***Механизм синергетической активности мидостаурина (Seedhouse, 2006)***

Репарацию ДНК исследовали в клетках FLT3-ВТД и FLT3 дикого типа (Seedhouse et al, 2006). С помощью кометного анализа было обнаружено, что мидостаурин значительно ингибирует восстановление повреждений ДНК в экспрессирующей FLT3-ВТД клеточной линии MV4-11 и образцах пациентов с FLT3-ВТД, но не в клетках FLT3 дикого типа. Было показано, что снижение репарации ДНК в клетках FLT3-ВТД, обработанных мидостаурином, связано с понижением экспрессии мРНК и белка RAD51 и коррелирует с поддержанием уровня фосфорилированного H2AX, что позволяет предположить, что мидостаурин ингибирует путь репарации двойного­разрыва нити гомологичной рекомбинации в клетках FLT3-ВТД. Это позволило предположить, что мидостаурин может изменить фенотип резистентности клеток FLT3-ВТД-ОМЛ к препарату путем ингибирования восстановления генотоксических повреждений, вызванных химиотерапией [1].

***Влияние мидостаурина в комбинации с другими препаратами на клеточные линии АСМ (Gleixner, 2006)***

Для того чтобы определить, приводит ли добавление мидостаурина к другим препаратам к повышению эффективности, мидостаурин в сочетании с несколькими TKI или стандартными препаратами оценивали в линии тучных клеток человека HMC-1 по поглощению 3H-тимидина. Было обнаружено, что мидостаурин взаимодействует с AMN107 (новым препаратом, направленным против ТК), иматинибом и кладрибином в ингибировании роста HMC-1. Однако четкое синергическое взаимодействие препаратов наблюдалось только с мутантом V560G, экспрессирующим вариант клеток HMC-1.1, тогда как в мутанте D816V / V560G, экспрессирующем клетки HMC- 1.2, синергическое взаимодействие препаратов было слабым [1].

***Биологическая активность в присутствии плазмы крови (PKF-98-02553)***

В изначальном исследовании в присутствии 10% человеческой плазмы было обнаружено снижение мидостаурин-опосредованного ингибирования активности PKC-α примерно на один порядок. Этот эффект был специфичен для человеческой плазмы, поскольку ни мышиная, ни крысиная, ни свиная плазма не оказывали влияния на способность мидостаурина ингибировать PKC-α. Дополнительные исследования показали, что среди белков плазмы крови человека, ответственных за этот эффект, наиболее вероятным является α-1-кислый гликопротеин (AAG), затем α-1-антитрипсин и альбумин. Действительно, в присутствии 1,0 мг/мл человеческого AAG, что соответствует 20 мкΜ (нормальный циркулирующий уровень AAG в плазме крови человека), IC50 для ингибирования PKC-α *in vitro* сдвигалась на два порядка. Аналогичный сдвиг IC50 для антипролиферативного действия мидостаурина в отношении клеток карциномы мочевого пузыря человека T24, эпидермоидной карциномы A431 и карциномы толстой кишки HCT-116 наблюдался в присутствии AAG человека. При проведении анализа в присутствии 1,0 мг/мл крысиного AAG эффекта не наблюдалось [1].

***Анализ активности свободного препарата ex vivo с помощью ингибиторного анализа плазмы (Levis, 2006)***

Фармакодинамическая активность образцов плазмы крови пациентов с ОМЛ, получавших мидостаурин, была проанализирована в репортерном анализе *ex vivo*. В этом исследовании биологическая активность мидостаурина в плазме крови по сравнению со средой была в 100 раз ниже. Этот эффект, вероятно, связан со связыванием мидостаурина с белками плазмы, что приводит к снижению содержания фармакологически активной свободной фракции. Однако ингибирование фосфорилирования мишеней было продемонстрировано на примере плазмы крови пациентов, получавших мидостаурин.

***Фармакологический профиль основных метаболитов мидостаурина (RD-2008-01357; RDS-2015-00401; Zarrinkar, 2009; Karaman, 2008; Levis, 2006; Peter, 2015)***

В организме человека мидостаурин быстро трансформируется в основном в два основных метаболита: 7-гидрокси-производное CGP52421, состоящее из двух эпимеров, и продукт О-деметилирования CGP62221. Биологическая активность обоих метаболитов была проанализирована с целью выяснить, могут ли они вносить вклад в фармакологическую активность исходного соединения. В целом метаболит CGP62221 показал целевую активность в биологических анализах, аналогичную мидостаурину. CGP52421, показал активность до одного log слабее по сравнению с мидостаурином. 7-гидрокси-производное CGP52421 существует в двух эпимерных формах, которые, как было установлено, проявляют сходную биологическую активность в клеточных анализах (RDS-2015-00401) [1].

***Ингибирование аутофосфорилирования рецептора и фосфорилирования субстрата в FLT3-зависимых клеточных системах (Barry, 2007; Weisberg, 2008)***

Влияние мидостаурина на аутофосфорилирование FLT3, фосфорилирование STAT5 и ERK было проверено на мышиных клетках BaF3 [9]. Клетки экспрессировали несколько конститутивно активных онкогенных мутантов FLT3, которые были выявлены у пациентов ОМЛ. В их число вошли мутанты FLT3- ВТД (внутренняя тандемная дупликация) и FLT3-ТКД (тирозинкиназный домен). Все мутации активационной петли были выявлены у пациентов ОМЛ, но с разной частотой и разным трансформирующим потенциалом. Наиболее распространенной является мутация D835V. Мидостаурин дозозависимым образом ингибировал фосфорилирование рецептора FLT3 и его последующих мишеней STAT5 и ERK. Снижение фосфо-сигнала наблюдалось при концентрациях мидостаурина 30 нМ для мутанта FLT3-ВТД и 100 нМ для мутантов FLT3-ТКД [1].

***Ингибирование аутофосфорилирования рецепторов и фосфорилирования субстратов в клеточных системах ОМЛ (Odgerel, 2008; Armstrong, 2003; George, 2004; Knapper, 2006)***

Мидостаурин ингибировал фосфорилирование FLT3, STAT5, ERK и AKT в зависимости от концентрации. Эти результаты указывают на то, что мидостаурин подавляет активность сигнального пути FLT3 в клетках ОМЛ [10,11,12]. Фармакодинамическая активность мидостаурина определялась также в первичных мононуклеарных клетках, полученных от пациентов ОМЛ с FLT3-мутантами или FLT3 дикого типа. Мидостаурин ингибировал фосфорилирование рецептора FLT3 в концентрациях, аналогичных тем, которые наблюдались в клеточных линиях, полученных не от пациентов. Аналогичные результаты были получены для мононуклеарных клеток, полученных из костного мозга пациентов с ОМЛ с рецептором FLT3 дикого или мутированного типа (Odgerel et al 2008) [10].

***Ингибирование аутофосфорилирования рецептора и фосфорилирования субстрата в KIT-зависимых клеточных системах (Growney, 2005; Gleixner, 2006; Lee, 2011)***

При СМ рецептор KIT часто мутирует и конститутивно активируется лиганд-независимым образом. Для оценки фармакодинамического эффекта мидостаурина и определения его влияния на аутофосфорилирование KIT и фосфорилирование STAT5 использовались мышиные клетки BaF3, экспрессирующие несколько конститутивно активных онкогенных мутантов KIT, встречающихся у пациентов СМ (Growney et al 2005). Результаты этого исследования показали, что сигнал посредством фосфорилирования снижался при концентрациях мидостаурина 10-50 нМ.

В другом исследовании для анализа ингибирующего действия мидостаурина на фосфорилирование рецептора KIT и пролиферацию использовались линии тучных клеток человека HMC-1.1 и HMC1.2 (Gleixner et al 2006). Полное ингибирование фосфорилирования рецепторов наблюдалось при использовании 1 мкМ мидостаурина в обеих клеточных линиях.

В одном из анализов использовались антитела, распознающие фосфорилированные формы KIT-D816V или KIT-D816Y (Gleixner et al 2006). Мидостаурин полностью ингибировал фосфорилирование KIT-D816V при концентрации 1 мкМ, в то время как иматиниб был неэффективен, а нилотиниб (AMN107) – лишь частично. Аналогичные результаты были получены для фосфорилирования рецептора KIT-D816V и экспрессии MITF в работе [1].

**Фармакодинамика *in vivo***

***Противоопухолевая активность мидостаурина против FLT3-ВТД-экспрессирующих клеток MV4-11 в модели ксенотрансплантации (RD-2014-00163)***

Антипролиферативная активность мидостаурина в отношении подкожно имплантированных самкам голой мыши без тимуса (5х106 клеток/200 мкл) клеток острого миелоидного лейкоза человека, экспрессирующих FLT3-ВТД, MV4-11. Через 10 дней после инокуляции начинали лечение мидостаурином в суточной дозе 5, 20, 50 и 150 мг/кг/10 мл. Лечение мидостаурином в дозе 5 и 20 мг/кг привело к снижению роста опухоли на протяжении всего эксперимента с конечным соотношением Т/С (%) 53 и 42 соответственно. Это различие не было статистически значимым. В то же время пероральные дозы 50 и 150 мг/кг приводили к значительной дозозависимой регрессии опухоли на протяжении всего эксперимента с конечной регрессией 58% и 100% соответственно. Противоопухолевая активность наблюдалась в дозах, не приводящих к существенному изменению массы тела. Однако в группе, получавшей 150 мг/кг, погибло одно животное. Причина смерти в отчете об исследовании не указана [1].

***Антилейкемическая активность мидостаурина в модели трансплантации костного мозга (ТКМ) (Weisberg, 2002)***

Антилейкемическая активность мидостаурина *in vivo* была исследована на мышах Balb/c, которым трансплантировали клетки костного мозга мыши, экспрессирующие FLT3-ВТД (Weisberg et al 2002). Эта модель создается примерно через 30 дней после трансплантации. Мидостаурин или плацебо (n=22 на группу) вводили перорально с 30-го по 88-й дни в исследовании 1 и с 25-го по 68-й дни в исследовании 2. Собранные данные включали общее и дифференцированное количество лейкоцитов, макроскопические морфологические признаки, массу селезенки. Органы всех животных фиксировали и анализировали на предмет гистологических признаков заболевания. Также был проведен анализ иммунного фенотипа клеток селезенки четырех животных из каждой группы. В двух отдельных экспериментах мидостаурин приводил к статистически значимо более высоким показателям выживаемости по сравнению с плацебо (p<0,005 и 0,009; лог-ранговый критерий). Средняя масса селезенки (401 мг) была статистически значимо выше у животных, получавших плацебо, по сравнению с мышами, получавшими мидостаурин (80 мг). Аналогичным образом, среднее количество лейкоцитов у животных, получавших плацебо, составило 25,8 х 106/мл по сравнению с 3,6 х 106/мл у животных, получавших препарат. Гистопатологическое исследование селезенки показало, что у мышей, получавших плацебо, строение селезенки было нарушено за счет выраженного разрастания красной пульпы, состоящей из созревающих миелоидных клеток и рассеянных смешанных мегакариоцитов. В селезенке наблюдалась выраженная гиперклеточность и миелоидная гиперплазия, состоящая преимущественно из зрелых гранулоцитарных элементов. В то же время у животных, получавших лекарственный препарат, наблюдалось частичное восстановление строения селезенки, уменьшение гиперплазии миелоидной ткани и соответствующее увеличение доли других гемопоэтических линий.

Уровень препарата в организме животных, получавших мидостаурин, анализировался у отдельных особей в конце исследования. Образцы крови были получены от шести мышей, умерщвленных через 8-12 ч после дозирования, и показали среднюю концентрацию 0,954 мкΜ, что значительно превышает диапазон антипролиферативных концентраций *in vitro* [1].

***Антилейкемическая активность мидостаурина в трансгенной мышиной модели FLT3-ВТД (Weisberg, 2008)***

Для дальнейшего изучения противоопухолевой эффективности мидостаурина *in vivo* была использована мышиная модель острого лейкоза, в которой опухолевая нагрузка оценивалась по неинвазивной визуализации люминесцирующих лейкемических клеток. Мышам линии NCr, Taconic, инокулировали клетки FLT3-ВТД-BaF3, стабильно экспрессирующие люциферазу светлячка. Для оценки лейкемической нагрузки использовалась неинвазивная визуализация, а мыши с установленным лейкозом были разделены на когорты со сходной нагрузкой заболевания. Мидостаурин, вводимый перорально в дозе 100 мг/кг один раз в день, подавлял развитие лейкоза у мышей по сравнению с контрольными животными, получавшими плацебо [1].

***Терапевтическая активность мидостаурина в трансгенной мышиной модели FLT3-ВТД, вызывающей заболевания В- или Т-лимфоидной ткани (Lee, 2005)***

Мидостаурин изучался также в трансгенной мышиной модели, в которой FLT3-ВТД экспрессировался под контролем промотора кроветворного гена vav. У большинства трансгенных мышей vav-FLT3-ВТД развилось миелопролиферативное заболевание (МПЗ) с высокой пенетрантностью. Клональное заболевание незрелых лимфоидных В- или Т-клеток наблюдалось еще у двух исходных мышей. Они могли быть вторично трансплантированы мышам-реципиентам, у которых быстро развивалось лимфоидное заболевание. Лечение этих мышей мидостаурином приводило к подавлению заболевания и статистически значимому продлению выживаемости [1].

**3.1.3.** **Вторичная фармакодинамика**

Вторичная фармакодинамика не была изучена. Представлены возможные дополнительные режимы действия мидостаурина, описанные в литературе, в том числе ингибирование анти-IgE-индуцированного высвобождения гистамина в базофилах и тучных клетках, реверсия Pgp-опосредованной множественной лекарственной устойчивости. Мидостаурин в фармакологических концентрациях ингибирует анти-IgE-индуцированное высвобождение гистамина в базофилах и тучных клетках, что может иметь клиническое значение для пациентов с АСМ/СМ-АГН/ТКЛ, являющихся кандидатами на таргетную лекарственную терапию [13]. Реверсия Pgp-опосредованной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) под действием мидостаурина может быть вызвана сверхэкспрессией Pgp (p-гликопротеина). Было обнаружено, что мидостаурин, ингибируя функцию Pgp, восстанавливает фенотип МЛУ, опосредованный Pgp. Отмечена проапоптотическая активность мидостаурина в отношении как мутировавших, так и не мутировавших (без мутации FLT3) бластных клеток ОМЛ с экспрессией Pgp [14].

**3.1.4. Фармакологическая безопасность**

***Нейротрансмиттерные эффекты in vitro в срезах и гомогенате мозга крыс (PKF 90-02620, не в соответствии с GLP):***

Влияние 10 мкмоль/л мидостаурина на высвобождение нейромедиаторов, 10 и 100 мкмоль/л мидостаурина на поглощение нейромедиаторов и 1 мМ мидостаурина на оборот фосфатидилинозитола исследовали в предварительно меченых срезах мозга крыс или гомогенате мозга. При концентрации 10 мкмоль/л [3H] норадреналин (НА), [3H]-серотонин (5-HT) и [3H]-дофамин снижались незначительно, тогда как [3H]ГАМК и [3H]ацетилхолин (ACh) не изменялись. Мидостаурин умеренно ингибировал (19%) базальное высвобождение [3H] ГАМК при 10 мкΜ и вызывал слабое ингибирование поглощения [3H]NA, [3H]5-HT и [3H]-ГАМК при 100 мкΜ в синаптосомах среднего мозга крысы. Кроме того, при концентрации 1 мМ мидостаурин не оказывал влияния на активность 1,4,5-трифосфат-5-фосфатазы и инозитол-монофосфатфосфатазы [1].

***Тест наблюдения за ЦНС in vivo, тест с ротародом, потенцирование вызванного этанолом наркоза и моторики у мышей (PKF 90-02621, не в соответствии с GLP):***

Самцы мышей Tif:MAGf (SPF) получали 10, 30, 100, 300 или 1000 мг/кг мидостаурина перорально (n=4). За мышами наблюдали до 24 часов и оценивали изменения в поведении. При пероральном применении 10-1000 мг/кг наблюдалось незначительное усиление атаксии через 0,5-4 часа после воздействия. В испытании с ротародом существенных различий по сравнению с контролем не наблюдалось. Через два часа после воздействия температура тела значительно повышалась при концентрации 10 мг/кг и выше, что может свидетельствовать о возможном влиянии на ЦНС. Мидостаурин не оказывал влияния на активность наркоза, вызванного этанолом. Наконец, мидостаурин не оказывал влияния на подвижность. В целом мидостаурин не вызывал выраженных изменений в поведении [1].

***Электрофизиологические исследования in vitro (исследования 0250111 (не в соответствии с GLP), 0770504 (GLP), 0770505, (GLP)):***

Влияние 12 мкΜ мидостаурина на ток канала hERG, экспрессируемого в клетках HEK293, проверяли методом локальной фиксации потенциала. Воздействие мидостаурина приводило к ингибированию хвостового тока hERG на 1,2%. В связи с растворимостью мидостаурина наибольшая возможная доза составляла 12 мкΜ.

Влияние 0,34, 1,5 и 4,74 μΜ CGP52421 на ток канала hERG, экспрессируемого в клетках HEK293, проверяли методом локальной фиксации потенциала. Статистически значимое ингибирование тока hERG составило 16,5%, 38,5% и 26,4% при 0,34, 1,5 и 4,74 мкМ соответственно. Влияние 1,21 мкΜ CGP62221 на ток канала hERG, экспрессируемого в клетках HEK293, проверяли методом локальной фиксации потенциала. Воздействие CGP62221 приводило к ингибированию хвостового тока hERG на 11,3%. Из-за растворимости CGP62221 наибольшая возможная доза составила 1,21 мкΜ.

Наибольшая прогнозируемая общая концентрация мидостаурина, CGP52421 и CGP62221 у пациентов, получавших 100 мг мидостаурина внутрь, составила 8,7 мкΜ (fu=0,087 мкМ), 4,8 мкΜ (fu=0,048 мкМ) и 5,9 мкΜ (fu=0,059 мкМ) соответственно. Наибольшие концентрации, протестированные *in vitro* в hERG-анализе, примерно в 138, 31 и 21 раз превышали максимальные концентрации (Fu) мидостаурина, CGP52421 и CGP62221 у пациентов, соответственно [1].

***Дополнительные исследования сердечно-сосудистой системы in vitro в изолированных органах (PKF-90-02622, не в соответствии с GLP):***

В изолированном предсердии морской свинки мидостаурин в концентрациях 0,18, 1,8 и 18 мкΜ при однократном введении не оказывал последовательного влияния ни на силу, ни на скорость сокращения. В изолированном перфузируемом мезентериальном сосудистом русле крысы мидостаурин в дозе 0,18-18 мкМ вызывал концентрационно-зависимое ингибирование вазоконстрикции, вызванной норадреналином и хлоридом калия (IC50: 0,67 и 0,41 мкМ), что свидетельствует о релаксирующем действии, которое может частично объяснить эффект снижения артериального давления у крыс при внутривенном введении высоких доз препарата. Мидостаурин (1-30 мкМ) не оказывал релаксирующего действия в изолированных кольцах грудной аорты кролика, предварительно суженных норадреналином и ангиотензином II [1].

***Исследование сердечно-сосудистой и почечной систем in vivo на крысах (PKF 90-02622, не в соответствии с GLP):***

Крыс-самцов (Tif:RAIf, SPF) в течение тридцати минут подвергали воздействию 3, 8 или 25 мг/кг (0,10, 0,27 и 0,83 мг/кг/мин) мидостаурина внутривенно или 300 мг/кг перорально. Тридцатиминутные инфузии 8 и 25 мг/кг снижали среднее артериальное давление (на 31-47%) и частоту сердечных сокращений (на 18-21%). Инфузия 2,5 мг/кг/мин крысам вызывала тяжелую гипотонию и остановку дыхания и приводила к летальному исходу через 14-21 минуту (после суммарной дозы 35-53 мг/кг). Пероральная доза мидостаурина 300 мг/кг не оказывала влияния на среднее артериальное давление и частоту сердечных сокращений в течение 6-часового периода наблюдения. Пероральное введение мидостаурина (от 30 до 300 мг/кг) увеличивало экскрецию натрия и хлоридов примерно на 100% и 50% соответственно в дозах 100 и 300 мг/кг без влияния на объем мочи и экскрецию калия, что свидетельствует о слабом диуретическом эффекте [1].

**3.1.5. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

Антипролиферативная активность мидостаурина в комбинации со стандартными препаратами была проверена на клеточной линии MOLM13 с помощью анализа на основе резазурина. Мидостаурин был испытан в комбинациях с даунорубицином или цитрабином (Ara-C) в фиксированном соотношении. Эти комбинации неоднократно давали индексы комбинаций <1 в наиболее точно определенном диапазоне доза/эффект [1].

## 3.2. Доклиническая фармакокинетика

Доклинические исследования всасывания, распределения, метаболизма и экскреции (ADME) проводились на тех же видах и, как правило, на тех же штаммах, которые использовались в токсикологических исследованиях. Фармакокинетика (ФК) мидостаурина (PKC412 или CGP41251) изучалась при однократном внутривенном (в/в) или пероральном введении. ТК при многократных дозах исследовали при ежедневном внутривенном и пероральном введении, что является предполагаемым клиническим путем. Информация о ADME была получена на крысах, собаках породы бигль, кроликах и яванских макаках (только в/в, ТК).

Для количественного определения мидостаурина в плазме крови крыс, обезьян и собак были разработаны и валидированы специфические и чувствительные биоаналитические методики. Для количественного определения мидостаурина использовалась обычная жидкостно-жидкостная экстракция трет-бутилметилэфиром с последующей обращенно-фазовой жидкостной хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ЖХ-МС/МС) или ВЭЖХ с флуоресцентным детектированием. Метаболиты характеризовали и количественно определяли методом ВЭЖХ с радиоактивным детектированием, а их химическую структуру выясняли с помощью ЖХ-МС/МС и, по возможности, совместного разделения со стандартами без радионуклидной метки [1].

**3.2.1. Всасывание**

Параметры ФК мидостаурина в плазме крови после однократного перорального приема у животных и человека и после однократного внутривенного введения у животных приведены в таблицах 3-3 и 3-4 соответственно [1].

Таблица 3-3. Фармакокинетические параметры мидостаурина в плазме крови (ЖХ МС/МС) после однократного перорального приема у животных и человека

| **Параметры ФК** | **Крысы** | **Кролики** | **Собаки** | **Человек** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Пероральная доза (мг/кг) a | 10 | 10 | 3 | 0,69 (50 мг) |
| Tmax (ч) | 4-8 | 6,7 | 4,0 | 1,7 (медиана 1) |
| Cmax (нг/мл) [нМ] | 46,6 [81,8] | 30,5 [53,5] | 144 [252] | 1210 [2120] |
| AUClast (нг∙ч/мл) [нМ∙ч] | Н/С | 731 [1280] | 1640 [2870] | 15200 [26700] |
| AUCinf (нг∙ч/мл) [нМ∙ч] | 946 [1660] | 742 [1300] | 1660 [2910] | 15700 [27500] |
| Кажущийся конечный T1/2 (ч) | 10 | 15 | 9,6 | 20 |
| Всасывание (%)b | Высокое (>90%) | Умеренное (64%) | Умеренное (40—47%) | Высокое (>90%) |
| Биодоступность (%) | 9,3 | 1,8 | 48,5 | Н/С |
| **Примечание:**  a Дозы представляли собой микроэмульсии.  b Всасывание оценивали по % метаболитов от дозы, обнаруженных в экскрементах вместе с данными о стабильности мидостаурина в фекалиях после перорального приема, или по соотношению AUC радиоактивности в крови или плазме. | | | | |

Таблица 3-4. Фармакокинетические параметры мидостаурина после однократного внутривенного введения животным

| **Параметры ФК** | **Крыса (n=3)** | **Кролик**  **(n = 1)** | **Собака**  **(n = 2)** |
| --- | --- | --- | --- |
| доза для внутривенного введения (мг/кг) | 1 | 2 | 0,5 |
| Cmax (нг/мл) [нМ] | 1850 [3250] | 144 [252] | 1210 [2120] |
| AUClast (нг∙ч/мл) [нМ∙ч] | Н/С | 8280 [14500] | 562 [985] |
| AUCinf (нг∙ч/мл) [нМ∙ч] | 1020 [1790] | 8280 [14500] | 570 [999] |
| Клиренс, КЛ (л/ч/кг) | 0,98 | 0,24 | 0,90 |
| Vss (л/кг) | 1,20 | 1,36 | 3,77 |
| Кажущийся T1/2 (ч) | λ1 0,5, λ2 3,2 | λ1 0,2, λ2 7,3 | λ1 0,9, λ2 4,0 |

**3.2.2. Распределение**

Распределение [14C]-мидостаурина в тканях *in vivo* исследовали на крысах (самцы, альбиносы и пигментированные) через 0,083 ч и 168 ч после введения препарата и оценивали количественно путем измерения радиоактивности в гомогенизированных тканях. При пероральном и внутривенном введении радиоактивность быстро распределялась по всем изученным тканям, а отношение ткани к крови (Т/В) в большинстве тканей было выше 1 через 5 мин после введения дозы. Наибольшая радиоактивность, связанная с 14С, была обнаружена в органах или тканях, участвующих во всасывании, метаболизме и выделении, таких как органы желудочно-кишечного тракта, печень (T/B 40x) и почки (T/B 12-15x), а также в буром жире (T/B 10-30x) и в железистых тканях, таких как поджелудочная железа (T/B 9-11x) и надпочечники (T/B 12-30x). Через 168 ч после однократного введения [14C]-мидостаурина радиоактивность в крови и некоторых тканях, особенно в печени и почках, была низкой, но все еще измеряемой. Радиоактивность [14C]-мидостаурина проникает через гематоэнцефалический барьер, и самые высокие концентрации [14C]-мидостаурина наблюдались в лобной коре головного мозга. Связывания с меланином не наблюдалось, но у пигментированных крыс не измеряли меланинсодержащие ткани, например, кожу. После многократного перорального введения крысам меченого [14C] мидостаурина (18 дней) уровни радиоактивности в исследуемых органах и тканях увеличивались в соответствии с уровнем в крови и приближались к равновесному состоянию, которое было в 2-10 раз выше, чем после однократного введения [1].

Судя по распределению радиоактивности в тканях беременных крыс, исследованных на 12-й и 17-й дни беременности, связанная с препаратом радиоактивность была выраженной и умеренно распределялась в организме плода с отношением всего плода к материнской крови 2-5 в 12-й ГД и 0,6-1,2 в 17-й ГД. Радиоактивность преодолевала гематоэнцефалический барьер, и соотношение между мозгом плода и кровью матери варьировало от 0,27 до 0,47 в 17-й ГД. При пероральном введении 20 мг/кг [14C]-мидостаурина беременным крольчихам (17-й ГД) радиоактивность распределялась так же, как и у крыс. Через 24 ч после введения дозы радиоактивность в печени плода была равна материнской крови, а в целом плоде и головном мозге плода – в 2 раза ниже, чем в материнской крови, что свидетельствует о длительном системном воздействии мидостаурина на плод. После однократного перорального введения 30 мг/кг дозы [14C]-мидостаурина кормящим матерям радиоактивность, связанная с [14C]-мидостаурином, выводилась с молоком в пиковых концентрациях через 4 часа после введения [1].

**3.2.3. Связывание с белками плазмы**

Мидостаурин показал очень высокое связывание с белками плазмы крови крысы, собаки и человека (>99%). Доля несвязанной фракции (Fu) зависела от метода измерения: ~1,2% для крысы, собаки и человека при измерении методом ультрафильтрации и 0,10%, 0,08% и 0,01—0,07% для крысы, собаки и человека, соответственно, при измерении методом равновесной гель-фильтрации. Связывание не зависело от концентрации в организме животных. У человека наблюдалось зависимое от концентрации увеличение Fu, однако в клинически значимом диапазоне равновесных концентраций Fu мидостаурина не зависело от концентрации. При клинически значимых концентрациях мидостаурина значение Fu у крыс и собак было в 8-10 раз выше, чем у человека (0,01%). Два основных метаболита мидостаурина, CGP52421 и CGP62221, показали сопоставимое с мидостаурином зависимое от концентрации связывание с белками в плазме крови человека, но не в плазме крови крыс и собак. При (до)клинически значимых концентрациях значение Fu метаболитов (CGP52421 и CGP62221) составляло 0,02% и 0,04% у человека, 0,24% и 0,23% у крысы и 0,20% и 0,19% у собаки, что означает в 2-4 раза большую свободную фракцию, чем у мидостаурина. Соотношение содержания мидостаурина в крови и плазме (B/P) не приводится. Распределение [14C]-связанной радиоактивности в крови по отношению к плазме вскоре после введения [14C]-мидостаурина крысе составило 0,8, что свидетельствует о низком уровне распределения в эритроцитах [1].

**3.2.4. Метаболизм**

Другие пути вторичной биотрансформации с участием первичных продуктов биотрансформации включали дигидроксилирование, глюкуронирование и конъюгацию с глицином. После однократного перорального приема [14C]-мидостаурина в плазме крови неизмененный мидостаурин был одним из наиболее распространенных компонентов, связанных с лекарственным средством (22% у человека, 25% у крысы, 41% у кролика и 57% у собаки от общей AUC, связанной с препаратом). Общими для всех видов циркулирующих метаболитов были P37.7 (эпимер 1 CGP52421, метаболит моногидроксилирования на пирролидиноновом фрагменте) и P39.8 (эпимер 2 CGP52421), составляющие соответственно 5% и 33% у человека, 20% и 37% у крысы, 22% и 19% у кролика и 22% и 4% у собаки. Равновесная экспозиция мидостаурина и двух его основных метаболитов – CGP52421 (эпимер 1 плюс эпимер 2) и CGP62221 – в плазме крови у пациентов ОМЛ и АСМ была выше, чем у крыс, собак, обезьян и кроликов. У пациентов с ОМЛ экспозиция CGP52421 при длительном лечении увеличивалась до 3 - 8 раз по сравнению с экспозицией мидостаурина. Это согласуется с длительным кажущимся периодом полувыведения CGP52421 и CGP62221 в организме человека (495 и 33 ч соответственно). Общее отношение AUC у человека/животного (у крысы и собаки – общих биологических видов для токсикологических исследований) было выше для мидостаурина (в 13 - 20 раз), CGP52421 (в 17 - 33 раза) и CGP62221 (в 71 раз), в то время как экспозиция CGP62221 у крыс не обнаруживалась. С учетом видовых различий в связывании белков соотношение свободных AUC у человека и животных составило 3,4-4,0 раза для мидостаурина и 1,6-3,4 раза для CGP52421 у крысы и собаки и 13,8 раза для CGP62221 у собаки. При внутривенном или пероральном введении [14C]-мидостаурина интактной крысе, кролику, собаке или человеку мидостаурин подвергался интенсивному метаболизму, и выведение радиоактивности происходило преимущественно с фекалиями с обнаружением 6,3%, 11,2% и 18,7% неизмененного мидостаурина у крысы, кролика и собаки соответственно. У человека после перорального приема только 3,4% дозы мидостаурина обнаруживалось в фекалиях в неизмененном виде, а остальная часть (74%) выводилась в виде окислительных метаболитов. Все метаболиты, обнаруженные в фекалиях человека, составляли менее 6% от введенной дозы, за исключением P29.6B (26,7 %), который проходит как О-деметилирование, так и гидроксилирование пирролидинона [1].

Биотрансформация [14C]-мидостаурина в срезах печени человека, гепатоцитах и микросомах *in vitro* происходила в основном по окислительному пути. При этом задействованы пути первичного гидроксилирования и О-деметилирования. Метаболические профили инкубации срезов печени крысы, собаки, обезьяны, человека и гепатоцитов человека имели качественные и количественные различия. Реакции биотрансформации, наблюдаемые *in vitro*, совпадали с таковыми *in vivo*, однако метаболиты N-деметилирования, которые были обнаружены *in vivo* у человека, не наблюдались. Образование гидроксилированных и О-деметилированных метаболитов мидостаурина катализировалось преимущественно CYP3A4 при очень незначительном участии CYP1A1. Не отмечено метаболизма мидостаурина *in vitro* с участием CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 и CYP3A5 [1].

**3.2.5. Выведение**

В организме крысы, кролика, собаки и человека мидостаурин выводился в основном путем интенсивного окислительного метаболизма. Основные пути биотрансформации, отмеченные в исследованиях всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, включали моногидроксилирование, O-деметилирование, N-деметилирование (только у человека) и гидролиз амидов (только у человека). O-деметилирование и/или N-деметилирование в сочетании с дополнительным гидроксилированием приводило к образованию нескольких дополнительных метаболитов [1].

У всех видов животных выведение [14C]-мидостаурина, связанного с радиоактивностью, происходило преимущественно фекальным (билиарным) путем, причем у интактной крысы, кролика и собаки на него приходилось от 67 до 98% дозы радиоактивности, а на путь выведения с мочой – от 0,7 до 2,1%. При внутривенном введении препарата крысам с перерезанными желчными протоками экскреция с мочой, калом и желчью составила соответственно <1,6%, 9,8% и 83,7% от дозы радиоактивности, что свидетельствует о преимущественном клиренсе в желчевыводящих путях. Аналогичным образом, у человека 77,6% введенной радиоактивности было обнаружено в фекалиях, а ~4,0% – в моче. Через 7 и 20 дней в организме человека восстанавливалось 71,2% и 77,6% введенной однократной дозы. Такое медленное восстановление может быть связано с длительным периодом полувыведения метаболитов, например, CGP52421, конечный период полувыведения которого составляет 495 ч [1].

**3.2.6. Фармакокинетические лекарственные взаимодействия**

На основании данных in vitro мидостаурин и его активные метаболиты CGP52421 и CGP62221 считаются ингибиторами CYP1A2 и CYP2E1 и индукторами CYP2B6 (индукция, опосредованная CAR) и CYP1A2 (индукция, опосредованная AhR). Моделирование с использованием физиологически обоснованных фармакокинетических моделей (PBPK) показало, что мидостаурин, принимаемый в дозе 50 мг или 100 мг два раза в день в равновесном состоянии, вряд ли вызовет клинически значимое ингибирование ОАТР1В [2].

## 3.3. Токсикологические исследования

### 3.3.1. Токсичность при однократном введении

Исследования токсичности мидостаурина в одной дозе проводились на мышах, крысах и собаках, результаты которых приведены в таблице 3-5.

Таблица 3-5. Исследования токсического действия при однократном введении мидостаурина

| **Идентификатор исследования** | **Биологический вид/пол/число/группа** | **Доза/способ введения** | **Приблизительная летальная доза, наблюдаемая максимальная нелетальная доза** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мышь** |  |  |  |  |
| **936215**  Май 1994 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Мышь, Tif MAGf  Группа 1: 1 самец  Группа 2: 5 самцов, 5 самок | Перорально (через желудочный зонд)  Группа 1:1280,  Группа  2: 2000 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза: Н/О  ЛД50: ±2000 | **= 1280:**  **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы:** соответствующие результаты отсутствуют. Макроскопические патологические изменения: соответствующие результаты отсутствуют **= 2000. Смертность:**3 самца, 1 самка  **Явные симптомы**  🠓(преходящее) изменение МТ, атаксия, скованность и шаткость походки, сгорбленная поза, пилоэрекция, лежание на животе, диспноэ, птоз, снижение температуры тела  **Макроскопические патологические изменения:** соответствующие результаты отсутствуют |
| **94016**  Октябрь 1995 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Мышь, Tif MAGf  Группа 1: 1 самец  Группа 2: 1 самка  Группа 3: 5 самцов, 5 самок | Перорально (через желудочный зонд)  Группа  1:1400  Группа  2: 2000  Группа  3: 2000 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза:  >2000  ЛД50: >2000 | **= 1400:**  **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы**: соответствующие результаты отсутствуют  **Макроскопические патологические изменения**: соответствующие результаты отсутствуют **= 2000**  **Смертность:** 1 самец, 1 самка  **Явные симптомы**  🠓активность, аномальная походка и снижение температуры тела (1 самец) и плохое общее состояние, лежание на животе, одышка и мышечная гипотония (1 самка)  **Макроскопические патологические изменения:** соответствующие результаты отсутствуют |
| **946081**  Ноябрь 1995 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Мышь, Tif MAGf  Группа 1: 1 самка  Группа 2: 5 самцов, 5 самок | Внутривенное введение  Группа 1:60  Группа 2:60 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза: Н/О  ЛД50: >60 | **Смертность**: отсутствует  **Явные симптомы**  🠓активность, одышка, пилоэрекция, снижение температуры тела и повышенная чувствительность к прикосновениям  **Макроскопические патологические изменения**  Соответствующие результаты отсутствуют |
| **Крысы** |  |  |  |  |
| **926033**  Сентябрь 1993 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Крыса, Tif RAIF  5 самцов/5 самок | Перорально (через желудочный зонд)  1280 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза: Н/О  ЛД50: <1280 (самка)  ЛД50: >1280 (самец) | **Смертность:** 4 самки  **Явные симптомы**  🠓снижение массы тела, истощение и депрессия (незначительная у самцов и умеренная или сильная у самок)  **Макроскопические патологические изменения**  отек легких и желудочное кровотечение у погибших животных |
| **936216**  Май 1994 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Крыса, Tif RAIF  5 самцов/5 самок | Перорально (через желудочный зонд)  1280 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза: Н/О  ЛД50: >1280 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы**  Соответствующие результаты отсутствуют  **Макроскопические патологические изменения**  Соответствующие результаты отсутствуют |
| **946040**  Февраль 1995 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Крыса, Tif RAIF  Группа 1: 1 самка  Группа 2: 1 самка  Группа 3: 5 самцов, 5 самок  Группа 4: 5 самцов, 5 самок | Внутривенное введение  Группа 1: 10  Группа 2: 0  Группа 3: 10  Группа 4: 0 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза: ≥10  ЛД50: >10 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы**  Соответствующие результаты отсутствуют  **Макроскопические патологические изменения**  Соответствующие результаты отсутствуют |
| **Собаки** |  |  |  |  |
| **92-6034**  Сентябрь 1993 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | **92-6034**  Сентябрь 1993 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | **92-6034**  Сентябрь 1993 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | **92-6034**  Сентябрь 1993 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | **92-6034**  Сентябрь 1993 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария |
| **94-6041**  Март 1995 г.  Соответствие требованиям GLP  CIBA-GEIGY Ltd  Базель  Швейцария | Собаки (бигль)  Группа 1: 1 самка  Группа 2: 1 самка | Перорально, капсулы  Группа 1: 1  Группа 2: 0 | Наблюдаемая максимальная нелетальная доза: >1  ЛД50: >1 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы**  **= 1:** Преходящие клинические признаки: тряска головой, гиперемия, слюнотечение, лежание на животе, одышка.  **Макроскопические патологические изменения**  Соответствующие результаты отсутствуют |

### 3.3.2. Токсичность при многократном введении

Обзор исследований токсичности мидостаурина в повторных дозах приведен в таблице 3-6.

Таблица 3-6. Обзор исследований токсичности повторных доз мидостаурина

| **Идентификатор исследования** | **Биологический вид/**  **пол/число/группа** | **Способ применения/доза (мг/кг/сут)** | **Продолжи**  **тельность** | **NOEL/NOAEL (мг/кг/**  **сутки)** | **Основные результаты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мышь** | | | | | |
| **98-1021**  Июнь 1999 г.  Исследование по определению диапазона доз не в соответствии с GLP  Novartis, Базель, Швейцария | Мышь/CD1 4/пол/доза | Перорально (через желудочный зонд)  0, 10, 30, 100, 300  Серия: 840296  Носитель:  Gelucire 44/14 | 4 недели | Н/П | **Смертность: =100:** 3 (неправильная дозировка); **=300:** 3 (плохое состояние), остальные подверглись умерщвлению  **Явные симптомы: =300** : 🠓активность, птоз, грубая шерсть, глубокое дыхание  **Общий анализ крови: ≥10** : 🠓лейкоциты (самка), ПМН (самка), 🠓 эозинофилы (самка), базофилы (самка)  **≥ 30:** 🠓 лейкоциты (самец), 🠓 эритроциты (самец), 🠓 ПМН (самец), 🠓 эозинофилы (самец), 🠓базофилы (самец); **≥100**: легкая анемия (самец); **=300** : 🠓лимфоциты, 🠓эозинофилы, 🠓ретикулоциты, 🠑ПМН  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥30** : 🠓холестерин, 🠑АСТ (самец), 🠑АЛТ, 🠓триглицериды, 🠓альбумин  **=300:** 🠑 креатинкиназа (самец), 🠑 K+ (самец)  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* **=100:** увеличенная селезенка + кожный узелок (1 самец)*;\_=300***:** маленький тимус, маленькая селезенка, обесцвеченный кардиофундальный узел желудка  *Масса органов:* **=300** *:* 🠑селезенка (самец)  *Гистопатологическое исследование:* **=300:** тимус+селезенка: лимфоидная атрофия, костный мозг: истощение, желудок: не железистые изъязвления, печень: центрилобулярные апоптотические изменения |
| **Крысы** | | | | | |
| **90-6263**  Апрель 1991 г.  Исследование по определению диапазона доз не в соответствии с GLP­  CIBA-GEIGY Ltd, Стамфорд Лодж, Великобритания | Крысы линии Спрег-Доули  Самцы/самки: 5 | Перорально (через желудочный зонд)  0, 30, 100, 300, серия 7  Носитель: 0,5% водный раствор Klucel HF | 10 дней | <30 | **Смертность**  **= 300:** 2 самца, 2 самки (в связи с состоянием агонии)  **Явные симптомы**  **= 300:** 🠓активность, 🠓МТ, 🠓ПП, жидкий стул, растяжение брюшины, сгорбленная поза, взъерошенная шерсть, мышечный гипотонус, диарея, хроморинорея  **Общий анализ крови**  **≥100:** 🠓лейкоциты, 🠓лимфоциты, 🠑тромбоциты **=300** : 🠓ретикулоциты, 🠓фибриноген (самец), 🠓(незначительно) СОЭ (самец), 🠑ПМН, 🠓(незначительно) тромбоциты (самец), 🠓(незначительно) электролиты  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥30** : 🠑АСТ, 🠑АЛТ **= 300** : 🠓белок, 🠓альбумин, 🠓α-1 глобулин, 🠓кальций, 🠓ЩФ, 🠓холинэстераза, 🠓глюкоза, 🠓 холестерин, 🠓триглицериды, 🠓натрий, 🠓калий  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* **=300:** кишечник: утолщенная стенка  *Масса органов:* **≥100** : 🠓тимус, **= 300** : 🠓селезенка, 🠓легкие (самец), 🠓почки, 🠓сердце, 🠓печень (самец), 🠑надпочечники  *Гистопатологическое исследование*  ≥100**:** кишка: эпителиальная атрофия/дегенерация (1 самка) **= 300:** кишка: утолщенная стенка, костный мозг: гипоклеточность, селезенка/печень: 🠓кроветворение, тонкая/толстая кишка: дегенерация слизистой оболочки, печень: мультифокальный некроз/воспаление (самка) |
| **94-6052**  Декабрь 1994 г.  Поисковое исследование по подбору доз не в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Крысы линии Спрег-Доули  Основное исследование  Самцы/самки: 5  Токсикокинетика  Самцы/самки: 6 | Внутривенно 0, 1, 3, 10  Носитель: полисорбат 80, миоглиол 812, соевый лецитин, липоид S100, лактоза | 2 недели | 3 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы: ≥1 :** 🠓(преходящее изменение) ПП  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Исследование слуха:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови: ≥10** : 🠓 лимфоциты, 🠓ретикулоциты  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥10** : 🠑(незначительно) альбумин, 🠓 α-1 глобулин  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* **≥10** : 🠓(незначительно) тимус (самец)  *Гистопатологическое исследование:* ≥10**:** тимус: незначительная атрофия |
| **95-6015**  Сентябрь 1996 г.  Поисковое исследование по подбору доз в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Крысы линии Спрег-Доули  Основное исследование  Самцы/самки: 10 или 15 | Внутривенно 0, 1, 3, 10  Носитель: водный раствор полисорбата 80, миоглиол 812, соевый лецитин, липоид S100, лактоза | 3 месяца  Восстановление в течение 1 месяца | 3 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы: ≥3:** раздражение в месте инъекции **= 10:** слюнотечение  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Исследование слуха:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови: ≥3:** 🠓 ретикулоциты, 🠑тромбоциты (самка) **= 10** : 🠓(незначительно) эритроциты, 🠓Hb, 🠓Hct, 🠑(незначительно) СОЭ, 🠓лейкоциты, 🠓лимфоциты, 🠑фибриноген, 🠑тромбоциты (самец), 🠑АЧТВ (M), 🠑 ТВ  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥3** : 🠑холестерин (самка)\_**; =10** : 🠓белок, 🠓альбумин, 🠑билирубин (самец), 🠑холинэстераза (самец)  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* **=10** : 🠓тимус, 🠑селезенка (самка), 🠑 печень (самка) *Гистопатологическое исследование:* **≥1**: молочная железа(самец): 🠓секреция, 🠓 пролиферация; ≥3 **:** тимус: атрофия, брыжеечные лимфатические узлы: лимфоидное истощение, селезенка: гемосидероз |
| **92-6036** февраль 1993 г., в соответствии с GLP  CIBA-GEIGY Pharmaceuticals, Стамфорд Лодж, Великобритания | Крысы линии Спрег-Доули  Самцы/самки: 5 | Перорально (через желудочный зонд) 0, 10, 30, 100  Носитель: водный раствор Gelucire 44/14. | 14 дней | 10 | **Смертность:** 1 самка (несчастный случай при дозировании)  **Явные симптомы: ≥30:** вздутие живота; **= 100**: слюнотечение, 🠓прирост массы тела (самец), 🠓 ПП  **Общий анализ крови: ≥30** : 🠓 эритроциты, 🠓 лейкоциты, 🠓 лимфоциты, 🠓 ПМН  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥30** : 🠑АСТ, 🠑АЛТ, 🠑мочевина, 🠓 триглицериды; **=100** : 🠑 билирубин, 🠓 ЩФ, 🠓 холестерин, 🠓глюкоза, 🠓фосфат (самец), 🠓белок, 🠓альбумин, 🠓глобулины, 🠓триглицериды, 🠓калий,  **Анализ мочи: =100 :** 🠓 калий  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* **=100:**желудочно-кишечный тракт: растяжение желудка и кишки, приподнятые белые участки в желудке, сердце: 🠓 размер  *Масса органов:* **=100** : 🠓 селезенка, 🠓 тимус, 🠓 слюнные железы, 🠓 сердце, 🠓 почки, 🠓 печень (самец), 🠓 простата,🠓 семенные пузырьки, 🠓матка  *Гистопатологическое исследование*  ≥30**:** селезенка, брыжеечные/аксиллярные лимфатические узлы: истощение лимфоцитов  **= 100:** ЖКТ: атрофия слизистой оболочки гастрит, эрозии, язвы и очаговый гиперкератоз желудка и изменения слизистой оболочки тонкой/толстой кишки, Л=лимфоидная и кроветворная системы: истощение лимфоцитов отсутствие селезеночного экстрамедуллярного кроветворения  Костный мозг: гипоцеллюлярность, 🠑соотношение миелоидов и эритроидов, репродуктивная система: атрофия матки и 🠓поджелудочная железа: дегрануляция и атрофические ацинусы, слюнная железа: атрофические и вакуолизированные ацинусы. Надпочечники: гипертрофия коры, расширенные синусоиды в сетчатой зоне |
| **92-6037**  Май 1993 г., в соответствии с GLP  CIBA-GEIGY Pharmaceuticals, Стамфорд Лодж, Великобритания | Крысы линии Спрег-Доули  Основное исследование  Самцы/самки: 15  Токсикокинетика  Самцы/самки: 6 | Перорально (через желудочный зонд) 0, 10, 20, 30  Носитель: водный раствор Gelucire 44/14 | 3 месяца + 1 месяц восстановления | 10 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы: ≥20**: слюнотечение **; =30**: 🠓 МТ  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Исследование слуха:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови: =30**: 🠓Hb, 🠓эритроциты, 🠓гематокрит  **Биохимический анализ сыворотки** крови**: ≥ 20**: 🠑(незначительно) АСТ, 🠑(незначительно) АЛТ, 🠑(незначительно) ЩФ (самец)  **Анализ мочи: =30**: 🠑объем мочи (самка).  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Вес органов:* **≥20**: 🠑(незначительно) печень; **=30**: 🠓 тимус  *Гистопатологическое исследование:* значимых результатов не обнаружено |
| **95-6016**  Июнь 1997 г., в соответствии с GLP  Novartis,  Саммит, США | Крысы линии Спрег-Доули  Основное исследование  Самцы/самки: 15 или 25  Токсикокинетика  Самцы/самки: 5 | Перорально (через желудочный зонд) 0, 30, 60, 100 (100 только в течение 3 недель)  Носитель: водный раствор Gelucire 44/14 | 26 недель + 4 недели восстановления | <30 | **Смертность: =0:** 1 самка, **=30:** 2 самца, **=60:** 1 самец, **=100:** 3 самца, 1 самка, все самцы подверглись умерщвлению на 3-й неделе.  **Явные симптомы**  **≥30**: слюнотечение, окрашивание промежности (самка)  **≥60:** 🠓 изменение МТ (самец), растяжение брюшной полости  **=100:** окрашивание промежности, 🠓 эластичность кожи (дегидратация), 🠓 ПП  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Исследование слуха:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови:** ≥30**:**🠓(незначительно) Hb, 🠓(незначительно) Hct, 🠓(незначительно) эритроциты, 🠓(незначительно) эозинофилы, 🠓лимфоциты, 🠑 тромбоциты **≥60** : 🠓лейкоциты, 🠓 ПМН  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥30**: 🠑АСТ, 🠑АЛТ, 🠓 белок, 🠓альбумин; **=100** : 🠑глобулин (самка), 🠑(незначительно) холестерин (самка)  **Анализ мочи: ≥30**: 🠓(незначительно) удельный вес.  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* ≥60**:** растяжение матки  *Масса органов:* **≥30**: 🠓тимус (самец), 🠓 селезенка (самка) **≥60** : **🠓**тимус (самка), 🠓селезенка (самец), 🠓 печень (самка)  *Гистопатологическое исследование*  ≥30**:** тимус: атрофия, брыжеечные лимфатические узлы: гемосидероз, яичники: фолликулярная дистензия, 🠓 желтые тела; ≥60 **:** матка: расширение просвета  **= 100:** ЖКТ: изменения слизистой оболочки. Костный мозг: гипоцеллюлярность + кровоизлияния (самец), селезенка + брыжеечные лимфатические узлы: лимфоидное истощение (самец), яички: дегенерация семенных канальцев, придатки яичек: некроз сперматозоидов, семенной пузырек: атрофия слюнные железы: некроз ацинарных клеток (самец), надпочечники: гипертрофия коры (самец) поджелудочная железа: атрофия, печень: гепатоцеллюлярный некроз (самка) |
| **93-6281**  Январь 1996 г., в соответствии с GLP  CIBA-GEIGY Pharmaceuticals, Стамфорд Лодж, Великобритания | Крысы линии Спрег-Доули  Основное исследование  Самцы/самки: 35  Токсикокинетика  Самцы/самки: 4 | Перорально (через желудочный зонд) 0, 3, 10, 30  Носитель: водный раствор Gelucire 44/14 | 12 месяцев + 4 недели восстановления (промежуточное умерщвление через 6 месяцев) | 3 | **Смертность**  **= 0:** 2 самца, 1 самка, **=3:** 2 самца, 3 самки, **=3:** 1 самец, 1 самка, **=30:** 3 самца, 4 самки  **Явные симптомы: ≥10**: слюнотечение **= 30**: 🠓МТ (самец)  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Исследование слуха:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови: ≥10**: 🠓лейкоциты,🠓 эритроциты, 🠓 Hb, 🠓 Hct, 🠓лимфоциты, 🠑тромбоциты, 🠓(незначительно) АЧТВ, 🠑фибриноген (самка)  **Биохимический анализ сыворотки крови**  **≥10**: 🠑АСТ, 🠑АЛТ, 🠑ЩФ (самец), 🠑(незначительный) холестерин (самка), **=30**: 🠑АСТ, 🠑АЛТ, 🠑ЩФ, 🠓 (незначительно) триглицериды (самец)  **Анализ мочи: =30**: 🠑объем мочи, 🠓(незначительный) удельный вес  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* **=30**: 🠑печень  *Гистопатологическое исследование:* **=30**: костный мозг: 🠓 клеточность, придатки яичек: (незначительно) клеточный дебрис (сперматозоидов) |
| **Кролики** | | | | | |
| **96-6090**  Ноябрь 1996 г.  Поисковое исследование не в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Кролик/Шиншилла  Основное исследование/Токсикокинетика  Самцы/самки: 2 | Перорально (через желудочный зонд) 0, 3, 10, 30  Носитель: водный раствор Gelucire 44/14 | 2 недели | 3 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы:** соответствующие результаты отсутствуют  **Общий анализ крови:** соответствующие результаты отсутствуют  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥10:** 🠓 холинэстераза  **= 30:** 🠑холестерин, 🠑триглицериды  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* **=30:** печень: обесцвечивание  *Масса органов:* **=30***:* 🠑печень (1 самец)  *Гистопатологическое исследование:* **30:** печень: жировые изменения, вакуолизация, дегенерация отдельных клеток |
| **Собаки** |  |  |  |  |  |
| **94-053** апрель 1995 г.  Исследование по определению диапазона доз не в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Собаки (бигль)  Основное исследование/Токсикокинетика  Самцы/самки: 2 | Внутривенно 0,6, 2, 6  Носитель: водный раствор полисорбата 80, миоглиол 812, соевый лецитин, липоид S100, лактоза | 2 недели | Н/О | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы**  **= 0 и ≥0,6:** гиперемия, слюнотечение, глубокое дыхание, диарея, эмезис, снижение активности, сонливость ≥2**:** пошатывающаяся походка или лежание на животе  **Общий анализ крови: =0 и ≥ 0,6:** нормохромно-нормоцитарная анемия и лейкопения **=6:** ретикулопения  **Биохимический анализ сыворотки крови: =0 и ≥ 0,6**: 🠑АЛТ, 🠑ЩФ, 🠓(незначительно) белок, 🠓 (незначительно) альбумин  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения*  **= 6:** воспаление в месте инъекции  *Масса органов:* **≥2**: 🠓простата; **=6** : 🠓яички  *Гистопатологическое исследование:* ≥2**:** придатки яичек: клеточный дебрис  **= 6:** яички: сперматозоиды: гигантские клетки, эпидидимиды: умеренная олигоспермия |
| **91-6023**  Февраль 1992 г.  Поисковое исследование не в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Собаки (бигль)  Основное исследование/Токсикокинетика  Самцы/самки: 1 | Перорально, капсулы 60 | 10 дней | Н/Д | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы:** рвота (самка), диарея (самка), 🠓ПП (самка)  **Общий анализ крови**  🠓HCT, 🠓эритроциты, 🠓Hb, 🠓лимфоциты  **Биохимический анализ сыворотки** крови**:** 🠑АСТ, 🠓белок (незначительно), 🠓 альбумин, 🠑фибриноген (самец)  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Масса органов:* **=60**: 🠓тимус, 🠓селезенка (самка)  *Гистопатологическое исследование:* **=60:** кровь: аномальная морфология эритроцитов (самец) |
| **92-6039** февраль 1993 г.  Исследование по определению диапазона доз не в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Собаки (бигль)  Основное исследование/Токсикокинетика  Самцы/самки: 1 | Перорально, капсулы 60  Носитель: Geluicire 44/14 | 2 недели | Н/Д | **Смертность**: отсутствует  **Явные симптомы**  🠓(незначительно) МТ (самец)  **Общий анализ крови**: 🠓лейкоциты, 🠓(незначительно) Hb (самец), 🠓(незначительно) эритроциты (самец), 🠓(незначительно) Hct (самец), 🠓(незначительно) Hb (самец) 🠓ретикулоциты (самец); 🠓количество клеток в миелограмме (самец)  **Биохимический анализ сыворотки** крови: 🠑(незначительно) АСТ, 🠓(незначительно) холестерин, 🠓(незначительно) белок  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* желудочно-кишечный тракт: красные очаги (самец)  *Масса органов:* значимых результатов не обнаружено  *Гистопатологическое исследование:* ЖКТ, мочевой пузырь, сердце: очаговые кровоизлияния (самец), костный мозг: гипоклеточность (самец), брыжеечные лимфатические узлы: небольшие очаговые кровоизлияния, селезенка: 🠑гемосидерин, тимус: атрофия (самец) |
| **92-6041**  Август 1993 г., в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Собаки (бигль)  Основное исследование/Токсикокинетика 3/пол/доза | Перорально, капсулы 0, 3, 10, 30  Носитель:  Geluicire  44/14 | 3 месяца  + 1 месяц  Восстановление | <3 | **Смертность**: отсутствует  **Явные симптомы: =30:** рвота  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Электрокардиография: ≥10**: 🠓 частота сердечных сокращений, 🠑интервал PQ; =10**:** АВ-блокада  **Общий анализ крови: ≥10**: 🠓(незначительно) эритроциты, 🠓(незначительно) Hb, 🠓(незначительно) Hct, 🠓(незначительно) эритроциты, 🠓(незначительно) лейкоциты (M), 🠓(незначительно) ПМН (M),**;\_=30** : 🠓(незначительно) лейкоциты, 🠓(незначительно) ПМН,  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥10**: 🠓(незначительно) белок, 🠓(незначительно) альбумин  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* **≥3**: 🠓(незначительно) семенники, 🠓(незначительно) придатки яичек, 🠓(незначительно) простата  *Гистопатологическое исследование:* ≥3**:** Яички: 🠓сперматогенез, придатки яичек: олигоспермия  ≥10**:** придатки яичек: клеточный дебрис (сперматозоидов). Простата: атрофия, желудок: фолликулярная лимфоидная гиперплазия, почки: пиелит |
| **93-6198**  Ноябрь 1994 г., в соответствии с GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Собаки (бигль)  Основное исследование/Токсикокинетика 3 самца/доза | Перорально, капсулы 0, 0,3, 1, 3  Носитель: Geluicire 44/14 | 3 месяца  восстановление в течение 2 месяцев | 3 | **Смертность**: отсутствует  **Явные симптомы:** значимых результатов не обнаружено  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Электрокардиография:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови:** значимых результатов не обнаружено  **Биохимический анализ сыворотки крови**  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* значимых результатов не обнаружено  *Гистопатологическое исследование:* значимых результатов не обнаружено |
| **94-6003**  Январь 1997 г.  Соответствие требованиям GLP  Ciba-GEIGY Ltd, Базель, Швейцария | Собаки (бигль)  Основное исследование/Токсикокинетика  Самцы/самки: 3 | Перорально, капсулы 0, 1, 3, 10  Носитель: Geluicire 44/14 | 12 месяцев (промежуточный через 6 месяцев) | 1 | **Смертность: =0:** 1 самец  **Явные симптомы:** соответствующие результаты отсутствуют  **Офтальмология:** соответствующие результаты отсутствуют  **Электрокардиография:** соответствующие результаты отсутствуют  **Общий анализ крови: =10** : 🠓Hb, 🠓эритроциты, 🠓Hct, 🠓ретикулоциты, 🠓 лейкоциты, 🠓 ПМН, 🠓 лимфоциты  **Биохимический анализ сыворотки крови: ≥3**: 🠑(незначительно) АСТ, 🠑(незначительно) АЛТ, **= 10** : 🠓 (незначительно) белок (самец), 🠓 альбумин, 🠓 (незначительно) мочевина  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологические изменения:** *макроскопические патологические изменения*  **=10: 🠓**размер (незначительно) яичек  *Масса органов:* **=10**: 🠓 (незначительно) селезенка  *Гистопатологическое исследование:* **= 10:** яички, 🠓 сперматогенез, вакуолизация эпителия, придатки яичек: олигоспермия, клеточный дебрис |
| **Обезьяны** |  |  |  |  |  |
| **95-6013**  Август 1995 г.  Исследование по определению диапазона доз в соответствии с GLP­  Ciba Pharmaceuticals, Стамфорд Лодж, Великобритания | Обезьяна/яванские макаки  Основное исследование/Токсикокинетика  Самцы/самки: 1 | Внутривенно  Группа 2: 4🠒8🠒12  Группа 3:  8  Группа 4:  0🠒6 | Группа 2:  4 дня/доза  Группа 3: 14 дней  Группа 4:  14 дней 🠒7 дней | Н/О | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы**  **Группа 2: рвота**, слюнотечение, борьба, вокализация, отсутствие аппетита  **Группа 3:** слюнотечение, рвота, борьба  **Группа 4:** слюнотечение и рвота  **Общий анализ крови: Группы 2 и 3: 🠓**(незначительно) показатели эритроцитов, 🠓(незначительно) лейкоциты  **Биохимический анализ сыворотки крови: группа 2 (только 8 и/или 12 мг/кг):** 🠓 (незначительно) ГГТ, 🠑(незначительно) АЛТ (самец и самка), 🠑(незначительно) АСТ, 🠓 α-1-глобулин  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения:* значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* значимых результатов не обнаружено  *Гистопатологическое исследование:* значимых результатов не обнаружено |
| **95-6014**  Май 1996 г., в соответствии с GLP  Pharmaceuticals, Стамфорд Лодж,  Великобритания | Обезьяна/яванские макаки  Основное исследование  Самцы/самки: 3  Токсикокинетика  Самцы/самки: 2 или 3 | Внутривенно 0, 0,6, 2, 6 | 3 месяца, 1 месяц восстановления | 2 | **Смертность:** отсутствует  **Явные симптомы: =6:** отек места инъекции + окрашивание, слюнотечение, рвота  **Офтальмологическое исследование:** значимых результатов не обнаружено  **Исследование слуха:** значимых результатов не обнаружено  **Общий анализ крови: =6**: 🠓 Hb, 🠓 эритроциты, 🠓 Hct  **Биохимический анализ сыворотки** крови**:** значимых результатов не обнаружено  **Анализ мочи:** значимых результатов не обнаружено  **Патологическое исследование**  *Макроскопические патологические изменения****:*** значимые результаты отсутствуют  *Масса органов:* **=6***:* 🠓 яички  *Гистопатологическое исследование:* значимых результатов не обнаружено |
| Сокращения: 🠓 — снижение; 🠑 — повышение; Hct — гематокрит; Hb — гемоглобин; ПМН — полиморфнонуклеарные нейтрофилы; МТ — масса тела; ПП — потребление пищи; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ЖК — желудочно-кишечный, СОЭ — средний объем эритроцита; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; TВ — тромбиновое время. | | | | | |

### 3.3.3. Генотоксичность

Обзор исследований генотоксичности мидостаурина представлен в таблице 3-7.

Таблица 3-7. Исследования генотоксичности с мидостаурином

| **Тип исследования (ID исследования)** | **Тест-система (штамм)** | **S9** | **Концентрация/доза** | **Результаты** | **Соответствие требованиям GLP** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***In vitro*** | | | | | |
| Тест Эймса (AFP 59) | *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1537) *E.coli* (WP2 *uvrA)* | ± | 0-5000 мкг/планшет | Отрицательный | Нет |
| Тест Эймса (926113) | *S. typhimurium* (TA98, TA100, TA1537) *E.coli* (WP2 *uvrA*) | ± | 0-5000 мкг/планшет | Отрицательный | Да |
| Прямая мутация гена (926298) | Китайский хомячок  Клетки V79 | ± | 0-200 мкг/мл | Отрицательный | Да |
| Хромосомные аберрации (926300) | Клетки СНО | ± | 0-25 мкг/мл | Отрицательный | Да |
| ***In vivo*** | | | | | |
| Микроядерный тест (926299) | Костный мозг крысы | Н/Д | 0, 50, 100, 200 мг/кг | Отрицательный | Да |

### 3.3.4. Канцерогенность

Исследования канцерогенности не проводились.

### 3.3.5. Репродуктивная и онтогенетическая токсичность

Таблица 3-8. Обзор основных результатов исследований токсического действия на репродуктивную функцию и внутриутробное развитие

| **Тип исследования/идентификатор исследования/соответствие требованиям GLP** | **Вид, число самок/**  **группа** | **Способ применения и доза** | **Продолжитель-**  **ность дозирования** | **Основные результаты** | **NOAEL (мг/кг)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **964123**  Фертильность у самцов и самок  Соответствие требованиям GLP | Крыса Спрег-Доули, 24/пол/доза | Перорально (через желудочный зонд) 0, 10, 30, 60 мг/кг/сут | Самцы: 70 дней до спаривания  Самки: 14 дней перед спариванием — ГД 6 | Самцы:  **=60**: общая токсичность  Самки, фертильность:  **=60**: 🠓 частота наступления беременности, места имплантации, живые эмбрионы, 🠑 резорбции, пре- и постимплантационные потери  Самцы, фертильность:  **≥10**: атрофия и дегенерация семенных канальцев  **=60**: 🠓 подвижность сперматозоидов | Фертильность у самцов и самок: 30 мг/кг/сут  Самцы репродуктивные органы: Н/О |
| **936240**  Эмбриофетальное развитие  Исследование по подбору доз в соответствии с GLP | Крысы Спрег-Доули, 10 самок/доза | Перорально (через желудочный зонд) 0, 3, 10, 30 мг/кг/сут | GD6 -17 | **=30**: 🠓 вес плода | F0: 30 мг/кг/сут  F1: 10 мг/кг/сут |
| **936241**  Эмбриофетальное развитие  Соответствие требованиям GLP | Крысы Спрег-Доули, 24 самки/доза | Перорально (через желудочный зонд) 0, 3, 10, 30 мг/кг/сут | GD6 -17 | **≥3**: резорбции, 🠓 вес плода **=30**: перегиб и расширение мочеточника, тяжелое расширение почечной лоханки, неполное окостенение, дополнительное ребро | F0: 30 мг/кг/сут  F1: Н/О |
| **936242**  Эмбриофетальное развитие  Исследование по подбору доз в соответствии с GLP | Новозеландские кролики, 8 самок/доза | Перорально (через желудочный зонд) 0, 10, 30, 75 мг/кг/сут | ГД 7—20 | F0:  **≥10**: 🠓 МТ  **≥30**: смертность  F1:  **≥30**: вес плода | F0: Н/О  F1: 10 мг/кг/сут |
| **936243**  Эмбриофетальное развитие  Соответствие требованиям GLP | Новозеландские кролики, 20 самок/доза | Перорально (через желудочный зонд) 0, 2, 10, 20 мг/кг/сут | ГД 7—20 | F0:  **≥10**: 🠓 потребление воды, гипоактивность, 🠓 МТ  **=20**: смертность, бледная плацента  F1:  **≥10**: неполное окостенение пясти и таранной кости  **= 20**: 🠓 вес плода | F0 и F1: 2 мг/кг/сут |
| **0770270**  Пери- и постнатальный период  Соответствие требованиям GLP | Крысы Спрег-Доули, 24 самки/доза | Перорально (через желудочный зонд) 0 5, 15, 30 мг/кг/сут | ГД 6 — день после родов 23 | F0:  **≥5**: слюнотечение  **=30**: дистоция, 🠓 живой помет  F1:  **=30**: 🠓 МТ, ускоренное полное открытие глаз и замедленный акустический рефлекс вздрагивания | F0 и F1: 15 мг/кг/сут |

### 3.3.6. Местная переносимость

Проведен ряд исследований переносимости при в/в введении на кроликах (исследования 956134, 946042, 0970338). После применения 5 последовательных доз 0,1% мидостаурина местное раздражение не наблюдалось. При однократном 2-часовом введении препарата в дозе 0,179 мг/кг (суспензия в ПЭГ300, полисорбате 80, этаноле и 5% глюкозе) в обеих группах (мидостаурин и контроль) после дозирования были зарегистрированы флебиты/перифлебиты, тромбозы, кровоизлияния, инфильтрация воспалительных клеток в интерстиции и отек, которые были сочтены связанными с процедурой применения препарата в сочетании с носителем. Частота тромбозов и кровоизлияний была несколько выше у животных, получавших мидостаурин. На 5-й день после введения препарата флебит/перифлебит и инфильтрация воспалительных клеток в интерстиции сохранялись в обеих группах, получавших мидостаурин и в группе контроль, тогда как тромбоз и кровоизлияние остались только у одного животного, получавшего мидостаурин. У животных, получавших мидостаурин, наблюдалась тенденция к увеличению частоты и/или тяжести этих поражений [1].

### 3.3.7. Токсикокинетика

При максимально переносимых дозах, испытанных на животных, системная экспозиция (AUC) мидостаурина была в 7- и 20- раз ниже (кратность экспозиции 0,15 и 0,05), чем у пациентов, принимавших мидостаурин в дозе 50 мг/сут или 100 мг/сут соответственно. Экспозиция двух основных метаболитов человека CGP52421 и CGP62221 была также значительно ниже у животных, чем у пациентов. Связывание с белками было высоким у всех видов (>99 %), но у человека оно было выше, чем у крыс и собак. При поправке на связывание с белками концентрации свободного препарата мидостаурина и его метаболитов у животных хотя и были несколько выше, но все же ниже, чем у пациентов (для мидостаурина в 4 - 1,4 раза). Поэтому для мидостаурина не существует пределов безопасности при сравнении воздействия на животных при МПД и на человека в клинических дозах [1].

### 3.3.8. Прочие исследования

Антигенность препарата мидостаурин изучалась на морских свинках с использованием тестов на активную системную анафилаксию (ASA) и пассивную кожную анафилаксию (PCA) *(исследование 93041)*. Признаков антигенности, обусловленных реакцией антиген-антитело, при применении мидостаурина (ASA-тест) не наблюдалось, как и антител, специфичных к мидостаурину, в РСА-тесте. Результаты показали, что PKC412 не вызывал ни активной системной, ни пассивной кожной анафилактоидной реакции [1].

#### 3.3.8.1. Фототоксичность

Фототоксический потенциал после введения мидостаурина перорально и в/в оценивали на голых мышах-альбиносах (2/пол/группа) (исследование 936267). Слабые кожные реакции (очень легкая эритема и отек) наблюдались только в группе 300 мг/кг после перорального введения и УФ-А облучения или комбинированного УФ-А и УФ-В облучения. После введения PKC412 в дозах до 30 мг/кг включительно и УФ-А облучения мышей внутривенно кожных реакций не наблюдалось [1].

#### 3.3.8.2. Иммунотоксичность

Мидостаурин оказался слабым активатором лимфатических узлов и слабым раздражителем кожи в оценке локальных лимфатических узлов (ОЛЛУ) мыши (исследование I уровня 0317010), что привело к гиперплазии лимфатических узлов и раздражению кожи, превышающим установленные пороги. Этот результат не имел статистической значимости и поэтому рассматривается как неоднозначный. В исследовании ОЛЛУ уровня II (исследование 0317017) не было выявлено аллерген-релевантных изменений в отношении массы уха и гиперплазии дренирующих лимфатических узлов, а также не было отмечено изменений массы тела. В заключение следует отметить, что мидостаурин не является кожным сенсибилизатором в ОЛЛУ мыши (уровень II).

#### 3.3.8.3. Токсичность метаболитов

Вычислительный анализ показал, что метаболиты CGP52421 и CGP62221 структурно сходны с мидостаурином. Оба метаболита не проявляли мутагенного действия в тесте Эймса, как с метаболической активацией, так и без нее (исследования 001647 и 001648) [1].

#### 3.3.8.4. Токсичность примесей

Идентифицированные примеси 545-06 (десметил-PKC412, CGP62221), 513-03 (7-оксо-PKC412, CGP47772), 511-03 (стауроспорин, CGP39360) и пальмитоил стауроспорин имеют предельное содержание ≤ 0,10% в фармацевтической субстанции [1].

## Список литературы

1. Rydapt. EMA. Assesment report:2017 Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf>
2. EMA. Summary of Product Characteristics Rydapt. (Midostaurin). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_en.pdf>
3. Furukawa Y, Vu HA, Akutsu M, Odgerel T, Izumi T, Tsunoda S, et al. Divergent cytotoxic effects of PKC412 in combination with conventional antileukemic agents in FLT3 mutation-positive versus -negative leukemia cell lines. Leukemia. 2007;21:1005–1014
4. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, Karaman MW, Pratz KW, Pallares G, Chao Q, Sprankle KG, Patel HK, Levis M, Armstrong RC, James J, Bhagwat SS. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). Blood. 2009 Oct 1;114(14):2984-92. doi: 10.1182/blood-2009-05-222034. Epub 2009 Aug 4. PMID: 19654408; PMCID: PMC2756206.
5. Knapper S, Russell N, Gilkes A, Hills RK, Gale RE, Cavenagh JD, Jones G, Kjeldsen L, Grunwald MR, Thomas I, Konig H, Levis MJ, Burnett AK. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML. Blood. 2017 Mar 2;129(9):1143-1154. doi: 10.1182/blood-2016-07-730648. Epub 2016 Nov 21. PMID: 27872058; PMCID: PMC5364440.
6. Growney JD, Clark JJ, Adelsperger J, Stone R, Fabbro D, Griffin JD, Gilliland DG. Activation mutations of human c-KIT resistant to imatinib mesylate are sensitive to the tyrosine kinase inhibitor PKC412. Blood. 2005 Jul 15;106(2):721-4. doi: 10.1182/blood-2004-12-4617. Epub 2005 Mar 24. PMID: 15790786; PMCID: PMC1895184.
7. Gleixner KV, Mayerhofer M, Aichberger KJ, et al. PKC412 inhibits in vitro growth of neoplastic human mast cells expressing the D816V-mutated variant of KIT: comparison with AMN107, imatinib, and cladribine (2CdA) and evaluation of cooperative drug effects. Blood. 2006;107:752–759.
8. Armstrong SA, Kung AL, Mabon ME, Silverman LB, Stam RW, Den Boer ML, Pieters R, Kersey JH, Sallan SE, Fletcher JA, Golub TR, Griffin JD, Korsmeyer SJ. Inhibition of FLT3 in MLL. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. Cancer Cell. 2003 Feb;3(2):173-83. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00003-5. PMID: 12620411.
9. Barry EV, Clark JJ, Cools J, Roesel J, Gilliland DG. Uniform sensitivity of FLT3 activation loop mutants to the tyrosine kinase inhibitor midostaurin. Blood. 2007 Dec 15;110(13):4476-9. doi: 10.1182/blood-2007-07-101238. Epub 2007 Sep 7. PMID: 17827387; PMCID: PMC2234789.
10. Odgerel T, Kikuchi J, Wada T, Shimizu R, Futaki K, Kano Y, Furukawa Y. The FLT3 inhibitor PKC412 exerts differential cell cycle effects on leukemic cells depending on the presence of FLT3 mutations. Oncogene. 2008 May 15;27(22):3102-10. doi: 10.1038/sj.onc.1210980. Epub 2007 Dec 10. PMID: 18071308.
11. Armstrong SA, Kung AL, Mabon ME, Silverman LB, Stam RW, Den Boer ML, Pieters R, Kersey JH, Sallan SE, Fletcher JA, Golub TR, Griffin JD, Korsmeyer SJ. Inhibition of FLT3 in MLL. Validation of a therapeutic target identified by gene expression based classification. Cancer Cell. 2003 Feb;3(2):173-83. doi: 10.1016/s1535-6108(03)00003-5. PMID: 12620411.
12. Bali P, George P, Cohen P, Tao J, Guo F, Sigua C, Vishvanath A, Scuto A, Annavarapu S, Fiskus W, Moscinski L, Atadja P, Bhalla K. Superior activity of the combination of histone deacetylase inhibitor LAQ824 and the FLT-3 kinase inhibitor PKC412 against human acute myelogenous leukemia cells with mutant FLT-3. Clin Cancer Res. 2004 Aug 1;10(15):4991-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0210. PMID: 15297399.
13. Krauth MT, Mirkina I, Herrmann H, Baumgartner C, Kneidinger M, Valent P. Midostaurin (PKC412) inhibits immunoglobulin E-dependent activation and mediator release in human blood basophils and mast cells. Clin Exp Allergy. 2009 Nov;39(11):1711-20. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03353.x. PMID: 19860818
14. Utz I, Spitaler M, Rybczynska M, Ludescher C, Hilbe W, Regenass U, Grunicke H, Hofmann J. Reversal of multidrug resistance by the staurosporine derivatives CGP 41251 and CGP 42700. Int J Cancer. 1998 Jul 3;77(1):64-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19980703)77:1<64::aid-ijc11>3.0.co;2-9. PMID: 9639395.

# 4. ДЕЙСТВИЕ У ЧЕЛОВЕКА

## Введение и резюме

Клинических исследований препарата PT-MDS, капсулы, 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) не проводилось. Так как препарат PT-MDS, разработанный партнером АО «Р-Фарм» Intas Pharmaceuticals Ltd, Индия, представляет собой воспроизведенный препарат мидостаурина, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата Митикайд, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), которому PT-MDS полностью соответствует по качественному и количественному составу действующиего вещества, а также по лекарственной форме и дозировке, имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ. В связи с этим ниже приводятся данные клинических исследований оригинального препарата мидостаурина.

Мидостаурин показан для пациентов с впервые выявленным положительным по FLT3-мутации острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) у взрослых в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией. Мидостаурин был одобрен в США с 2017 года, в России препарат одобрен в 2019

Клиническая разработка мидостаурина включала исследования фармакокинетики у пациентов с острым миелоидным лейкозом, исследования фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с острым миелоидным лейкозом, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения мидостаурина.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев мидостаурин хорошо переносился в дозах до 100 мг. У пациентов мидостаурин применялся в виде суточной дозы 300 мг (100 мг 3 раза в сутки). Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Эффективность мидостаурина у пациентов с острым миелоидным лейкозом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы (717 пацинтов) продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости со снижением риска смерти на 23% при приеме мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией. Эффективность мидостаурина у пациентов с заболеваниями, называемыми общим термином «распространенный системный мастоцитоз» (СМ), оценивалась в двух открытых одногрупповых многоцентровых исследованиях (всего 142 пациента). Мидостаурин назначали перорально по 100 мг два раза в день до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У 46% пациентов наблюдалось снижение инфильтрации костного мозга, превышающее 50%, а у 58% наблюдалось снижение уровня триптазы в сыворотке крови, превышающее 50%. Объем селезенки снизился на ≥10% у 68,9% пациентов, прошедших хотя бы одну оценку после исходного уровня (26,7% пациентов имели снижение ≥35%, что коррелирует с 50%-ным снижением при пальпации). Среднее время ответа составило 0,3 месяца (диапазон: от 0,1 до 3,7 месяца). Средняя продолжительность наблюдения составила 43 месяца.

Общая медиана продолжительности воздействия составила 42 дня (диапазон от 2 до 576 дней) для пациентов, получавших мидостаурин плюс стандартную химиотерапию, по сравнению с 34 днями (диапазон от 1 до 465 дней) для пациентов, получавших плацебо плюс стандартную химиотерапию. Для 205 пациентов (120 в группе мидостаурина и 85 в группе плацебо), перешедших в поддерживающую фазу, медиана продолжительности поддерживающей терапии составила 11 месяцев для обеих групп (от 16 до 520 дней для пациентов в группе мидостаурина и от 22 до 381 дня в группе плацебо).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в группе мидостаурина были фебрильная нейтропения (83,4%), тошнота (83,4%), эксфолиативный дерматит (61,6%), рвота (60,7%), головная боль (45,9%), петехии (35,8%) и пирексия (34,5%). Наиболее частыми НР степени 3/4 были фебрильная нейтропения (83,5%), лимфопения (20,0%), инфекция, связанная с изделием (15,7%), эксфолиативный дерматит (13,6%), гипергликемия (7,0%) и тошнота (5,8%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями были снижение гемоглобина (97,3%), снижение АЧН (86,7%), повышение АЛТ (84,2%), повышение АСТ (73,9%) и гипокалиемия (61,7%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями степени 3/4 были снижение АЧН (85,8%), снижение гемоглобина (78,5%), повышение АЛТ (19,4%) и гипокалиемия (13,9%).

Серьезные НР возникали с одинаковой частотой у пациентов, принимавших мидостаурин, по сравнению с группой плацебо. Наиболее частой серьезной НР в обеих группах была фебрильная нейтропения (16%).

## 4.1. Фармакокинетика у человека

Обзор всех исследований в области клинической фармакологии и исследований с компонентом ФK представлен в таблице 4-1.

Кроме того, популяционный фармакокинетический анализ проводился отдельно для АСМ/СМ-АГН/ТКЛ и ОМЛ, а также отдельно для мидостаурина и двух его активных метаболитов с целью характеристики зависимости «концентрация-время». Проведено физиологическое фармакокинетическое моделирование (PBPK) для прогнозирования результатов лекарственного взаимодействия с мидостаурином и клинической экспозиции метаболитов при однократном и многократном применении.

Таблица 4-1. Исследования клинической фармакологии мидостаурина.

| **№ исследования** | **Фаза** | **Цель исследования** | **Популяция/FPFV** | **Количество испытуемых/пациентов** | **Продолжительность лечения** | **Доза и день приема препара-**  **та (мидостаурин) (n)** | **Тип контроля** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Исследования у здоровых добровольцев** | | | | | | | |
| ***Биофармацевтика (БД/БЭ/исследования влияния приема пищи)*** | | | | | | | |
| CPKC412A2108 | 1 | Исследование БД мидостаурина после однократного приема внутрь в дозе 50 мг, вводимой в виде ЛФ для КИ, ЛФ для коммерческого применения или раствора для перорального приема. | Здоровые испытуемые/12 декабря 2007 г. | ЛФ для КИ: 18  ЛФ для коммерческого применения: 18  Раствор для перорального приема: 18 | Однократное введение препарата | 50 мг | Н/П |
| CPKC412A2111 | 1 | Влияние пищи на ФК капсул для коммерческого применения БД мидостаурина в виде ЛФ для коммерческого применения и раствора для перорального применения после приема пищи | Здоровые добровольцы / 15 октября 2010 г. | ЛФ для коммерческого применения при приеме натощак: 13  ЛФ для коммерческого применения после стандартного приема пищи: 12  ЛФ для коммерческого применения после приема пищи с высоким содержанием жиров: 13, раствор для перорального применения после стандартного приема пищи: 12 | Однократное введение препарата | 50 мг | Н/П |
| ***Фармакокинетические исследования*** | | | | | | | |
| CPKC412A001 | 1 | Исследование ФК однократной дозы, безопасности и переносимости пропорциональности доз | Здоровые добровольцы / 19 сентября 1994 г. | 18 | Однократное введение препарата | 1,4, 12,5, 25 мг | Плацебо |
| CPKC412A2107 | 1 | Всасывание, распределение, метаболизм и экскреция (баланс масс) | Здоровые добровольцы/25 февраля 2004 г. | 6 | Однократное введение препарата |  | Н/П |
| ***Специальные исследования безопасности*** | | | | | | | |
| CPKC412A2113 | 1 | Выделенное исследование QT, плацебо и активный контрмоль | Здоровые добровольцы/ 31 марта 2008 г. | Мидостаурин: 80  Моксифлоксацин: 44  Плацебо: 68 | 3 дня | Мидостаурин или плацебо:  75 мг два раза в сутки в дни 1 и 2  Мидостаурин или  Плацебо: 75 мг один раз в сутки на 3-й день  Моксифлоксацин или плацебо: 400 мг (Авелокс) | Плацебо, моксифлоксацин (Авелокс) |
| ***Исследования лекарственного взаимодействия*** | | | | | | | |
| CPKC412A2109 | 1 | Исследование лекарственного взаимодействия между кетоконазолом и однократной дозой мидостаурина | Здоровые добровольцы / 24 сентября 2008 г. | 47 | 10 дней | 50 мг мидостаурина в однократной дозе (день 6), 400 мг кетоконазола один раз в сутки или плацебо в *течение* 10 дней | Плацебо |
| CPKC412A2110[12] | 1 | Исследование лекарственного взаимодействия между рифампицином и мидостаурином в однократной дозе | Здоровые добровольцы / 06 октября 2009 г. | 47 | 14 дней | 50 мг мидостаурина в однократной дозе (день 9), 600 мг рифампицина один раз в сутки или плацебо в течение 14 дней | Плацебо |
| CPKC412A2112 | 1 | Исследование лекарственного взаимодействия между мидостаурином и однократной дозой мидазолама | Здоровые добровольцы / 07 января 2010 г. | 20 | 4 дня | 100 мг 1 раз в сутки, затем 50 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней мидостаурина (с 3-го по 6-й день) 4 мг мидазолама (1, 3 и 8-й день) | Н/П |
| **Исследования в особых популяциях** | | | | | | | |
| CPKC412A2116 | 1 | ФК, безопасность и переносимость мидостаурина у пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми контрольными добровольцами | Здоровые добровольцы и пациенты с легкой, умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью / 07 марта 2011 г. | Тяжелая: 0, продолжается  Легкая: 10  Умеренная: 7  Здоровые добровольцы: 13 | 7 дней | 50 мг 2 раза в сутки с 1-го по 6-й дни, 50 мг однократно в 7-й день | Здоровые испытуемые, соответствующие по возрасту и массе тела |
| CPKC412A1101 [13] | 1 | Фармакокинетика, безопасность и переносимость мидостаурина в однократной дозе у японских пациентов | Здоровые японские добровольцы/ 28 августа 2012 г. | 40; по 8 испытуемых на каждом уровне дозы | Однократное введение препарата | 25 мг, 50 мг. 75 мг, 100 мг, плацебо | Плацебо |
| CPKC412A2114 [2] | 1/2 | ФК у детей, безопасность и переносимость монотерапии мидостаурином | Дети с ОМЛ / 21 сентября 2009 г. | 22 | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | 30 мг/м2 2 раза в сутки (7 пациентов) 60 мг/м2 2 раза в сутки (15 пациентов) | Н/П |
| **Исследования у пациентов** | | |  |  |  |  |  |
| CPKC412A002 | 1b | ФК, безопасность и переносимость мидостаурина | Пациенты с распространенными опухолями / 31 июля 1995 г. | 32: | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | 12,5 мг 1 раз в сутки (3 пациента),  12,5 мг 2 раза в сутки (3 пациента)  25 мг 2 раза в сутки (3 пациента)  50 мг 2 раза в сутки (3 пациента)  75 мг 2 раза в сутки (4 пациента)  75 мг 3 раза в сутки (9 пациентов)  100 мг 3 раза в сутки (7 пациентов) | Н/П |
| C-99-PKC412-001 | 1 | ФК, безопасность и переносимость мидостаурина | Пациенты с сахарным диабетом / 28 августа 1999 г. | 86 | 28 дней | 25 мг 2 раза в сутки (13 пациентов)  50 мг 2 раза в сутки (13 пациентов)  75 мг 2 раза в сутки (14 пациентов)  75 мг 3 раза в сутки (15 пациентов) 100 мг 3 раза в сутки (9 пациентов)  Плацебо (19 пациентов) | Плацебо |
| CPKC412A006 | 2 | ФК, безопасность и переносимость мидостаурина | Пациенты с хроническим лимфоцитарным лейкозом III-IV стадии или неходжкинской­лимфомой/14 мая 1997 г. | 21 | 14 дней | 25 мг 1 раз в сутки (7 пациентов)  75 мг 2 раза в сутки (7 пациентов)  75 мг 3 раза в сутки (7 пациентов) | Н/П |
| ***Исследования у пациентов с распространенной формой СМ (РСМ)*** | | | | | | | |
| CPKC412A2213 | 2 | ФК, безопасность и переносимость монотерапии мидостаурином | Пациенты с распространенным системным мастоцитозом и ТКЛ / 27 июня 2005 г. | 26 | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | 100 мг 2 р/сут | Н/П |
| CPKC412D2201 | 2 | ФК, безопасность и переносимость монотерапии мидостаурином | Пациенты с распространенным системным мастоцитозом / 06 января 2009 г. | Стадия 1: 63; расширение: 53 | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | 100 мг 2 р/сут | Н/П |
| ***Исследования у пациентов с ОМЛ*** | | | | | | | |
| CPKC412A2104 | 2 | ФК, безопасность и переносимость монотерапии мидостаурином | Пациенты с рецидивирующим/рефрактерным или непригодным для лучевой терапии ОМЛ и МДС с диким или мутированным типом FLT3/29 января 2002 г. | Основная группа: 20 | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | 75 мг 3 раза в сутки | CPKC412A2104 |
| CPKC412A2104E 1 | 2 | ФК, безопасность и переносимость монотерапии мидостаурином | Пациенты с рецидивирующим/рефрактерным или непригодным для лучевой терапии ОМЛ и МДС с диким или мутированным типом FLT3/27 марта 2003 г. | E1: 95 | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | 50 мг 2 раза в сутки (51 пациент) и 100 мг 2 раза в сутки (44 пациента) | Н/П |
| CPKC412A2104E 2 | 2 | ФК, безопасность и переносимость монотерапии мидостаурином или его комбинации с итраконазолом | Пациенты с рецидивирующим/рефрактерным или непригодным для лучевой терапии ОМЛ и МДС с диким или мутированным типом FLT3/21 августа 2003 г. | E2: 29 | До неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания | Группа 1: повышение дозы до 300 мг 2 раза в сутки (16 пациентов)  Группа 2: мидостаурин (100 мг в течение 2 дней, затем 50 мг 2 раза в сутки) в комбинации с итраконазолом: (13 пациентов) | Н/П |
| CPKC412A2106 | 1b | ФК, безопасность и переносимость перорального приема мидостаурина 2 раза в сутки в комбинации последовательно и одновременно с даунорубицином и цитрабином для консолидации. | Пациенты с недавно диагностированным FLT3+ ОМЛ /01 апреля 2003 г. | 69 | До рецидива или в течение 3 лет с момента постановки диагноза при отсутствии проблем по безопасности | 100 мг 2 раза в сутки (29 пациентов) 50 мг 2 раза в сутки (40 пациентов) | Н/П |
| CPKC412A2301 (CALGB 10603) [9] | 3 | Исследование индукционной (даунорубицин/цитарабин) и консолидирующей (цитарабин в высоких дозах) химиотерапии + мидостаурин или плацебо | Пациенты с впервые выявленным заболеванием в возрасте < 60 лет с FLT3-мутированным ОМЛ / 03 июля 2008 г. | 714 | 18 месяцев | 50 мг 2 р/сут | Плацебо |
| **Примечание**:  FPFV — первый визит первого пациента в исследовании | | | | | | | |

**Всасывание**

Мидостаурин относится к 2 классу молекул по биофармацевтической классификационной системе (Biopharmaceutical Classification System).

Оценить абсолютную биодоступность мидостаурина из перорального препарата не удалось, поскольку исследование A2120 было прекращено из-за серьезного нежелательного явления, возникшего у первого испытуемого при внутривенной инфузии мидостаурина (анафилактическая реакция 4-й степени тяжести).

В исследовании баланса масс A2107 (раствор для перорального приема, однократная доза 50 мг натощак) всасывание мидостаурина было быстрым, пиковая концентрация в плазме наблюдалась через 1-3 ч после приема препарата. При однократном приеме 50 мг мидостаурина пероральное всасывание оценивалось как высокое, поскольку в фекалиях было обнаружено только 3,4% исходного вещества, а само соединение было стабильным в кишечнике. Поскольку общее количество радиоактивности, извлеченной с мочой, составило всего 4,0% от дозы, оценить всасывание по данным анализа мочи не представляется возможным [1].

Исследование A2111 проводилось с целью изучения влияния пищи на фармакокинетику мидостаурина и активных метаболитов ЛФ для коммерческого применения, а также для сравнения всасывания мидостаурина в ЛФ для коммерческого применения и пероральном растворе после приема пищи. Исследование проводилось в виде открытого исследования однократной дозы (50 мг) в четырех параллельных группах на здоровых добровольцах в трех условиях: натощак (для ЛФ для коммерческого применения), после стандартного приема пищи (для ЛФ для коммерческого применения и раствора для перорального применения) и после приема пищи с высоким содержанием жиров (для ЛФ для коммерческого применения). Под стандартным питанием понимался завтрак из 450 калорий, состоящий на 25% из жиров, а под высокожировым – завтрак из 1000-9000 калорий. Всего в исследование было включено 50 человек: по 12 человек в группах получения ЛФ для коммерческого применения [после стандартного приема пищи] и перорального раствора [после стандартного приема пищи] и по 13 человек в группах получения ЛФ для коммерческого применения [после приема пищи с высоким содержанием жиров] и [натощак] соответственно. Скорость всасывания мидостаурина и его метаболитов была ниже (коэффициент Cmax: 0,73, (90% ДИ: 0,59 - 0,90)), а степень всасывания была выше (коэффициент AUCinf: 1,59 (90% ДИ: 1,22 - 2,08)) при приеме препарата с высококалорийной пищей по сравнению с приемом натощак (табл. 4-2). Всасывание задерживалось на 1,5 часа. Влияние стандартного приема пищи на ФК 50 мг мидостаурина было менее значительным, чем влияние приема пищи с высоким содержанием жиров. После стандартного приема пищи Cmax мидостаурина снижалась на 20%, AUCinf увеличивалась на 22%, а медиана Tmax задерживалась на 1 час по сравнению с приемом натощак [1].

Таблица 4-2. Эффект приема пищи: резюме статистического анализа первичных параметров ФК для капсулы — исследование A2111

|  | **AUCinf** | | | **AUC0-t** | | | **Cmax** | | | **Tmax** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Коэффициенты (90% ДИ)** | | | **Коэффициенты (90% ДИ)** | | | **Коэффициенты (90% ДИ)** | | | **Разница (диапазон)** | | |
| **Сравнение** | **Мидо**  **стаурин** | **C622 21** | **C524 21** | **Мидо-стаурин** | **C622 21** | **C524 21** | **Мидо-стаурин** | **C622 21** | **C524**  **21** | **Мидо**  **стаурин** | **C622 21** | **C524 21** |
| [с высоким содержанием жиров]: [натощак]. | 1,59  (1,22; 2,08) | 1,37  (1.09; 1,73) | 1,24  (0,74; 2,09) | 1,60  (1,23; 2,08) | 1,30  (1,07; 1,58) | 1,10  (0,88: 1,37) | 0,73  (0,59;  0,90) | 0,85  (0,76; 0,95) | 0,77 (0,67; 0,90) | 1,50  (0,50; 2,00) | 2 03  (1,00; 4,00) | 3,00  1,02; 5,02) |
| [после стандартного приема пищи]: [натощак] | 1,22  (0,94; 1,60) | 1,17  (0,93; 1,48) | 1,50  (0,90; 2,49) | 1,22  (0,94; 1,59) | 1,13  (0,93; 1,37) | 1,11 (0,89; 1,39) | 0,80  (0,64;  0,98) | 0,91  (0,81; 1,02) | 0,92 (0,79; 1,06) | 1,00  (0,50; 2,00) | 1,51  (0,02; 2,02) | 2,03  (1,00; 3,00) |

В клинических исследованиях изучались эффективность и безопасность препарата после приема с легкой пищей. После перорального приема однократной дозы мидостаурина в 100 мг после приема пищи у пациентов с АСМ, СМ АГН и ТКЛ AUCinf, Cmax и Tmax для мидостаурина составили 49600 нг\*ч/мл, 2940 нг/мл и 3 ч соответственно. Для CGP52421 AUC0-12h и Cmax составили 2770 нг\*ч/мл и 299 нг/мл соответственно. AUC0-12h и Cmax для CGP62221 составили 8700 нг\*ч/мл и 931 нг/мл соответственно [1].

После многократного перорального приема мидостаурина в дозе 100 мг 2 р/сут Cmin,ss мидостаурина в плазме крови пациентов с ОМЛ и АСМ, СМ-АГН, ТКЛ составили 919 и 1060 нг/мл соответственно. Уровень CGP62421 Cmin, ss в популяции ОМЛ и АСМ, СМ-АГН, ТКЛ составил 1610 нг/мл и 2020 нг/мл соответственно. Уровень CGP52421, Cmin,ss в популяции ОМЛ и АСМ, СМ-АГН, ТКЛ составил 8630 нг/мл и 2860 нг/мл соответственно [1,11].

**Распределение**

Мидостаурин имеет среднее геометрическое распределение в тканях 95,2 л (Vz/F). Мидостаурин и его метаболиты распределяются преимущественно в плазме крови, а не в эритроцитах. Данные *in vitro* показали, что мидостаурин более чем на 98% связывается с белками плазмы, такими как альбумин, α1-кислотный гликопротеин (КГП) и липопротеин [1].

**Метаболизм**

Мидостаурин метаболизируется под действием CYP3A4 преимущественно окислительным путем. Основные компоненты плазмы крови включали мидостаурин и два основных активных метаболита - CGP62221 (через O-деметилирование) и CGP52421 (через гидроксилирование), составляющие соответственно 27,7±2,7% и 38,0±6,6% от общей экспозиции в плазме крови через 96 часов после однократного приема 50 мг мидостаурина [1].

**Выведение**

Медиана конечного периода полувыведения мидостаурина, CGP62221 и CGP52421 в плазме крови составляет примерно 20,5, 32,3 и 482 часа. Средний кажущийся плазменный клиренс (CL/F) у здоровых добровольцев составил 2,4-3,1 л/ч. У пациентов с ОМЛ и АСМ, СМ-АГН и ТКЛ популяционные фармакокинетические оценки клиренса мидостаурина в равновесном состоянии составили 5,9 л/ч и 4,4 л/ч соответственно. Результаты исследования баланса масс у человека показали, что основным путем выведения препарата является фекальная экскреция (78% дозы), причем преимущественно в виде метаболитов (73% дозы), а на долю неизмененного мидостаурина приходится 3% дозы. Только 4% дозы выводится с мочой [1].

**Линейность фармакокинетики**

***Пропорциональность дозе***

Таблица 4-3. Анализ пропорциональности доз мидостаурина после однократного приема.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  |  |  | **90 % ДИ** | |
| **Параметр (единица измерения)** | **Диапазон суммарных суточных доз (мг)** | **Граница эквивалентности** | **Оценка бета** | **Нижняя** | **Верхняя** |
| AUC0\_inf (нг\*ч/мл) | 25-100 | (0,84 - 1 16) | 0,964 | 0,711 | 1,217 |
| AUC0\_12h (нг\*час/мл) | 25-100 | (0,84 - 1 16) | 1,045 | 0,921 | 1,168 |
| **Cmax (нг/мл)** | 25-100 | (0,84 - 1 16) | 0,87 | 0,756 | 0,985 |

Результаты основаны на модели мощности с фиксированным эффектом для расы: In(параметр) = альфа + бета In(доза)+ ошибка.

Таблица 4-4. Анализ пропорциональности доз для CGP62221 и CGP52421 после однократного приема в диапазоне доз от 25 до 100 мг

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметр (единица измерения)** | | **AUC0\_12h (нг\*час/мл)** | **Cmax (нг/мл)** |
| **Аналит** | **Граница эквивалентности** | **Оценка бета (90% ДИ)** | **Оценка бета (90% ДИ)** |
| **CGP62221** | (0,84 - 1,16) | 0,944 (0,860; 1 ,027) | 0,861 (0 781; 0,941) |
| **CGP52421** | (0,84 - 1,16) | 1,101 (1,018; 1,184) | 1,036 (0 950; 1,123) |

Результаты основаны на модели мощности с фиксированным эффектом для расы: In (параметр) = альфа + бета In(доза) + ошибка.

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 Cmin), после чего концентрация снижалась до равновесного состояния, примерно через 28 дней [1].

***Временные зависимости***

В исследование A2213 были включены 23 пациента с АСМ/ТКЛ, каждый из которых получал 100 мг мидостаурина 2 р/сут в течение 12 циклов (один цикл = 28 дней). При многократном приеме препарата среднегеометрические концентрации мидостаурина в плазме крови заметно нарастали, по крайней мере, в течение первых 3 дней цикла дозирования, достигая пиковой концентрации (пиковая Ctrough) 2649,03 нг/мл (КВ, %=72,59%). На 8-й день 1-го цикла геометрическое среднее значение концентрации перед приемом дозы снизилось до 1828,21 нг/мл (КВ, %=97,5%). К концу цикла (28-й день перед приемом дозы) уровень продолжал снижаться до 760,46 нг/мл (КВ, % = 21,61%). Концентрация метаболита CGP62221 характеризовалась той же ФК, что и исходный препарат, в течение первого цикла с начальным накоплением концентрации. Среднее геометрическое пиковое значение Ctrough 3256,75 нг/мл (КВ, % =51,44%) наблюдалось на 8-й день, после чего наблюдалось снижение до 1812,02 нг/мл (КВ, %=17,67%) на 28-й день перед применением препарата. В то же время геометрическая концентрация CGP52421 в плазме крови стабильно увеличивалась в течение цикла дозирования до последнего дня отбора проб. Средняя геометрическая пиковая концентрация препарата в плазме крови была достигнута на 28-й день до введения дозы (3379,41 нг/мл ± 13,64) [1].

В исследовании D2201 мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 показали кинетику, зависящую от времени. При ежедневном приеме препарата (100 мг 2 р/сутки) концентрация мидостаурина и метаболитов CGP62221 в плазме крови у пациентов с АСМ/ТКЛ заметно нарастала в первые 3-6 дней. После этого их уровень существенно снижался, достигая плато через 22 дня лечения. Среднегеометрические концентрации мидостаурина в плазме крови заметно нарастали в течение первых 3 дней цикла дозирования, достигая пиковой концентрации (пиковая Ctrough) 2762,16 нг/мл (КВ, % = 59,52%), которая затем снижалась до значения равновесного состояния (Ctrough SS) 1122,77 нг/мл (КВ, % = 66,66%) на 28-й день [1].

Профиль зависимости концентрации от времени для метаболита CGP62221 имел тот же характер, что и у исходного соединения: начальное накопление, достигающее среднегеометрической пиковой концентрации (пиковая Ctrough) 3194,15 нг/мл (КВ, % =45,11%) на 8-й день, с последующим снижением до 2113,47 нг/мл (КВ, %=43,87%) на 28-й день.

Средние геометрические концентрации CGP52421 в плазме крови стабильно увеличивались в течение цикла дозирования до достижения плато на 28-й день, при этом геометрическое значение Cmin составило 2518,50 нг/мл (КВ, %=39,06) (исследование A2213).

В исследовании A2104E1 у пациентов с ОМЛ в двух группах применялись дозы 100 мг 2 р/сут и 50 мг 2 р/сут соответственно. Профиль ФК мидостаурина и обоих активных метаболитов представлен на рисунках ниже (100 мг 2 р/сут до 6 циклов и 50 мг 2 р/сут до 4 циклов) [1].

**Фармакокинетика у особых групп пациентов**

***Пол и ИМТ***

На основании анализа популяционной фармакокинетической модели влияния пола на клиренс мидостаурина и его активных метаболитов не было получено статистически значимых результатов, и предполагаемые изменения экспозиции (<20%) не были признаны клинически значимыми. Корректировка дозы мидостаурина в зависимости от пола не требуется [1].

***Пациенты пожилого возраста***

На основании популяционного фармакокинетического анализа не было выявлено существенного влияния возраста на фармакокинетику мидостаурина и двух его активных метаболитов у пациентов в возрасте от 65 до 85 лет. У взрослых пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ или ОМЛ коррекции дозы мидостаурина в зависимости от возраста не требуется.

Таблица 4-5. Исследования ФК в пожилой популяции.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ФK-исследования** | **Возраст 65-74 года (количество пожилых участников / общее количество)** | **Возраст 75-84 года (количество пожилых участников / общее количество)** | **Возраст 85+ (количество пожилых участников / общее количество)** |
| Пациенты с ОМЛ (не из исследования RATIFY) | 43/180 | 27/180 | 2/180 |
| Пациенты с АСМ | 49/141 | 16/141 | 0/141 |
| Всего | 92/321 | 43/321 | 2/321 |

***Почечная недостаточность***

Почечная элиминация является второстепенным путем выведения мидостаурина. Специального исследования почечной недостаточности для мидостаурина не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ проводился на основе данных клинических исследований у пациентов с ОМЛ (n=180) и АСМ, СМ-АГН и ТКЛ (n=141). Из 321 пациента, включенного в исследование, 177 человек имели ранее существовавшее легкое (n=113), умеренное (n=60) или тяжелое (n=4) нарушение функции почек (15 мл/мин ≤ клиренс креатинина [КК] <90 мл/мин). У 144 пациентов исходно наблюдалась нормальная функция почек (КК >90 мл/мин). По результатам популяционного фармакокинетического анализа клиренс мидостаурина не оказывал существенного влияния на почечную недостаточность, поэтому коррекция дозы для пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью не требуется [1].

***Печеночная недостаточность***

В специальном исследовании печеночной недостаточности оценивалась системная экспозиция мидостаурина после перорального приема 50 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней у пациентов с исходно легкой или умеренной печеночной недостаточностью (класс А или В по Чайлд-Пью, соответственно) и контрольных участников с нормальной печеночной функцией. Максимальная концентрация достигалась через 2-3 часа после введения однократной или многократной дозы во всех группах. В первый день AUC0-12 и Cmax у здоровых добровольцев составили 8130 нг\*ч/мл и 1206 нг/мл соответственно. AUC0-12 снижалась на 39% и 36% у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью соответственно. На 7-й день AUCCtrough (экспозиция под кривой Ctrough с 1-го по 7-й день) составляла 5410 нг\*ч/мл у здоровых добровольцев и была снижена на 35% и 20% у пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью соответственно. На 7-й день AUCtau снижалась на 28% и 20% соответственно. Наконец, долгосрочные данные, полученные от пациентов, были проанализированы с использованием популяционного фармакокинетического подхода. Не удалось выявить влияния печеночной недостаточности у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью в популяциях с АСМ, СМ-АГН, ТКЛ и ОМЛ [1].

В целом клинически значимого увеличения экспозиции (AUC) мидостаурина в плазме крови у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью по сравнению с пациентами с нормальной печеночной функцией не наблюдалось. Для пациентов с исходно легкой или умеренной печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика мидостаурина у пациентов с исходно тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не изучалась.

***Фармакокинетические лекарственные взаимодействия***

Проведена оценка способности мидостаурина, CGP62221 и CGP52421 ингибировать активность ферментов CYP человека (отчеты R0300937, R0300937b, R0300937c, R0900508 и R1500784). Наблюдается зависимое от времени ингибирование CYP3A4/5 мидостаурином, CGP52421 и CGP62221 (табл. 4-6).

Таблица 4-6. Сводная информация об ингибировании CYP мидостаурином, CGP52421 и CGP62221.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Фермент CYP** | **Проверочная реакция** | **Мидостаурин** | **Значение IC50 a (мкМ)**  **CGP52421** | **CGP62221** |
| CYP1A2 | O-деэтилирование фенацетина | ~3 | ~45 | ~1,5 |
| CYP2A6 | 7-гидроксилирование кумарина | > 100 | > 100 | > 100 |
| CYP2B6 | гидроксилирование бупропиона | ~ 100 | > 100 | > 100 |
| CYP2C8 | 6α-гидроксилирование паклитаксела | ~5 | ~15 | ~5 |
| CYP2C9 | 4'-гидроксилирование диклофенака | ~ 0,5 | ~30 | <1 |
| CYP2C19 | 4'-гидроксилирование S-мефенитоина | > 100 | >100 | ~100 |
| CYP2D6 | 1'-гидроксилирование буфуралола | ~ 1 | ~5 | >100 |
| CYP2E1 | 6-гидроксилирование хлорзоксазона | ~0,5 | >100 | >100 |
| CYP3A4/5 | 1'-гидроксилирование мидазолама | ~1,5 b | ~1,5 | <1 |
| CYP3A4/5 | 6ß-гидроксилирование тестостерона | >100 b | ~2 | ~1 |
| **Примечание:**  a Концентрация, приводящая к 50% снижению активности фермента в отношеннии метаболизма субстрата; значения без поправки на связывание с микросомальными белками.  b Выполняется при высокой (~5%) концентрации органического растворителя из-за плохой растворимости | | | | |

Транскрипционная активация рецептора прегнана X мидостаурином, CGP62221 и CGP52421 по сравнению с положительным контролем – рифампицином – оценивалась в репортерном генном анализе CYP3A4 (отчет R0400365). Мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 активируют репортерный ген, что позволяет предположить, что все соединения могут выступать в качестве индукторов CYP3A *in vivo*. Индукционный потенциал мидостаурина, CGP52421 и CGP62221 в отношении мРНК и активности ферментов CYP, UGT1A1, а также уровней мРНК P-gp и MRP2 *in vitro* оценивали в гепатоцитах человека, полученных из трех отдельных донорских печеней. Мидостаурин, CGP52421 и CGP62221 индуцировали уровни мРНК ряда ферментов и транспортеров CYP (CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1 и MRP2), что может привести к снижению воздействия совместно принимаемых соединений (отчет R0700598) [1].

Было показано, что поглощение мидостаурина в гепатоцитах человека происходит в основном путем пассивной диффузии и не облегчается основными печеночными переносчиками захвата (отчет R1200335).

Была изучена способность мидостаурина ингибировать P-гликопротеин (P-gp, MDR1, ABCB1), белок резистентности рака молочной железы человека (БРРМЖ, ABCG2) и ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью белок 2 (MRP2) (отчеты R0300018 и R0900746). Под действием мидостаурина наблюдалось частичное ингибирование активности P-gp и БРРМЖ, что позволяет предположить возможность влияния мидостаурина на фармакокинетику субстратов P-gp и БРРМЖ *in vivo*. Было показано, что мидостаурин не ингибирует активность MRP2.

Потенциальное взаимодействие мидостаурина с эффлюксными белками было также изучено в ходе исследований транспорта через монослои клеток Caco-2 (отчет R0900809) и LLC-PK1/MDR1 (отчет R1300627). В этих исследованиях не было обнаружено доказательств P-gp- или MRP2-опосредованного транспорта.

Была изучена способность мидостаурина, CGP62221 и CGP52421 ингибировать транспортную активность полипептида 1B1 (OATP1B1) или полипептида 1B3 (OATP1B3), переносящего органические анионы (отчеты R1200326 и R1500741). Мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 более мощно ингибировали транспортную активность OATP1B1 по сравнению с OATP1B3, что позволяет предположить возможное влияние на фармакокинетику сопутствующих препаратов, клиренс которых в значительной степени опосредован OATP1B1 [1].

Исследовано потенциальное ингибирующее действие мидостаурина, CGP52421 и CGP62221 на активность почечных переносчиков органических анионов 1 (OAT1) и 3 (OAT3) человека (отчеты R1200327 и R1500678). Мидостаурин, CGP62221 и CGP52421 практически не влияли на активность обоих переносчиков, что позволяет предположить, что клинические концентрации, обусловленные ингибированием OAT1 и OAT3, маловероятны.

Было изучено потенциальное ингибирующее действие мидостаурина, CGP52421 и CGP62221 на активность транспортеров органических катионов (OCT) 1 и OCT2, транспортера экструзии лекарств и токсинов (MATE) 1 или MATE2-K (отчеты R1200410, R1200637 и R1500735). Мидостаурин, CGP52421 или CGP62221 мало влияли на транспортную активность OCT1, OCT2 и слабо ингибировали транспорт, опосредованный MATE1 или MATE2- K [1].

***In vivo***

Исследование CPKC412A2109 представляло собой открытое рандомизированное исследование в параллельных группах с целью оценки влияния мощного ингибитора CYP3A4 кетоконазола, принимаемого в неизменном виде один раз в сутки в дозе 400 мг в течение 10 дней, на фармакокинетику однократного приема 50 мг мидостаурина у здоровых добровольцев. Сводные данные статистического анализа первичных параметров ФК приведены в таблице 4-7.

Таблица 4-7. Резюме статистического анализа первичных параметров ФК: ЛВ с кетоконазолом - исследование CPKC412A2109

|  | **AUCinf** | **AUC0-t** | **Cmax** | **T max** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Сравнение**  **Кетоконазол/плацебо1** | **Коэффициенты (90% ДИ)** | **Коэффициенты (90% ДИ)** | **Коэффициенты (90% ДИ)** | **Разница (диапазон)** |
| Мидостаурин | 10,42 (7,46; 14,56) | 6,10 (4,96; 7,51) | 1,83 (1,63; 2,05) | 0,5 (0,0; 0,5) |
| CGP62221 | 3 51 (2 48; 4 98)3 | 0,994 (0,815; 1,21) | 0,562 (0,482, 0,656) | 114,0(92,8,116,0) |
| CGP524212 | Не доступно | 1,21 (0,954; 1,54) | 0,490 (0,415; 0,579) | 116,793,9; 117,9) |
| Воздействие суммы активных фрагментов | 2,25 (1 32; 3 84) | 3,57 (3,01; 4 23) | 1,56 (1,39; 1,75) | - |
| **Примечание:**  1 Кетоконазол 400 мг с 1-го по 10-й день + мидостаурин 50 мг с6-го дня  2 Данные по CGP52421 были получены по другой методике по сравнению с другими исследованиями.  3 CGP52421 демонстрирует длительный период полувыведения у людей, поэтому оценка его AUC0-inf была исключена из статистического анализа.  AUCt= AUC0-120 | | | | |

В исследование CPKC412A2104E1 было включено 29 пациентов с ОМЛ/МДС для изучения безопасности, переносимости, ФК и предварительной клинической эффективности двух схем, включающих группу комбинации с итраконазолом и группу повышения дозы у каждого пациента, описанную ниже [10]. Для увеличения экспозиции мидостаурина в плазме крови были исследованы две стратегии. В одной из групп исследования изучалось влияние повышения дозы, а в другом – влияние совместного приема мощного ингибитора CYP3A4 итраконазола на экспозицию мидостаурина. Соотношение параметров ФК для мидостаурина и метаболитов CGP62221 и CGP52421 на 21-й и 28-й дни приема препарата представлено в таблице 4-8 [1].

Таблица 4-8. Соотношение параметров ФК на 21-й и 28-й дни в группе с комбинацией итраконазола - исследование CPKC412A2104E2

| **Аналит** | **Отношение AUCtau, Д28/AUCtau, Д21 (n)** | **Отношение Cmin, Д28/Cmin, Д21 (n)** | **Отношение Cmax, Д28/Cmax, Д21 (n)** |
| --- | --- | --- | --- |
| Мидостаурин | 1,63 (7) | 2,09 (7) | 1,49 (7) |
| CGP62221 | 0,865 (5) | 1,16 (7) | 0,941 (7) |
| CGP52421 | 1,20 (6) | 1,33 (7) | 1,22 (7) |
| Воздействие суммы активных фрагментов | 1,13 (7) | 1,18 (7) | 1,16(7) |

В объединенном анализе пациентов с АСМ и ОМЛ, получавших мидостаурин в качестве монотерапии, было отмечено 2,7-кратное увеличение экспозиции мидостаурина (Cmin) в равновесном состоянии при совместном назначении с мощными ингибиторами CYP3A4. При исследовании воздействия на сумму активных соединений среднее геометрическое значение Cmin увеличивалось на 76% при совместном назначении с ингибиторами CYP3A4.

Исследование CPKC412A2110 представляло собой открытое рандомизированное исследование в параллельных группах с целью оценки влияния мощного индуктора CYP3A4 рифампицина, принимаемого в равновесном состоянии один раз в сутки в дозе 600 мг в течение 14 дней, на фармакокинетику мидостаурина в однократной пероральной дозе 50 мг у здоровых добровольцев. Сводные данные статистического анализа первичных параметров ФК представлены в таблице 4-9 [1].

Таблица 4-9. Резюме статистического анализа первичных параметров ФК: ЛВ с рифампицином - исследование CPKC412A2110.

|  | **AUCinf** | **AUCIast** | **Cmax** | **Tmax** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Сравнение: мидостаурин + рифампицин/мидостаурин | Коэффициенты (90% ДИ) | Коэффициенты (90% ДИ) | Коэффициенты (90% ДИ) | Разница (диапазон) |
| Мидостаурин | 0,06 (0,05; 0,07) | 0,06(0,05;0,07) | 0,27(0,23;0,31) | -0,48(-0,50;-0,02) |
| CGP62221 | 0,08 (0,06; 0,09) | 0,08 (0,06; 0,09) | 0,63 (0,56; 0,70) | -1,50  (-2,00; 1,50) |
| CGP52421 | Н/П | 0,41 (0,36; 0,46) | 0,65 (0,59; 0,72) | -0,98  (-1,47; 0,00) |
| Воздействие суммы активных соединений | 0,097 (0,080; 0,117) | 0,091(0,076; 0,109) | 0,351 (0,307; 0,402) | - |
| **Примечание:**  Мидостаурин + рифампицин = рифампицин 600 мг один раз в сутки плюс мидостаурин 50 мг один раз в сутки; мидостаурин = плацебо плюс мидостаурин 50 мг один раз в сутки  AUClast= 144 ч | | | | |

При совместном назначении мидостаурина с рифампицином средние геометрические значения Cmax и AUClast снижались на 73% и 94% соответственно по сравнению с группой плацебо. Среднее геометрическое значение периода полувыведения мидостаурина в присутствии рифампицина уменьшилось с 23 часов до 5,1 часа. Среднее геометрическое значение кажущегося клиренса (CL/F) увеличилось примерно в 16,9 раза, с 2,2 мл/мин до 37,1 мл/мин. Аналогичным образом снизилось воздействие обоих активных метаболитов. Cmax CGP62221 и CGP52421 снизилась на 37% и 35% соответственно. AUClast препаратов CGP52421 и CGP62221 снизилась на 92% и 59% соответственно. Также уменьшился кажущийся период полувыведения. Степень снижения для суммы активных соединений была аналогична той, что отмечена для отдельных соединений [1].

В данном исследовании (CPKC412A2110) индукция CYP3A4 оценивалась по эндогенным биомаркерам – соотношению 6β-гидроксикортизола к кортизолу и/или 4β-гидроксихолестерину. При индукции CYP3A4 мощным индуктором повышается уровень метаболита 4β-гидроксихолестерина в циркулирующей плазме, а в моче в качестве метода оценки индукции CYP3A4 установлено соотношение кортизола и его метаболита 6β-гидроксикортизола. Предварительное лечение испытуемых в течение 9 дней клинически значимыми дозами рифампицина сопровождалось заметным увеличением концентрации 4β-гидроксихолестерина в плазме крови и соотношения 6β-гидроксикортизол/кортизол, выделяемых с мочой. Такое увеличение свидетельствует об индукции фермента CYP3A4 [1].

Влияние ингибиторов и индукторов CYP3A4 на мидостаурин и его метаболиты было оценено с помощью модели Simcyp (отчет R1500784-01) с использованием данных *in vitro* и данных по ФК из шести клинических исследований: CPKC412A2108, контрольные группы CPKC412A2109 и CPKC412A2110, CPKC412A2111, CPKC412A2113 и CPKC412A2116. Результаты моделирования позволили предположить, что эффекты ЛВ при установившемся уровне будут менее выраженными по сравнению с эффектами после приема однократной дозы мидостаурина.

В ходе опорного исследования CPKC412A2301 III фазы по изучению ОМЛ большинство пациентов получали сопутствующую противогрибковую терапию, включающую мощные, умеренные и слабые ингибиторы CYP3A4. Был проведен анализ влияния совместного приема мощных ингибиторов CYP3A4 на экспозицию препарата и общую активность в кровотоке по сравнению со всеми остальными пациентами, *т*.е. теми, кто получал другие сопутствующие препараты, включая слабые и умеренные ингибиторы CYP3A4. У пациентов, получавших одновременно мощные ингибиторы CYP3A4, концентрации мидостаурина были в 1,44 раза выше по сравнению со всеми остальными пациентами исследования, а общее изменение экспозиции по сумме активных соединений оценивалось в 1,22 раза [1].

Таблица 4-10. Сводный статистический анализ зависимости Cmin плазмы от CYP3A4 препарата для мидостаурина и активных метаболитов и общей экспозиции в исследовании CPKC412A2301 (50 мг 2 раза в сутки в комбинации).

|  |  |  |  |  |  | **Сравнение лечения, 90% ДИ** | | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Аналит** | **n\*** | **m** | **Препараты CYP3A4** | **Скорректированное среднее геометрическое** | **Сравнение** | **Среднее геометри-ческое отношение** | **Ниж-няя** | **Верх-няя** |
| Мидостаурин | 252 | 112 | Отсутствие мощного ингибитора CYP3A4 | 1330 | Мощный ингибитор CYP в сравнении с отсутствием мощного ингибитора CYP3A4 |  |  |  |
|  | 113 | 55 | Мощный ингибитор CYP | 1910 | . | 1,44 | 1,17 | 1,77 |
| TOTEXPO ОМЛ | 253 | 109 | Отсутствие мощного ингибитора CYP3A4 | 3490 | Мощный ингибитор CYP в сравнении с отсутствием мощного ингибитора CYP3A4 |  |  |  |
|  | 114 | 56 | Мощный ингибитор CYP | 4250 | . | 1,22 | 0,988 | 1,5 |
| CGP62221 | 252 | 112 | Отсутствие мощного ингибитора CYP3A4 | 1660 | Мощный ингибитор CYP в сравнении с отсутствием мощного ингибитора CYP3A4 |  |  |  |
|  | 114 | 56 | Мощный ингибитор CYP | 1580 | . | 0,951 | 0,826 | 1,1 |
| CGP52421 | 253 | 109 | Отсутствие мощного ингибитора CYP3A4 | 1960 | Мощный ингибитор CYP в сравнении с отсутствием мощного ингибитора CYP3A4 |  |  |  |
|  | 114 | 56 | Мощный ингибитор CYP | 2170 | . | 1,11 | 1 | 1,23 |
| **Примечание:**  n\*- количество оцениваемых образцов  m - количество испытуемых с не пропущенными значениями.  TOTEXPO ОМЛ: воздействие с поправкой на эффективность суммы активных соединений с активностью ОМЛ. | | | | | | | | |

Значительное влияние одновременного приема мощных ингибиторов CYP3A4 на клиренс мидостаурина было выявлено в популяционном анализе ФК ОМЛ (Отчет о моделировании популяционной фармакокинетики мидостаурина и его метаболитов при остром миелоидном лейкозе). Анализ показал, что у пациентов, принимавших мощные ингибиторы CYP3A4, экспозиция была примерно в два раза выше, чем у тех, кто не принимал одновременно ингибиторы.

Исследование CPKC412A2112 представляло собой открытое несравнительное исследование, целью которого была оценка мидостаурина как инициатора лекарственных взаимодействий, опосредованных CYP3A4. Однократные дозы (по 4 мг) чувствительного субстрата CYP3A4 – мидазолама – вводили в день 1 (контрольный день), день 3 (оценка острого ингибирования) и день 8 (оценка индукции) с вымыванием на день 2 и восстановлением в день 7 [1].

При совместном применении с мидостаурином средняя геометрическая величина Cmax мидазолама и 1'-гидроксимидазолама на 8-й день по сравнению с 1-м днем снижалась на 9% и 25%, соответственно. Среднее снижение AUCinf составило 5% для мидазолама и 24% для 1'-гидроксимидазолама. После четырехдневного применения мидостаурина у здоровых добровольцев клинически значимого влияния на ФК мидазолама или его метаболита 1'-гидроксимидазолама не наблюдалось. Доза мидазолама вводилась только после четырех дней применения мидостаурина и не в равновесном состоянии. Поэтому в данном исследовании нельзя исключить возможность того, что мидостаурин является индуктором CYP3A4.

В модели Simcyp (отчет R1500887-01) также было спрогнозировано влияние мидостаурина, CGP52421 и CGP62221 на фармакокинетику мидазолама (чувствительного субстрата CYP3A4). Был спрогнозирован общий слабый индукционный эффект в равновесном состоянии [1].

Исследование CPKC412A2106 представляло собой комбинированное исследование 1b фазы, в котором мидостаурин назначался последовательно и одновременно с даунорубицином и цитрабином у пациентов с ОМЛ. Влияние мидостаурина на ФК даунорубицина и цитрабина оценивалось путем сравнения плазменных уровней даунорубицина и цитрабина при последовательном и одновременном режимах дозирования. Сводные данные по сравнению параметров ФК даунорубицина, отдельно и в комбинации с мидостаурином, представлены в таблице 4-11 [1, 7].

Таблица 4-11. Резюме сравнения параметров ФК даунорубицина (отдельно и в сочетании с мидостаурином) из исследования CPKC412A2106

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Мидостаурин 100 мг 2 раза в сутки** | | | **Мидостаурин 50 мг 2 раза в сутки** | | |
| **Даунорубицин** | **Группа с одновременным**  **применением** | **Группа с последовательным**  **применением** | **Одновр.:посл.** | **Группа с одновременным**  **применением** | **Группа с последовательным**  **применением** | **Одновр.:посл.** |
| **Параметры ФК** | **Отношение** | **Отношение** |
| **(скор. средн. геом.)** | **(n = 11)** | **(n = 7)** | **средних геометрических** | **(n = 16)** | **(n = 14)** | **средних геометрических** |
|  |  |  | **[90 % ДИ]** |  |  | **[90 % ДИ]** |
| AUC0-24 | 140 | 328 | 0,43 | 206 | 210 | 0,98 [0,56- |
| (нг.ч/мл) |  |  | [0,16-1,12] |  |  | 1.69] |
| Cmax | 80,9 | 180 | 0,45 | 97,1 | 89,3 | 1,09 |
| (нг/мл) |  |  | [0.23-0.86] |  |  | [0.63-1.86] |

Экспозиция даунорубицина (AUC и Cmax) уменьшалась примерно в 2 раза в присутствии мидостаурина 100 мг 2 раза в сутки, в то время как при приеме мидостаурина 50 мг 2 раза в сутки изменений концентрации даунорубицина не наблюдалось.

В некоторых исследованиях индукция CYP3A4 мидостаурином оценивалась по соотношению эндогенных биомаркеров 6β-гидроксикортизола и кортизола. В исследовании CPKC412A2112 предварительное лечение испытуемых мидостаурином в клинически значимых дозах (100 мг 1 раз в сутки, затем 50 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней) в течение 4 дней не сопровождалось заметными изменениями концентрации 4β-гидроксихолестерина в плазме крови или соотношения 6β-гидроксикортизол/кортизол, выделяемых с мочой. В исследовании CPKC412A2116 в группе с нормальной функцией печени медиана отношения 6β-гидроксикортизол/кортизол составляла 4,41 в исходном состоянии и 6,02 на 7-й день. Такое увеличение после многократного приема препарата может быть связано с индукцией CYP3A4 мидостаурином. В исследовании CPKC412D2201 анализ соотношения 6β-гидроксикортизола и кортизола в моче на 1, 3, 8, 15, 22 и 28-й дни 1-го цикла и на 15-й день 2-го цикла не выявил индукции CYP3A4 мидостаурином и его метаболитами, а отношение средних геометрических в разных временных точках не претерпело существенных изменений [1,8].

## 4.2. Фармакодинамика у человека

***Механизм действия***

Клинические фармакодинамические исследования не проводились.

***Первичная и вторичная фармакология***

В исследовании II фазы монотерапии мидостаурином при ОМЛ или МДС высокого риска с мутацией FLT3 (PKC412A2104) ингибирование FLT3 определялось в костном мозге и клетках периферической крови пациентов. Формальный анализ в этом исследовании провести не удалось, так как данные о ФД были доступны только для 7 пациентов. Признаки ингибирования FLT3 (определяемые как снижение активности более чем на 30% по сравнению с исходным уровнем) в течение 4 часов после начала лечения мидостаурином наблюдались у 3 пациентов. В частности, процентное снижение составило 45%, 5%, 68%, 18%, 19%, 39% и 4%. Эти результаты не могут быть связаны с ответом на лечение, так как в данном исследовании не наблюдалось ни одного ответа (полного или частичного) [6].

Клинических фармакодинамических данных по показанию АСМ не представлено.

Специальное исследование QT/QTc (PKC412A2113) – рандомизированное двойное слепое трехстороннее параллельное исследование фазы I с плацебо и активным контролем для изучения влияния мидостаурина на интервалы сердечного цикла у 192 здоровых добровольцев. Цифровые ЭКГ в 12 отведениях получали в трех экземплярах в 9 временных точках в течение 24 часов в одно и то же относительное время исходно (день -1) и в день 3, а также в 2 временных точках в день 1. Мидостаурин или соответствующее плацебо назначались перорально в дозе 75 мг 2 р/сут в 1-й и 2-й дни и 1 р/сут на 3-й день. Моксифлоксацин в виде таблеток 400 мг или плацебо назначали внутрь 1 р/сут на 3-й день. Максимальное среднее изменение QTcF от исходного уровня для мидостаурина по сравнению с плацебо произошло через 24 часа после приема препарата на 3-й день и составило 0,715 мс, а верхняя граница 90% ДИ составляла 4,707 мс, что исключало 10 мс. На 3-й день средние (СО) значения Cmax мидостаурина, CGP62221 и CGP52421 составили 2273,3 (710,28), 1882,0 (432,47) и 1248,6 (208,36) нг/мл соответственно. Ввиду небольшой продолжительности исследования в нем не рассматривался непосредственно метаболит длительного действия CGP52421, который накапливается в течение 3-4 недель. Поэтому изменение QTcF по сравнению с исходным уровнем в зависимости от концентрации мидостаурина и обоих метаболитов было дополнительно изучено в исследовании D2201 II фазы при РСМ.

Проводили сравнительные анализы между экспозицией мидостаурина, CGP62221 и CGP52421 и интервалом QTcF с использованием модели изменения концентрации и QTcF, сопоставленной по времени. Эти анализы показали отсутствие увеличения изменения QTcF при увеличении экспозиции мидостаурина, CGP62221 или CGP52421 (что соответствует оценкам наклона QTcF -2,2817, -3,2888 и 0,1693 мс на нг/мл соответственно).

Влияние фармакокинетической экспозиции мидостаурина, CGP62221 или CGP52421 изучалось в отношении различных клинических конечных точек, включая ПО, ВБП, БСВ и ОВ. Для ФК мидостаурина и CGP52421 в Ц1 Д21 значимых связей с ПО не обнаружено. Отмечено незначительное положительное влияние экспозиции CGP62221 на ответ, что свидетельствует о более высокой вероятности ответа при более высокой экспозиции CGP62221. Снижение дозы CGP62221 на 50% (что соответствует уменьшению дозы с 50 мг до 25 мг 2 р/сутки) соответствовало снижению вероятности ответа на ~29% (ОР: 0,71; 90% ДИ: 0,525-0,951). Взаимосвязи между суммой активных соединений и ответом не наблюдалось. Значимой связи между концентрациями мидостаурина, CGP62221 и CGP52421 в Ц1 Д21 индукционной терапии и БСВ не наблюдалось.

Также не наблюдалось значимой связи между концентрациями мидостаурина, CGP62221 или CGP52421 в день 1 цикла 8 фазы продолжения и ОВ или ВБП. В исследовании A2301 не было выявлено значимой связи между концентрацией мидостаурина или CGP52421 в Ц1 Д21 индукционной терапии и ОВ. Однако более высокие концентрации CGP62221 были связаны с лучшей ОВ (ОР=1,37; 95% ДИ: 1,08-1,74, для 2-кратного снижения CGP62221; p=0,009). Кроме того, при более высоких концентрациях мидостаурина наблюдалась тенденция к увеличению ОВ (ОР для 2-кратного снижения концентрации мидостаурина 1,18 (95% ДИ: 0,98-1,43; p=0,083).

Оценивалось влияние воздействия мидостаурина (по показаниям АСМ/СМ-АГН/ТКЛ) на лучший общий ответ, ДО, уровень триптазы в сыворотке крови и ТК. Не было обнаружено значимой зависимости между Cmin C1D28 мидостаурина или его метаболитов и возникновением ответа. Однако была обнаружена тенденция к тому, что более высокие пиковые значения Cmin мидостаурина коррелировали с большей вероятностью ответа (ОР для 2,67-кратного снижения экспозиции мидостаурина: 0,37; 90% ДИ: 0,17-0,79). Анализ ДО по квартилям экспозиции Cmin не выявил явной зависимости между последним значением Cmin и ДО.

В диапазоне воздействия суточной дозы мидостаурина 100 мг 2 р/сутки не было установлено значимой связи между Cmin C1D28 трех активных соединений и максимальным % изменения ТК от исходного уровня. Однако при анализе с помощью линейной регрессионной модели снижение максимального изменения триптазы в сыворотке крови по сравнению с исходным уровнем высоко коррелировало с пиковой Cmin мидостаурина и воздействием суммы активных соединений (мидостаурин: оценка -81, 90% ДИ: от -139 до -22,8, p=0,0230; сумма активных соединений: оценка -86,6, 90% ДИ: от -153 до -20,2, p=0,0328).

**4.2.1. Фармакодинамические лекарственные взаимодействия**

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 могут снижать концентрацию мидостаурина в сыворотке крови.

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 Cmax в 1,8 раза и площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUCinf) в 10 раз) и увеличению AUCinf 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 (Cmin) 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 (Cmin). Для активных метаболитов CGP62221 и CGP52421 воздействия не выявлены.

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.

Лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами CYP1A2 (например, тизанидин), СYP2D6 (например, кодеин), CYP2C8 (например, паклитаксел), CYP2C9 (например, варфарин), CYP2C19 (например, омепразол), CYP2E1 (например, хлорзоксазон), CYP3A4/5 (например, такролимус), CYP2B6 (например, эфавиренз), транспортеров P-gp (например, паклитаксел), BCRP (например, аторвастатин) или OATP1B1 (например, дигоксин), следует применять с мидостаурином с осторожностью.

У здоровых испытуемых, однократно получавших розувастатин (субстрат BCRP) одновременно с мидостаурином, применяемым однократно в дозе 100 мг, AUCinf и AUClast розувастатина были соответственно на 37% и 48% выше, а Cmax 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.

## 4.3. Безопасность и эффективность

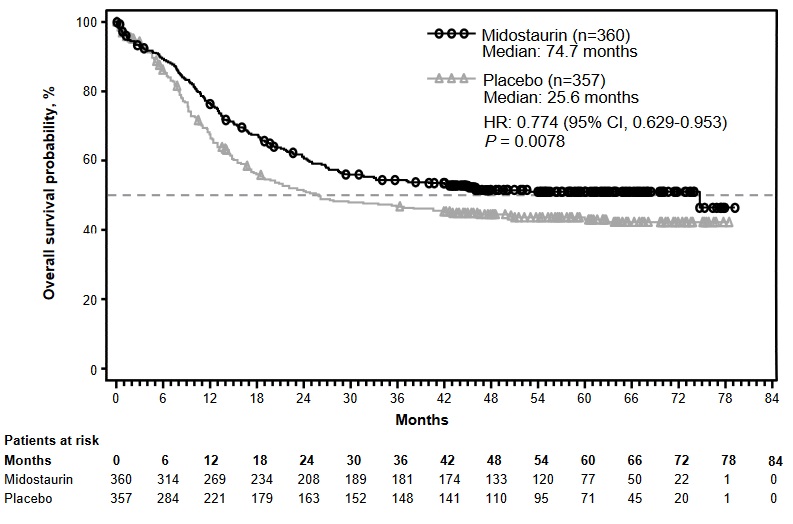
### 4.3.1. Клиническая эффективность

Эффективность мидостаурина у пациентов с острым миелоидным лейкозом в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы (717 пацинтов) продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости со снижением риска смерти на 23% при приеме мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией. Эффективность мидостаурина у пациентов с заболеваниями, называемыми общим термином «распространенный системный мастоцитоз» (СМ), оценивалась в двух открытых одногрупповых многоцентровых исследованиях (всего 142 пациента). Мидостаурин назначали перорально по 100 мг два раза в день до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У 46% пациентов наблюдалось снижение инфильтрации костного мозга, превышающее 50%, а у 58% наблюдалось снижение уровня триптазы в сыворотке крови, превышающее 50%. Объем селезенки снизился на ≥10% у 68,9% пациентов, прошедших хотя бы одну оценку после исходного уровня (26,7% пациентов имели снижение ≥35%, что коррелирует с 50%-ным снижением при пальпации). Среднее время ответа составило 0,3 месяца (диапазон: от 0,1 до 3,7 месяца). Средняя продолжительность наблюдения составила 43 месяца.

#### **4.3.1.1. Острый миелоидный лейкоз**

Эффективность мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо плюс стандартной химиотерапией и в качестве поддерживающей монотерапии исследовали у 717 пациентов (в возрасте от 18 до 60 лет) в рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы [3]. Пациенты с впервые диагностированным ОМЛ с мутацией FLT3, установленным в ходе клинического исследования, были рандомизированы (1:1) для приема 50 мг мидостаурина два раза в день (n=360) или плацебо (n=357) последовательно в сочетании со даунорубицином (60 мг /м2 в день в дни 1-3) / цитарабином (200 мг/м2 в день в дни 1-7) и высокими дозами цитарабина (3 г/м2 каждые 12 часов в дни 1, 3, 5) консолидация с последующим непрерывным лечением мидостаурином или плацебо по первоначальному назначению до 12 дополнительных циклов (28 дней/цикл). Пациенты были стратифицированы по статусу мутации FLT3: TKD, ITD с соотношением аллелей <0,7 и ITD с соотношением аллелей ≥0,7. Две группы лечения в целом были сбалансированы по исходным демографическим характеристикам заболевания. Средний возраст пациентов составлял 47 лет (диапазон: от 18 до 60 лет), у большинства пациентов был статус ECOG 0 или 1 (88,3%), и у большинства пациентов был ОМЛ de novo (95%). Из пациентов с информацией о расовой принадлежности 88,1% были европеоидной расы. У большинства пациентов (77,4%) были мутации FLT3-ITD, у большинства из них (47,6%) было низкое соотношение аллелей (<0,7), а у 22,6% пациентов были мутации FLT3-TKD. Сорок восемь процентов были мужчинами в группе мидостаурина и 41% в группе плацебо. Пациенты, которым была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТСКК), прекратили получать исследуемое лечение до начала режима кондиционирования ТСК. Общая частота SCT составила 59,4% (214/360) пациентов в группе мидостаурина плюс стандартная химиотерапия по сравнению с 55,2% (197/357) в группе плацебо плюс стандартная химиотерапия. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость (ОВ), измеряемая с даты рандомизации до смерти по любой причине. Первичный анализ проводился минимум через 3,5 года после рандомизации последнего пациента. Исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости со снижением риска смерти на 23% при приеме мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией [3] (Рисунок 4-1).

Рисунок 4-1. Кривая Каплана-Мейера для выживаемости, нецензурированная для трансплантации стволовых клеток.



Ключевой вторичной конечной точкой была бессобытийная выживаемость (БСВ; событие определяется как неспособность достичь полной ремиссии (ПР) в течение 60 дней после начала протокольной терапии, или рецидива, или смерти по любой причине). БСВ продемонстрировала статистически значимое улучшение при применении мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо и стандартной химиотерапией (ОР: 0,78 [95% ДИ, от 0,66 до 0,93] p = 0,0024), а медиана EFS составила 8,2 месяца и 3,0 месяца соответственно см. Таблицу 4-12.

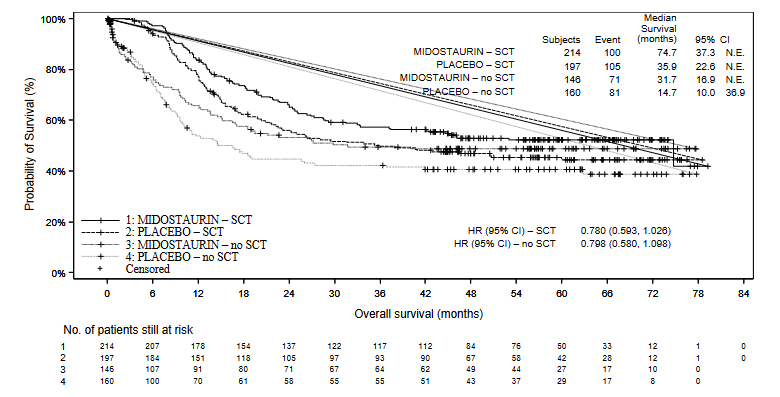
Таблица 4-12. Эффективность мидостаурина при ОМЛ

| **Параметр эффективности** | **Мидостаурин**  **n=360** | **Плацебо**  **n=357** | **Отношение рисков (95% ДИ)** | **p-значение3** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Общая выживаемость1** | | | | |
| Медиана общей выживаемости в месяцах (95% ДИ) | 74.7(31.5,Н/О) | 25.6(18.6,42.9) | 0.77 (0.63, 0.95) | 0.0078 |
| Оценка Каплана-Мейера за 5 лет (95% ДИ | 0.51(0.45,0.56) | 0.43(0.38,0.49) |  |  |
| **Бессобытийная выживаемость2** | | | | |
| Медиана бессобытийной выживаемости в месяцах с учетом ПР в течение 60 дней после начало лечения (95% ДИ | 8.2 (5.4, 10.7) | 3.0(1.9, 5.9) | 0.78 (0.66, 0.93) | 0.0024 |
| Медиана бессобытийной выживаемости в месяцах с учетом полной ремиссии в любой момент индукции (95% ДИ) | 10.2 (8.1, 13.9) | 5.6(2.9,6.7) | 0.73(0.61,0.87) | 0.0001 |
| **Безрецидивная выживаемость (БРВ)** | | | | |
| Медиана БРВ в месяцах (95% ДИ | 26.7(19.4,Н/О) | 15.5(11.3,23.5) | 0.71 (0.55, 0.92) | 0.0051 |
| **Полная ремиссия (ПР)** | | | | |
| в течение 60 дней после начала лечения (%) | 212 (58.9) | 191 (53.5) | Н/О | 0.073 |
| Любое время во время индукции | 234 (65.0) | 207 (58.0) | Н/О | 0.027 |
| **Совокупная частота рецидивов (СЧР)** | | | | |
| Медиана (95% ДИ) | Н/О(25.7,Н/О) | 17.6(12.7,46.3) | 0.68 (0.52, 0.89) | 0.0023 |
| **Примечание**:  1Первичная конечная точка  2Вторичная конечная точка  3 Одностороннее значение p, рассчитанное с использованием лог-рангового теста, стратифицированного в соответствии с фактором рандомизации мутации FLT3.  Н/О-не оценено | | | | |

К 60-му дню в группе мидостаурина наблюдалась тенденция в пользу мидостаурина по показателю полного выздоровления (58,9% против 53,5%; p = 0,073), которая сохранялась при рассмотрении всех полных ответов во время индукции (65,0% против 58,0%; p = 0,027). Кроме того, у пациентов, достигших полной ремиссии во время индукции, кумулятивная частота рецидивов через 12 месяцев составила 26% в группе мидостаурина по сравнению с 41% в группе плацебо.

Анализ чувствительности как для общей выживаемости, так и для БСВ, также подтвердил клиническое преимущество мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо. Результаты для ОВ в зависимости от статуса SCT показаны на рисунке 4-2. Для БСВ, учитывая полную ремиссию в течение 60 дней после начала исследуемого лечения, отношение рисков составили 0,602 (95% ДИ: 0,372, 0,974) для пациентов с трансплантацией стволовых клеток (ТСК) и 0,827 (95% ДИ: 0,689, 0,993) для пациентов без ТСК в пользу мидостаурина.

Рисунок 4-2. Кривая Каплана-Мейера для общей выживаемости по ТСК статусу при ОМЛ.



При анализе подгрупп явного улучшения ОВ у женщин не наблюдалось, однако польза от лечения наблюдалось у женщин по всем вторичным конечным точкам эффективности (см. Таблицу 4-13)

Таблица 4-13. Обзор общей выживаемости, бессобытийной выживаемости, полной ремиссии, безрецедивной ремиссии и совокупной частоты рецидивов по полу при ОМЛ.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Конечные точки** | **Всего**  **(95% ДИ)** | **Мужчины**  **(95% ДИ)** | **Женщины**  **(95% ДИ)** |
| Общая выживаемость (ОР) | 0,774(0,629, 0,953) | 0,533  (0,392, 0,725) | 1,007  (0,757, 1,338) |
| Бессобытийная выживаемость (ОР) | 0,728(0,613, 0,866) | 0,660  (0,506, 0,861) | 0,825  (0,656, 1,037) |
| Полная ремиссия (ОШ) | 0,743\*  (0,550,1,005) | 0,675\*  (0,425, 1,072) | 0,824\*  (0,552,1,230) |
| Безрецедивная ремиссия (ОР) | 0,663  (0,516, 0,853) | 0,594  (0,408, 0,865) | 0,778  (0,554, 1,093) |
| совокупная частота рецидивов(ОР) | 0,676  (0,515, 0,888) | 0,662  (0,436, 1,006) | 0,742  (0,516, 1,069) |
| **Примечание:**  \*Отношение шансов рассчитывается как (Нет полной ремиссии при лечении/Полная ремиссия при лечении)/ (Нет полной ремиссии в группе плацебо/полная ремиссия в группе плацебо)  ОР= отношение рисков; ОШ=отношение шансов | | | |

#### 4.3.1.2. Системный мастоцитоз, системный мастоцитоз с сопутствующим гематологическим новообразованием или тучноклеточный лейкоз.

Эффективность мидостаурина у пациентов с заболеваниями, называемыми общим термином «распространенный системный мастоцитоз» (СМ), оценивалась в двух открытых одногрупповых многоцентровых исследованиях (всего 142 пациента). Базовое исследование представляло собой многоцентровое одногрупповое исследование фазы II с участием 116 пациентов с поздней стадией СМ (исследование CPKC412D2201) [4]. Мидостаурин назначали перорально по 100 мг два раза в день до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Из 116 включенных пациентов 89 считались подходящими для оценки ответа и составляли первичную популяцию эффективности. Из них у 73 пациентов был системый мастоцитоз (57 с сопутствующим гематологическим новообразованием) и у 16 пациентов – тучноклеточный лейкоз (6 с сопутствующим гематологическим новообразованием). Средний возраст в популяции первичной эффективности составил 64 года, причем примерно половина пациентов была старше 65 лет. Примерно одна треть (36%) ранее получали противоопухолевую терапию по заболеваниям распространенного системного мастоцитоза. На исходном уровне в популяции первичной эффективности у 65% пациентов наблюдалось >1 измеримого показателя С (тромбоцитопения, гипоальбуминемия, анемия, высокий общий билирубин, трансфузионно-зависимая анемия, потеря веса, нейтропения, высокий уровень АЛТ или высокий уровень АСТ). Мутация KIT D816V обнаружена у 82% пациентов. Первичной конечной точкой была общая частота ответа (ЧОО). Частота ответов оценивалась на основе модифицированных критериев Валента и Чесона, а непосредственно ответы оценивались руководящим комитетом исследования. Вторичные конечные точки включали продолжительность ответа, время до ответа и общую выживаемость. Результаты эффективности мидостаурина представлены в таблице 4-14. Активность наблюдалась независимо от количества предшествующих курсов лечения, а также наличия или отсутствия сопутствующего гематологического образования. Подтвержденные ответы наблюдались как у пациентов с положительной мутацией KIT D816V (ЧОО = 63%), так и у KIT D816V дикого типа (ЧОО = 43,8%). Однако медиана выживаемости для KIT D816V-положительных пациентов была больше, т.е. 33,9 месяцев (95% ДИ: 20,7, 42), чем для KIT D816V дикого типа или неизвестных пациентов, т.е. 10 месяцев (95% ДИ: 6,9, 17,4). У 46% пациентов наблюдалось снижение инфильтрации костного мозга, превышающее 50%, а у 58% наблюдалось снижение уровня триптазы в сыворотке крови, превышающее 50%. Объем селезенки снизился на ≥10% у 68,9% пациентов, прошедших хотя бы одну оценку после исходного уровня (26,7% пациентов имели снижение ≥35%, что коррелирует с 50%-ным снижением при пальпации). Среднее время ответа составило 0,3 месяца (диапазон: от 0,1 до 3,7 месяца). Средняя продолжительность наблюдения составила 43 месяца.

Таблица 4-14. Эффективность мидостаурина при распространенных системных мастоцитозах: популяция для оценки первичной эффективности.

|  | **Всего (N=89)** | **Системный мастоцитоз N=16** | **Системный мастоцитоз с сопутствующим гематологическим новообразованием**  **N=57** | **Тучноклеточный лейкоз**  **N=16** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Первичная конечная точка** | | | | |
| Общий ответ, n(%)  (95% ДИ) | 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) |
| Основной ответ, n(%) | 40 (44.9) | 10 (62.5) | 23 (40.4) | 7 (43.8) |
| Частичный ответ, n(%) | 13 (14.6) | 2 (12.5) | 10 (17.5) | 1 (6.3) |
| Стабильность заболевания, n(%) | 11 (12.4) | 1 (6.3) | 7 (12.3) | 3 (18.8) |
| Прогрессирование заболевания , n(%) | 10 (11.2 | 1 (6.3) | 6 (10.5) | 3 (18.8) |
| **Вторичные конечные точки** | | | | |
| Медиана продолжительности ответа, мес (95% ДИ) | 18.6  (9.9, 34.7) | 36.8  (5.5, н/о) | 10.7 (7.4, 22.8) | н/д (3.6, н/о) |
| Медиана общей выживаемости, мес (95% ДИ) | 26.8 (17.6, 34.7) | 51.1 (28.7, н/о) | 20.7 (16.3, 33.9) | 9.4 (7.5, н/о) |
| Оценка Каплана-Мейера, 5 лет ((95% ДИ) | 26.1 (14.6, 39.2) | 34.8 (1.7, 76.2) | 19.9 (8.6, 34.5 | 33.7 (12.3, 56.8) |
| \***Примечание:**  Н/о- не оценено, н/д-не достигнуто  Пациенты, которые получали противоопухолевую терапию, не входившую в исследование, считались прогрессирующими на момент начала новой терапии. | | | | |

#### 4.3.1.3. Исследования эффективности и безопасности у особых групп пациентов

***Дети***

В исследовании II фазы мидостаурин исследовали в сочетании с химиотерапией у впервые диагностированных педиатрических пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3. Среди трех пациентов с ОМЛ с мутацией FLT3, включенных в исследование, у двух пациентов (10 и 14 лет) наблюдалась дозолимитирующая токсичность (ДЛТ) после второго индукционного цикла мидостаурином (в дозе 30 мг/м2 два раза в день) в сочетании с химиотерапией, содержащие цитарабин 2 г/м2/день, 1-5 дни; флударабин 30 мг/м2/день, 1-5 день и идарубицин 12 мг/м2/день, 2, 4 и 6 дни). У обоих пациентов наблюдалось заметно отсроченное гематологическое выздоровление (т.е. длительная тромбоцитопения 4 степени, продолжающаяся в течение 44 дней у первого пациента и 51 день у второго пациента, и нейтропения 4 степени, продолжающаяся 46 дней у второго пациента). В первом индукционном цикле оба пациента получали мидостаурин в сочетании с цитарабином, этопозидом и идарубицином [5]. Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство представить результаты исследований мидостаурина в одной или нескольких группах педиатрической популяции при лечении острого миелолейкоза.

**4.3.2. Клиническая безопасность**

К настоящему моменту доступны данные о безопасности мидостаурина, полученные в ходе клинических исследований мидостаурина.

Мидостаурин оценивался в обширной клинической программе, включающей более 1800 пациентов, включая одно крупное плацебо-контролируемое исследование мидостаурина в сочетании с химиотерапией при ОМЛ с мутацией FLT3, два исследования фазы 2 по показаниям АСМ, СМ-АГН и ТКЛ, девять исследований фазы 1-2 проведены по различным показаниям (хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), неходжкинская лимфома (НХЛ)) и 11 клинических фармакологических исследований. База данных по безопасности ОМЛ состоит из 345 пациентов из исследования А2301, которые получали мидостаурин в сочетании с химиотерапией, и 164 пациентов с ОМЛ из исследования А2106 (мидостаурин в сочетании с химиотерапией) и A2104E1 (моноактивный мидостаурин). Оценка безопасности мидостаурина при ОМЛ в первую очередь основана на результатах исследования A2301, а другие исследования являются ключевыми вспомогательными исследованиями для показаний к ОМЛ. Оценка безопасности мидостаурина при АСМ, СМ-АГН и ТКЛ основана на объединенных данных о безопасности пациентов в исследовании D2201 и исследовании A2213, которые получили по крайней мере одну дозу монопрепарата мидостаурина в дозе 100 мг два раза в день. (N = 142). Кроме того, в общую оценку безопасности для обоих показаний внесли свой вклад 349 других пациентов с ОМЛ (исследование A2104 и A2104E2), другими гематологическими злокачественными новообразованиями, а также 504 здоровых субъекта. Были проведены специальные исследования безопасности для оценки влияния мидостаурина на интервалы сердечной проводимости (исследование A2113) и применения мидостаурина у пациентов с печеночной недостаточностью (исследование A2116).

#### 4.3.2.1. Острый миелоидный лейкоз

Оценка безопасности мидостаурина (50 мг два раза в сутки) у пациентов с недавно диагностированным FLT3-мутированным ОМЛ основана на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы с участием 717 пациентов.

Общая медиана продолжительности воздействия составила 42 дня (диапазон от 2 до 576 дней) для пациентов, получавших мидостаурин плюс стандартную химиотерапию, по сравнению с 34 днями (диапазон от 1 до 465 дней) для пациентов, получавших плацебо плюс стандартную химиотерапию. Для 205 пациентов (120 в группе мидостаурина и 85 в группе плацебо), перешедших в поддерживающую фазу, медиана продолжительности поддерживающей терапии составила 11 месяцев для обеих групп (от 16 до 520 дней для пациентов в группе мидостаурина и от 22 до 381 дня в группе плацебо).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в группе мидостаурина были фебрильная нейтропения (83,4%), тошнота (83,4%), эксфолиативный дерматит (61,6%), рвота (60,7%), головная боль (45,9%), петехии (35,8%) и пирексия (34,5%). Наиболее частыми НР степени 3/4 были фебрильная нейтропения (83,5%), лимфопения (20,0%), инфекция, связанная с изделием (15,7%), эксфолиативный дерматит (13,6%), гипергликемия (7,0%) и тошнота (5,8%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями были снижение гемоглобина (97,3%), снижение АЧН (86,7%), повышение АЛТ (84,2%), повышение АСТ (73,9%) и гипокалиемия (61,7%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями степени 3/4 были снижение АЧН (85,8%), снижение гемоглобина (78,5%), повышение АЛТ (19,4%) и гипокалиемия (13,9%).

Серьезные НР возникали с одинаковой частотой у пациентов, принимавших мидостаурин, по сравнению с группой плацебо. Наиболее частой серьезной НР в обеих группах была фебрильная нейтропения (16%).

Прекращение приема препарата по причине каких-либо нежелательных реакций отмечено у 3,1% пациентов в группе мидостаурина по сравнению с 1,3% в группе плацебо. Наиболее частой нежелательной реакцией степени 3/4, приведшей к прекращению приема препарата в группе мидостаурина, был эксфолиативный дерматит (1,2%).

#### 4.3.2.2. Профиль безопастности в фазе поддержания

Общая частота возникновения НР в поддерживающей фазе была в целом ниже, чем в фазе индукции и консолидации. Однако в течение поддерживающей фазы частота возникновения НР была выше в группе мидостаурина по сравнению с группой плацебо. Среди НР, чаще встречавшихся в группе мидостаурина по сравнению с плацебо во время поддерживающей терапии, 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 удлинение интервала QT (11,9% по сравнению с 5,4%).

Большинство зарегистрированных гематологических отклонений происходило в фазе индукции и консолидации, когда пациенты получали мидостаурин или плацебо в комбинации с химиотерапией. Наиболее частыми гематологическими отклонениями степени 3/4, зарегистрированными у пациентов в поддерживающей фазе лечения мидостаурином, были снижение АЧН (20,8% по сравнению с 18,8%) и лейкопения (7,5% по сравнению с 5,9%).

НР, зарегистрированные в поддерживающей фазе, привели к прекращению приема препарата у 1,2% пациентов в группе мидостаурина и ни у одного из пациентов в группе плацебо.

#### 4.3.2.3. АСМ, СМ-АГН и ТКЛ

Безопасность применения мидостаурин (100 мг два раза в сутки) в качестве монотерапии у пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ была оценена у 142 пациентов в двух открытых несравнительных многоцентровых исследованиях. Медиана продолжительности приема мидостаурина составила 11,4 месяца (диапазон: от 0 до 81 месяца).

Наиболее частыми НР были тошнота (82%), рвота (68%), диарея (51%), периферические отеки (35%) и утомляемость (31%). Наиболее частыми НР степени 3/4 были утомляемость (8,5%), сепсис (7,7%), пневмония (7%), фебрильная нейтропения (7%) и диарея (6,3%). Наиболее частыми негематологическими лабораторными отклонениями были гипергликемия (93,7%), повышение общего билирубина (40,1%), повышение липазы (39,4%), повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) (33,8%) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (33,1%), а наиболее частыми гематологическими лабораторными отклонениями — снижение абсолютного числа лимфоцитов (73,2%) и АЧН (58,5%).

Наиболее частыми лабораторными отклонениями степени 3/4 были снижение абсолютного числа лимфоцитов (45,8%), снижение АЧН (26,8%), гипергликемия (19%) и повышение липазы (17,6%).

Изменение дозы (прерывание или корректировка) по причине НР произошло у 31% пациентов. Наиболее частыми НР, которые привели к изменению дозы (частота встречаемости ≥5%), были тошнота и рвота.

НР, приведшие к прекращению лечения, возникли у 9,2% пациентов. Наиболее частыми (частота встречаемости ≥1%) были фебрильная нейтропения, тошнота, рвота и плевральный выпот.

***Табличные списки нежелательных реакций***

НР перечислены в соответствии с системно-органным классом по MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса (СОК) НР ранжированы по частоте, причем наиболее частые реакции стоят на первом месте, согласно критериям СММНО III: очень частые (≥ 1/10); частые (≥ 1/100 - <1/10); нечастые (≥ 1/1 000 - <1/100); редкие (≥ 1/10 000 - <1/1 000); очень редкие (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным). В рамках каждой группы частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке снижения степени тяжести.

*ОМЛ*

В таблице 4-15 представлена категория частоты НР, зарегистрированных в исследовании III фазы у пациентов с недавно диагностированным FLT3-мутированным ОМЛ и в ходе пострегистрационного применения.

Таблица 4-15. Нежелательные реакции, наблюдаемые при ОМЛ.

| **Нежелательная реакция** | **Все степени** | | **Степени 3/4** | | **Категория частоты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мидостаурин + химиотерапия n=2291 %** | | **Мидостаурин + химиотерапия n=3451 %** | |
| **Инфекции и инвазии** |  | |  | |  |
| Инфекция, связанная с изделием | 24 | | 15,7 | | Очень часто |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 5,2 | | 0,6 | | Часто |
| Нейтропенический сепсис | 0,9 | | 3,5 | | Нечасто |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** |  | |  | |  |
| Фебрильная нейтропения | 83,4 | | 83,5 | | Очень часто |
| Петехии | 35,8 | | 1,2 | | Очень часто |
| Лимфопения | 16,6 | | 20 | | Очень часто |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** |  | |  | |  |
| Гиперчувствительность | 15,7 | | 0,6 | | Очень часто |
| **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** |  | |  | |  |
| Гиперурикемия | 8,3 | | 0,6 | | Часто |
| **Психические расстройства** |  | |  | |  |
| Бессонница | 12,2 | | 0 | | Очень часто |
| **Нарушения со стороны нервной системы** |  | |  | |  |
| Головная боль | 45,9 | | 2,6 | | Очень часто |
| Обморок | 5,2 | | 4,6 | | Часто |
| Тремор | 3,9 | | 0 | | Часто |
| **Нарушения со стороны органа зрения** |  | |  | |  |
| Отек век | 3,1 | | 0 | | Часто |
| **Нарушения со стороны сердца** |  | |  | |  |
| Гипотония | 14,4 | | 5,5 | | Очень часто |
| Синусовая тахикардия | 9,6 | | 1,2 | | Часто |
| Артериальная гипертензия | 7,9 | | 2,3 | | Часто |
| Перикардиальный выпот | 3,5 | | 0,6 | | Часто |
| **Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения** | | |  | |  |
| Носовое кровотечение | 27,5 | | 2,6 | | Очень часто |
| Боль в гортани | 11,8 | | 0,6 | | Очень часто |
| Интерстициальная болезнь легких/пневмонит2 | 11,4 | | 4,9 | | Очень часто |
| Одышка | 10,9 | | 5,5 | | Очень часто |
| Плевральный выпот | 5,7 | | 0,9 | | Часто |
| Назофарингит | 8,7 | | 0 | | Часто |
| Острый респираторный дистресс-синдром | 2,2 | | 2,3 | | Часто |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** |  | |  | |  |
| Тошнота | 83,4 | | 5,8 | | Очень часто |
| Рвота | 60,7 | | 2,9 | | Очень часто |
| Стоматит | 21,8 | | 3,5 | | Очень часто |
| Боль в верхней части живота | 16,6 | | 0 | | Очень часто |
| Геморрой | 15,3 | | 1,4 | | Очень часто |
| Аноректальный дискомфорт | 7 | | 0,9 | | Часто |
| Дискомфорт в животе | 3,5 | | 0 | | Часто |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки** | | | | | |
| Дерматит эксфолиативный | 61,6 | | 13,6 | | Очень часто |
| Гипергидроз | 14,4 | | 0 | | Очень часто |
| Сухость кожи | 7 | | 0 | | Часто |
| Кератит | 6,6 | | 0,3 | | Часто |
| Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз3 | - | | - | | Неизвестно |
| **Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани** | |  | |  | |
| Боли в спине | 21,8 | 1,4 | | Очень часто | |
| Артралгия | 14 | 0,3 | | Очень часто | |
| Боль в костях | 9,6 | 1,4 | | Часто | |
| Боль в конечностях | 9,6 | 1,4 | | Часто | |
| Боль в шее | 7,9 | 0,6 | | Часто | |
| **Общие расстройства и нарушения в месте введения** | |  | |  | |
| Пирексия | 34,5 | 3,2 | | Очень часто | |
| Тромбоз, связанный с катетером | 3,5 | 2 | | Часто | |
| **Лабораторные и инструментальные данные**  Пониженный гемоглобин\* | 97,3 | 78,5 | | Очень часто | |
| Снижение АЧН\* | 86,7 | 85,8 | | Очень часто | |
| Повышение уровня АЛТ\* | 84,2 | 19,4 | | Очень часто | |
| Повышение уровня АСТ\* | 73,9 | 6,4 | | Очень часто | |
| Гипокалиемия\* | 61,7 | 13,9 | | Очень часто | |
| Гипергликемия | 20,1 | 7 | | Очень часто | |
| Гипернатриемия\* | 20 | 1,2 | | Очень часто | |
| Удлинение интервала QT на электрокардиограмме3 | 19,7 | 5,8 | | Очень часто | |
| Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени | 12,7 | 2,6 | | Очень часто | |
| Гиперкальциемия\* | 6,7 | 0,6 | | Часто | |
| Увеличение массы тела | 6,6 | 0,6 | | Часто | |
| **Примечание:**  1Для исследовательских центров в Северной Америке были собраны данные по всем степеням для 13 заранее определенных нежелательных явлений. Для всех остальных нежелательных явлений собирали данные только по степеням 3 и 4. Поэтому НЯ всех степеней обобщены только для пациентов из исследовательских центров не в Северной Америке, в то время как НЯ степеней 3 и 4 обобщены для пациентов из всех исследовательских центров. | | | | | |
| 2Эта НР была включена после идентификации в рамках пострегистрационного применения. Интерстициальное заболевание легких было получено в результате пострегистрационного опыта применения мидостаурина через спонтанные сообщения о случаях и литературные данные. В исследовании III фазы не было зарегистрировано ни одного случая интерстициального заболевания легких. | | | | | |
| 3Эти НР были включены после их выявления в рамках пострегистрационного применения. | | | | | |
| \* Частота зависит от лабораторных показателей. | | | | | |

***АСМ, СМ-АГН и ТКЛ***

В таблице 4-16 представлена категория частоты НР по объединенным данным двух исследований у пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ.

Таблица 4-16. Нежелательные реакции, наблюдаемые при АСМ, СМ-АГН и ТКЛ.

| **Нежелательная реакция** | **Мидостаурин (100 мг два раза в сутки) N=142** | | **Категория частоты** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Все степени, %** | **Степени 3/4, %** |
| **Инфекции и инвазии** |  |  |  |
| Инфекция мочевыводящих путей | 13 | 2,8 | Очень часто |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 11 | 1,4 | Очень часто |
| Пневмония | 8,5 | 7,0 | Часто |
| Сепсис | 7,7 | 7,7 | Часто |
| бронхит | 5,6 | 0 | Часто |
| Оральный герпес | 4,9 | 0 | Часто |
| Цистит | 4,2 | 0 | Часто |
| Синусит | 4,2 | 0,7 | Часто |
| Рожистое воспаление | 3,5 | 1,4 | Часто |
| Опоясывающий герпес | 3,5 | 0,7 | Часто |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | |  |  |
| Фебрильная нейтропения | 7,7 | 7,0 | Часто |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** |  |  |  |
| Гиперчувствительность | 2,1 | 0 | Часто |
| Анафилактический шок | 0,7 | 0,7 | Нечасто |
| **Нарушения со стороны нервной системы** |  |  |  |
| Головная боль | 26 | 1,4 | Очень часто |
| Головокружение | 13 | 0 | Очень часто |
| Нарушение внимания | 7 | 0 | Часто |
| Тремор | 6,3 | 0 | Часто |
| **Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта** |  |  |  |
| Вертиго | 4,9 | 0 | Часто |
| **Нарушения со стороны сосудов** |  |  |  |
| Гипотония | 9,2 | 2,1 | Часто |
| Гематома | 6,3 | 0,7 | Часто |
| **Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения** | |  |  |
| Одышка | 18 | 5,6 | Очень часто |
| Кашель | 16 | 0,7 | Очень часто |
| Плевральный выпот | 13 | 4,2 | Очень часто |
| Носовое кровотечение | 12 | 2,8 | Очень часто |
| Орофарингеальная боль | 4,2 | 0 | Часто |
| Интерстициальная болезнь легких/пневмонит1 | 2,1 | 0 | Часто |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** |  |  |  |
| Тошнота | 82 | 5,6 | Очень часто |
| Рвота | 68 | 5,6 | Очень часто |
| Диарея | 51 | 6,3 | Очень часто |
| Запор | 29 | 0,7 | Очень часто |
| Диспепсия | 5,6 | 0 | Часто |
| Желудочно-кишечное кровотечение | 4,2 | 3,5 | Часто |
| **Общие расстройства и нарушения в месте введения** | |  |  |
| Периферический отек | 35 | 3,5 | Очень часто |
| Усталость | 31 | 8,5 | Очень часто |
| Пирексия | 27 | 4,2 | Очень часто |
| Астения | 4,9 | 0,7 | Часто |
| Озноб | 4,9 | 0 | Часто |
| Отек | 4,2 | 0,7 | Часто |
| **Лабораторные и инструментальные данные** |  |  |  |
| Гипергликемия (не натощак)\* | 93,7 | 19,0 | Очень часто |
| Абсолютное снижение числа лимфоцитов\* | 73,2 | 45,8 | Очень часто |
| Снижение АЧН\* | 58,5 | 26,8 | Очень часто |
| Повышение общего билирубина\* | 40,1 | 4,9 | Очень часто |
| Повышение уровня липазы\* | 39,4 | 17,6 | Очень часто |
| Повышение уровня АСТ\* | 33,8 | 2,8 | Очень часто |
| Повышение уровня АЛТ\* | 33,1 | 3,5 | Очень часто |
| Повышение уровня амилазы\* | 20,4 | 7,0 | Очень часто |
| Удлинение интервала QT на электрокардиограмме1 | 10,6 | 0,7 | Очень часто |
| Увеличение массы тела | 5,6 | 2,8 | Часто |
| **Травмы, интоксикации и осложнения процедур** |  |  |  |
| Ушиб | 6,3 | 0 | Часто |
| Падение | 4,2 | 0,7 | Часто |
| **Примечание:**  \* Частота зависит от лабораторных показателей.  1Эти НР были включены после их выявления в рамках пострегистрационного применения. | | | |

***Описание отдельных нежелательных реакций***

Тошнота, рвота и диарея наблюдались у пациентов с ОМЛ, АСМ, СМ-АГН и ТКЛ. У пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ эти явления привели к корректировке или прерыванию дозы у 26% и к прекращению приема препарата у 4,2% пациентов. Большинство явлений произошло в течение первых 6 месяцев лечения и купировалось поддерживающими профилактическими препаратами.

## Список литературы

1. Rydapt. EMA. Assesment report:2017 Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rydapt-epar-public-assessment-report_en.pdf>
2. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00866281?intr=Midostaurin&aggFilters=phase:1&rank=2&tab=results
3. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, Thiede C, Prior TW, Döhner K, Marcucci G, Lo-Coco F, Klisovic RB, Wei A, Sierra J, Sanz MA, Brandwein JM, de Witte T, Niederwieser D, Appelbaum FR, Medeiros BC, Tallman MS, Krauter J, Schlenk RF, Ganser A, Serve H, Ehninger G, Amadori S, Larson RA, Döhner H. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 2017 Aug 3;377(5):454-464. doi: 10.1056/NEJMoa1614359. Epub 2017 Jun 23. PMID: 28644114; PMCID: PMC5754190.
4. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-000280-42/GB
5. A Global Study of Midostaurin in Combination With Chemotherapy to Evaluate Safety, Efficacy and Pharmacokinetics in Newly Diagnosed Pediatric Patients With FLT3 Mutated AML. https://www.mycancergenome.org/content/clinical\_trials/NCT03591510/
6. PKC412 in Participants With Acute Myeloid Leukemia or With Myelodysplastic Syndrome (CPKC412A2104 Core); and PKC412 in Participants With Acute Myeloid Leukemia or With Myelodysplastic Syndrome With Either Wild Type or Mutated FMS-like Tyrosine Kinase 3 (FLT3) (CPKC412A2104E1 and CPKC412A2104E2)/ https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045942
7. https://www.novctrd.com/ctrdweb/trialresult/trialresults/pdf?trialResultId=14505
8. Dutreix C, Munarini F, Lorenzo S, Roesel J, Wang Y. Investigation into CYP3A4-mediated drug-drug interactions on midostaurin in healthy volunteers. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Dec;72(6):1223-34. doi: 10.1007/s00280-013-2287-6. Epub 2013 Oct 2. PMID: 24085261; PMCID: PMC3834177.
9. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00651261?tab=results
10. https://ctv.veeva.com/study/pkc412-in-participants-with-acute-myeloid-leukemia-or-with-myelodysplastic-syndrome-cpkc412a2104-co
11. Australian Public Assessment Report for Midostaurin https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-midostaurin-190103.pdf
12. Dutreix C, Lorenzo S, Wang Y. Comparison of two endogenous biomarkers of CYP3A4 activity in a drug-drug interaction study between midostaurin and rifampicin. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Aug;70(8):915-20. doi: 10.1007/s00228-014-1675-0. Epub 2014 May 21. PMID: 24839948; PMCID: PMC4088993.
13. Shirae S, Ose A, Kumagai Y. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Single and Multiple Doses of Isavuconazonium Sulfate in Healthy Adult Japanese Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev. 2022 Jun;11(6):744-753. doi: 10.1002/cpdd.1079. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35191210; PMCID: PMC9303187.

# 5. **ОБСУЖДЕНИЕ ДАННЫХ И ИНСТРУКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЯ**

## 5.1. Обсуждение данных доклинических исследований

Так как препарат PT-MDS (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат мидостаурина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату мидостаурина Митикайд (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. Для прогнозирования токсического действия планируемого к регистрации и коммерческому выпуску препарата PT-MDS были проанализированы данные исследований по изучению фармакологии и токсикологии оригинального препарата мидостаурин. Поскольку лекарственный препарат PT-MDS является воспроизведенным препаратом (при этом относится к классу II по БКС), собственные доклинические исследования не проводились.

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.

Хотя мидостаурин обладает высокой аффинностью связывания с сильным ферментным ингибированием рецепторов FLT3 и мутировавшего KIT, он не является очень селективным ингибитором киназ. Это может объяснить необъяснимые эффекты в токсикологических исследованиях повторных доз и безопасности для человека.

При пероральном и внутривенном введении радиоактивность быстро распределялась по всем изученным тканям, а отношение ткани к крови (Т/В) в большинстве тканей было выше 1 через 5 мин после введения дозы. Наибольшая радиоактивность, связанная с 14С, была обнаружена в органах или тканях, участвующих во всасывании, метаболизме и выделении, таких как органы желудочно-кишечного тракта, печень (T/B 40x) и почки (T/B 12-15x), а также в буром жире (T/B 10-30x) и в железистых тканях, таких как поджелудочная железа (T/B 9-11x) и надпочечники (T/B 12-30x). Мидостаурин показал очень высокое связывание с белками плазмы крови крысы, собаки и человека (>99%). Доля несвязанной фракции (Fu) зависела от метода измерения: ~1,2% для крысы, собаки и человека при измерении методом ультрафильтрации и 0,10%, 0,08% и 0,01—0,07% для крысы, собаки и человека, соответственно, при измерении методом равновесной гель-фильтрации. В организме крысы, кролика, собаки мидостаурин выводился в основном путем интенсивного окислительного метаболизма. Основные пути биотрансформации, отмеченные в исследованиях всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, включали моногидроксилирование, O-деметилирование, N-деметилирование (только у человека) и гидролиз амидов (только у человека). O-деметилирование и/или N-деметилирование в сочетании с дополнительным гидроксилированием приводило к образованию нескольких дополнительных метаболитов.

Токсикологическая программа исследования мидостаурина включала исследования токсичности при однократном и многократном введении, исследования генотоксичности, канцерогенности и другие специфические токсикологические тесты (репродуктивная токсичность, местная переносимость).

В исследованиях многократных доз на собаках у отдельных животных наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений, удлинение интервала P-Q и единичные случаи АВ-блокады.

В исследованиях повторных доз токсичность проявлялась в отношении желудочно-кишечного тракта (рвота у собак и обезьян, диарея и изменение слизистой оболочки), семенников (снижение сперматогенеза), костного мозга (гипоклеточность) и лимфоидных органов (истощение/атрофия). Воздействие на костный мозг и лимфоидные органы сопровождалось гематологическими изменениями в виде снижения лейкоцитов, лимфоцитов и эритроцитарных показателей. В длительных исследованиях продолжительностью ≥ 3 месяцев у крыс, собак и обезьян наблюдалось постоянное повышение уровня печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) без гистопатологических корреляций.

Все эти токсикологические данные, полученные на крысах и собаках, согласуются с результатами исследований на животных других мультикиназных ингибиторов, таких как сунитиниб, сорафениб, понатиниб и регорафениб. Для мидостаурина в ПУР включены лейкопения, легочная токсичность и нарушения сердечной деятельности. Что касается панкреатита, то данные, собранные к настоящему времени у пациентов, получавших мидостаурин, не подтверждают причинно-следственной связи между мидостаурином и токсичностью для поджелудочной железы. С доклинической точки зрения дополнительные меры не требуются.

При исследовании фертильности у крыс мидостаурин вызывал снижение фертильности, дегенерацию и атрофию яичек, снижение подвижности сперматозоидов, олиго- и аспермию, увеличение числа резорбций, снижение частоты наступления беременности, количества имплантатов и живых эмбрионов.

В исследованиях эмбрио-фетального развития у крыс и кроликов наблюдалось увеличение числа поздних резорбций, снижение массы плода и уменьшение окостенения скелета. При исследовании пре- и постнатального развития отмечены дистоция у матери и уменьшение размера помета, снижение массы тела детенышей, ускорение полного открытия глаз и замедленный акустический рефлекс вздрагивания

Исследования генотоксичности *in vitro* и *in vivo*, охватывающие соответствующие конечные точки генотоксичности, не выявили признаков мутагенной или кластогенной активности

Исследования канцерогенности не проводились. Такой подход согласуется с руководством ICH S1A, согласно которому не требуется проводить долгосрочные исследования канцерогенности, если продолжительность жизни в указанных популяциях пациентов невелика. Общая медиана выживаемости пациентов с показанием АСМ/СМ-АГН/ТКЛ составляет 26 месяцев. Общая медиана выживаемости пациентов с показанием ОМЛ составляет около 5 лет, однако эти пациенты получают также химиотерапию и поэтому могут иметь повышенный риск развития рака.

Женщины, способные к деторождению, должны быть проинформированы о том, что исследования на животных показали, что мидостаурин вреден для развивающегося плода.

Мидостаурин может нанести вред плоду при приеме беременной женщиной. Надлежащих строго контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Репродуктивные исследования на крысах и кроликах показали, что мидостаурин токсичен для плода. Неизвестно, выделяется ли мидостаурин или его активные метаболиты с грудным молоком у человека. Имеющиеся доклинические данные показали, что мидостаурин и его активные метаболиты проникают в молоко лактирующих крыс. Исследования мидостаурина на животных показали нарушение фертильности.

Однако при исследовании фототоксичности не было зарегистрировано никаких токсикологических признаков, что позволяет предположить, что если связывание с меланином и происходит, то это, по-видимому, не имеет токсикологических последствий

## 5.2. Обсуждение данных клинических исследований

Так как препарат PT-MDS (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат мидостаурина, который полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, лекарственной форме и дозировке референтному (оригинальному) препарату мидостаурина Митикайд (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария), имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ, ожидается, что его свойства будут идентичны свойствам оригинального препарата. В связи с этим ниже приводятся данные об эффектах мидостаурина у человека, полученные в исследованиях препарата Митикайд. Клинических исследований лекарственного препарата PT-MDS пока не проводилось.

Мидостаурин показан для пациентов с впервые выявленным положительным по FLT3-мутации острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) у взрослых в сочетании со стандартной индукционной и консолидирующей химиотерапией с последующей поддерживающей монотерапией. Мидостаурин был одобрен в США с 2017 года, в России препарат одобрен в 2019

Клиническая разработка мидостаурина включала исследования фармакокинетики у пациентов с острым миелоидным лейкозом, исследования фармакокинетики у пациентов с печеночной недостаточностью, многочисленные исследования фармакокинетических лекарственных взаимодействий и влияния пищи у здоровых добровольцев, исследования II фазы для подбора дозы препарата, а также ключевые исследования III фазы у пациентов с острым миелоидным лейкозом, на основании результатов которых были утверждены настоящие показания для медицинского применения мидостаурина.

В клинических исследованиях у здоровых добровольцев мидостаурин хорошо переносился в дозах до 100 мг. У пациентов мидостаурин применялся в виде суточной дозы 200 мг (100 мг 3 раза в сутки). Профиль безопасности препарата был сходным при однократном и многократном дозировании.

Эффективность мидостаурина у пациентов с острым миелоидным лейкозом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы (717 пацинтов) продемонстрировало статистически значимое улучшение общей выживаемости со снижением риска смерти на 23% при приеме мидостаурина в сочетании со стандартной химиотерапией по сравнению с плацебо в сочетании со стандартной химиотерапией. Эффективность мидостаурина у пациентов с заболеваниями, называемыми общим термином «распространенный системный мастоцитоз» (СМ), оценивалась в двух открытых одногрупповых многоцентровых исследованиях (всего 142 пациента). Мидостаурин назначали перорально по 100 мг два раза в день до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. У 46% пациентов наблюдалось снижение инфильтрации костного мозга, превышающее 50%, а у 58% наблюдалось снижение уровня триптазы в сыворотке крови, превышающее 50%. Объем селезенки снизился на ≥10% у 68,9% пациентов, прошедших хотя бы одну оценку после исходного уровня (26,7% пациентов имели снижение ≥35%, что коррелирует с 50%-ным снижением при пальпации). Среднее время ответа составило 0,3 месяца (диапазон: от 0,1 до 3,7 месяца). Средняя продолжительность наблюдения составила 43 месяца.

Оценка безопасности мидостаурина (50 мг два раза в сутки) у пациентов с недавно диагностированным FLT3-мутированным ОМЛ основана на результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы с участием 717 пациентов.

Общая медиана продолжительности воздействия составила 42 дня (диапазон от 2 до 576 дней) для пациентов, получавших мидостаурин плюс стандартную химиотерапию, по сравнению с 34 днями (диапазон от 1 до 465 дней) для пациентов, получавших плацебо плюс стандартную химиотерапию. Для 205 пациентов (120 в группе мидостаурина и 85 в группе плацебо), перешедших в поддерживающую фазу, медиана продолжительности поддерживающей терапии составила 11 месяцев для обеих групп (от 16 до 520 дней для пациентов в группе мидостаурина и от 22 до 381 дня в группе плацебо).

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР) в группе мидостаурина были фебрильная нейтропения (83,4%), тошнота (83,4%), эксфолиативный дерматит (61,6%), рвота (60,7%), головная боль (45,9%), петехии (35,8%) и пирексия (34,5%). Наиболее частыми НР степени 3/4 были фебрильная нейтропения (83,5%), лимфопения (20,0%), инфекция, связанная с изделием (15,7%), эксфолиативный дерматит (13,6%), гипергликемия (7,0%) и тошнота (5,8%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями были снижение гемоглобина (97,3%), снижение АЧН (86,7%), повышение АЛТ (84,2%), повышение АСТ (73,9%) и гипокалиемия (61,7%). Наиболее частыми лабораторными отклонениями степени 3/4 были снижение АЧН (85,8%), снижение гемоглобина (78,5%), повышение АЛТ (19,4%) и гипокалиемия (13,9%).

Серьезные НР возникали с одинаковой частотой у пациентов, принимавших мидостаурин, по сравнению с группой плацебо. Наиболее частой серьезной НР в обеих группах была фебрильная нейтропения (16%).

На сегодняшний день мидостаурин является препаратом в доказанной эффективности и подтверждённым профилем безопасности.

**Оценка пользы**

Медицинской пользы от участия в исследовании для участников (здоровых добровольцев) не ожидается, за исключением подробного медицинского обследования.

**Оценка риска**

Риск применения испытуемого препарата PT-MDS, как и оригинального препарата Митикайд, ассоциирован, прежде всего, с перечисленными ниже реакциями (информация собрана на основании данных литературы[[1]](#footnote-1), в которых представлены результаты клинических исследований применения препаратов мидостаурина у пациентов в монотреапии и при пострегистрационном наблюдении).

Нежелательные явления перечислены ниже (Таблица 5-1) по системно-органным классам и частоте. Частоты определены как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥1/1000 - <1/100); редко (≥1/10000 - <1/1000); очень редко (<1/10000) и частота не установлена (нельзя установить на основании доступных данных).

***ОМЛ***

В таблице 5-1 представлена категория частоты НР, зарегистрированных в исследовании III фазы у пациентов с недавно диагностированным FLT3-мутированным ОМЛ и в ходе пострегистрационного применения.

Таблица 5-1. Нежелательные реакции, наблюдаемые при ОМЛ.

| **Нежелательная реакция** | **Все степени** | | **Степени 3/4** | | **Категория частоты** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Мидостаурин + химиотерапия n=2291 %** | | **Мидостаурин + химиотерапия n=3451 %** | |
| **Инфекции и инвазии** | | | | | |
| Инфекция, связанная с изделием | 24 | | 15,7 | | Очень часто |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 5,2 | | 0,6 | | Часто |
| Нейтропенический сепсис | 0,9 | | 3,5 | | Нечасто |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | | | | |
| Фебрильная нейтропения | 83,4 | | 83,5 | | Очень часто |
| Петехии | 35,8 | | 1,2 | | Очень часто |
| Лимфопения | 16,6 | | 20 | | Очень часто |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** |  | |  | |  |
| Гиперчувствительность | 15,7 | | 0,6 | | Очень часто |
| **Нарушения со стороны обмена веществ и питания** | | | | | |
| Гиперурикемия | 8,3 | | 0,6 | | Часто |
| **Психические расстройства** |  | |  | |  |
| Бессонница | 12,2 | | 0 | | Очень часто |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | | | | |
| Головная боль | 45,9 | | 2,6 | | Очень часто |
| Обморок | 5,2 | | 4,6 | | Часто |
| Тремор | 3,9 | | 0 | | Часто |
| **Нарушения со стороны органа зрения** |  | |  | |  |
| Отек век | 3,1 | | 0 | | Часто |
| **Нарушения со стороны сердца** |  | |  | |  |
| Гипотония | 14,4 | | 5,5 | | Очень часто |
| Синусовая тахикардия | 9,6 | | 1,2 | | Часто |
| Артериальная гипертензия | 7,9 | | 2,3 | | Часто |
| Перикардиальный выпот | 3,5 | | 0,6 | | Часто |
| **Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения** | | | | | |
| Носовое кровотечение | 27,5 | | 2,6 | | Очень часто |
| Боль в гортани | 11,8 | | 0,6 | | Очень часто |
| Интерстициальная болезнь легких/пневмонит2 | 11,4 | | 4,9 | | Очень часто |
| Одышка | 10,9 | | 5,5 | | Очень часто |
| Плевральный выпот | 5,7 | | 0,9 | | Часто |
| Назофарингит | 8,7 | | 0 | | Часто |
| Острый респираторный дистресс-синдром | 2,2 | | 2,3 | | Часто |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | | | | | |
| Тошнота | 83,4 | | 5,8 | | Очень часто |
| Рвота | 60,7 | | 2,9 | | Очень часто |
| Стоматит | 21,8 | | 3,5 | | Очень часто |
| Боль в верхней части живота | 16,6 | | 0 | | Очень часто |
| Геморрой | 15,3 | | 1,4 | | Очень часто |
| Аноректальный дискомфорт | 7 | | 0,9 | | Часто |
| Дискомфорт в животе | 3,5 | | 0 | | Часто |
|  |  | |  | |  |
| **Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки** | | | | | |
| Дерматит эксфолиативный | 61,6 | | 13,6 | | Очень часто |
| Гипергидроз | 14,4 | | 0 | | Очень часто |
| Сухость кожи | 7 | | 0 | | Часто |
| Кератит | 6,6 | | 0,3 | | Часто |
| Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз3 | - | | - | | Неизвестно |
| **Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани** | | | | | |
| Боли в спине | 21,8 | 1,4 | | Очень часто | |
| Артралгия | 14 | 0,3 | | Очень часто | |
| Боль в костях | 9,6 | 1,4 | | Часто | |
| Боль в конечностях | 9,6 | 1,4 | | Часто | |
| Боль в шее | 7,9 | 0,6 | | Часто | |
| **Общие расстройства и нарушения в месте введения** | | | | | |
| Пирексия | 34,5 | 3,2 | | Очень часто | |
| Тромбоз, связанный с катетером | 3,5 | 2 | | Часто | |
| **Лабораторные и инструментальные данные** | | | | | |
| Пониженный гемоглобин\* | 97,3 | 78,5 | | Очень часто | |
| Снижение АЧН\* | 86,7 | 85,8 | | Очень часто | |
| Повышение уровня АЛТ\* | 84,2 | 19,4 | | Очень часто | |
| Повышение уровня АСТ\* | 73,9 | 6,4 | | Очень часто | |
| Гипокалиемия\* | 61,7 | 13,9 | | Очень часто | |
| Гипергликемия | 20,1 | 7 | | Очень часто | |
| Гипернатриемия\* | 20 | 1,2 | | Очень часто | |
| Удлинение интервала QT на электрокардиограмме3 | 19,7 | 5,8 | | Очень часто | |
| Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени | 12,7 | 2,6 | | Очень часто | |
| Гиперкальциемия\* | 6,7 | 0,6 | | Часто | |
| Увеличение массы тела | 6,6 | 0,6 | | Часто | |
| **Примечание:**  1Для исследовательских центров в Северной Америке были собраны данные по всем степеням для 13 заранее определенных нежелательных явлений. Для всех остальных нежелательных явлений собирали данные только по степеням 3 и 4. Поэтому НЯ всех степеней обобщены только для пациентов из исследовательских центров не в Северной Америке, в то время как НЯ степеней 3 и 4 обобщены для пациентов из всех исследовательских центров. | | | | | |
| 2Эта НР была включена после идентификации в рамках пострегистрационного применения. Интерстициальное заболевание легких было получено в результате пострегистрационного опыта применения мидостаурина через спонтанные сообщения о случаях и литературные данные. В исследовании III фазы не было зарегистрировано ни одного случая интерстициального заболевания легких. | | | | | |
| 3Эти НР были включены после их выявления в рамках пострегистрационного применения. | | | | | |
| \* Частота зависит от лабораторных показателей. | | | | | |

***АСМ, СМ-АГН и ТКЛ***

В таблице 5-2 представлена категория частоты НР по объединенным данным двух исследований у пациентов с АСМ, СМ-АГН и ТКЛ.

Таблица 5-2. Нежелательные реакции, наблюдаемые при АСМ, СМ-АГН и ТКЛ.

| **Нежелательная реакция** | **Мидостаурин (100 мг два раза в сутки) N=142** | | **Категория частоты** |
| --- | --- | --- | --- |
| **Все степени, %** | **Степени 3/4, %** |
| **Инфекции и инвазии** | | | |
| Инфекция мочевыводящих путей | 13 | 2,8 | Очень часто |
| Инфекция верхних дыхательных путей | 11 | 1,4 | Очень часто |
| Пневмония | 8,5 | 7,0 | Часто |
| Сепсис | 7,7 | 7,7 | Часто |
| бронхит | 5,6 | 0 | Часто |
| Оральный герпес | 4,9 | 0 | Часто |
| Цистит | 4,2 | 0 | Часто |
| Синусит | 4,2 | 0,7 | Часто |
| Рожистое воспаление | 3,5 | 1,4 | Часто |
| Опоясывающий герпес | 3,5 | 0,7 | Часто |
| **Нарушения со стороны крови и лимфатической системы** | | | |
| Фебрильная нейтропения | 7,7 | 7,0 | Часто |
| **Нарушения со стороны иммунной системы** | | | |
| Гиперчувствительность | 2,1 | 0 | Часто |
| Анафилактический шок | 0,7 | 0,7 | Нечасто |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | | | |
| Головная боль | 26 | 1,4 | Очень часто |
| Головокружение | 13 | 0 | Очень часто |
| Нарушение внимания | 7 | 0 | Часто |
| Тремор | 6,3 | 0 | Часто |
| **Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта** | | | |
| Вертиго | 4,9 | 0 | Часто |
| **Нарушения со стороны сосудов** |  |  |  |
| Гипотония | 9,2 | 2,1 | Часто |
| Гематома | 6,3 | 0,7 | Часто |
| **Нарушения со стороны органов дыхания, грудной клетки и средостения** | | | |
| Одышка | 18 | 5,6 | Очень часто |
| Кашель | 16 | 0,7 | Очень часто |
| Плевральный выпот | 13 | 4,2 | Очень часто |
| Носовое кровотечение | 12 | 2,8 | Очень часто |
| Орофарингеальная боль | 4,2 | 0 | Часто |
| Интерстициальная болезнь легких/пневмонит1 | 2,1 | 0 | Часто |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | | | |
| Тошнота | 82 | 5,6 | Очень часто |
| Рвота | 68 | 5,6 | Очень часто |
| Диарея | 51 | 6,3 | Очень часто |
| Запор | 29 | 0,7 | Очень часто |
| Диспепсия | 5,6 | 0 | Часто |
| Желудочно-кишечное кровотечение | 4,2 | 3,5 | Часто |
| **Общие расстройства и нарушения в месте введения** | |  |  |
| Периферический отек | 35 | 3,5 | Очень часто |
| Усталость | 31 | 8,5 | Очень часто |
| Пирексия | 27 | 4,2 | Очень часто |
| Астения | 4,9 | 0,7 | Часто |
| Озноб | 4,9 | 0 | Часто |
| Отек | 4,2 | 0,7 | Часто |
| **Лабораторные и инструментальные данные** | | | |
| Гипергликемия (не натощак)\* | 93,7 | 19,0 | Очень часто |
| Абсолютное снижение числа лимфоцитов\* | 73,2 | 45,8 | Очень часто |
| Снижение АЧН\* | 58,5 | 26,8 | Очень часто |
| Повышение общего билирубина\* | 40,1 | 4,9 | Очень часто |
| Повышение уровня липазы\* | 39,4 | 17,6 | Очень часто |
| Повышение уровня АСТ\* | 33,8 | 2,8 | Очень часто |
| Повышение уровня АЛТ\* | 33,1 | 3,5 | Очень часто |
| Повышение уровня амилазы\* | 20,4 | 7,0 | Очень часто |
| Удлинение интервала QT на электрокардиограмме1 | 10,6 | 0,7 | Очень часто |
| Увеличение массы тела | 5,6 | 2,8 | Часто |
| **Травмы, интоксикации и осложнения процедур** | | | |
| Ушиб | 6,3 | 0 | Часто |
| Падение | 4,2 | 0,7 | Часто |
| **Примечание:**  \* Частота зависит от лабораторных показателей.  1Эти НР были включены после их выявления в рамках пострегистрационного применения. | | | |



Случаев прекращения участия в КИ здоровыми добровольцами по причине развития НЯ при приеме мидостаурина не отмечено.

В исследовании по протоколу №CL011174278 каждый доброволец получит по 1 приему мидостаурина в разовой дозе 25 мг. Таким образом, наиболее вероятными в данном исследовании являются нежелательные реакции, наблюдавшиеся при однократном применении препарата здоровыми добровольцами. Отличия профиля безопасности у здоровых добровольцев и пациентов для препарата не описаны. Таким образом, предполагается, что нежелательные явления будут соответствовать профилю безопасности мидостаурина и характеризоваться преимущественно легкой или умеренной степенью выраженности.

В настоящем исследовании предусмотрено включение здоровых добровольцев как мужского, так и женского пола. Допустимость включения как мужчин, так и женщин подтверждается результатами ранее проводившихся исследований фармакокинетики и с участием здоровых добровольцев[[2]](#footnote-2).С целью обеспечения максимальной безопасности применения мидостаурина у добровольцев женского пола, в рамках настоящего исследования будут учтены критерии, являющиеся противопоказаниями к назначению мидостаурина у женщин, в частности лактация и беременность. Для предотвращения приема мидостаурина беременными женщинами, в исследовании предусмотрено проведение теста на беременность у женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом на скрининге и перед каждым приемом мидостаурина.

Прием лекарственных препаратов, характеризующихся известным взаимодействием с мидостаурина, в исследовании будет запрещен.

В связи с приведенными аргументами риск развития нежелательных явлений для здоровых добровольцев будет минимальным.

## 5.3. Инструкции для исследователя

### 5.3.1. Показания к применению

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.

### 5.3.2. Противопоказания

* Гиперчувствительность к мидостаурину
* Беременность и период грудного вскармливания.
* детский и подростковый возраст до 18 лет
* Одновременное применение с сильными индукторами CYP3A4 (например, карбамазепин, рифампицин, Зверобой продырявленный, энзалутамид, фенитоин)

**С осторожностью**

Рекомендуется с осторожностью применять мидостаурин у пациентов с нейтропенией, инфекциями, нарушениями функций легких.

### 5.3.3. Применение при беременности и в период грудного вскармливания

**Беременность**

Поскольку данные о применении мидостаурина у беременных женщин отсутствуют, применение мидостаурина у беременных женщин может приводить к повреждению плода. Беременные женщины должны быть предупреждены о потенциальном риске для плода.

**Грудное вскармливание**

Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении мидостаурина и его активных метаболитов в грудное молоко. Данные о проникновении мидостаурина и его активных метаболитов в грудное молоко у женщин, об оказываемых эффектах на продукцию грудного молока и детей, получавших такое питание, отсутствуют. Поскольку такие данные отсутствуют, мидостаурин не следует применять в период грудного вскармливания.

### 5.3.4. Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды. Капсулы следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.

**Взрослые**

Рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг (2 капсулы) два раза в день с интервалом 12 часов. При пропуске приема препарата необходимо принять только следующую дозу и не принимать пропущенную. 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.   
В качестве поддерживающей монотерапии препарат назначают на 8-21 день стандартной индукционной и консолидационной химиотерапии и далее два раза в день в течение 12 месяцев.

**Применение у особых групп пациентов**

*Дети* *(≤18 лет)*

Не рекомендуется назначать препарат детям и подросткам младше 18 лет. Данные об эффективности и безопасности применения мидостаурина у детей и подростков в возрасте до 18 лет отсутствуют.

*Пожилые пациенты (≥65 лет)*   
При назначении препарата пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

*Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекция дозы не требуется при назначении препарата пациентам с легкой или средней степени тяжести. Клинические данные по применению препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек ограничены. Данные по применению препарата у пациентов с терминальной стадией заболевания почек отсутствуют.

*Пациенты с нарушением функции печени*

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

### 5.3.5. Побочное действие

Побочные реакции перечислены ниже для каждого показания по абсолютной частоте. Частоты определяются как очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

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 (ACT), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), гипокалиемия, гипернатриемия; часто – увеличение массы тела, гиперкальциемия.

### 5.3.6. Передозировка

**Симптомы**

Информация о передозировке мидостаурина ограничена.  
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 следует начать общие поддерживающие лечебные мероприятия.

### 5.3.7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

*Влияние других лекарственных средств на препарат*

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 (Cmax) и площади под

кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUCinf) 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 Cmax в 1,8 раза и площадь под кривой «концентрация-время» от 0 до бесконечности (AUCinf) в 10 раз) и увеличению AUCinf 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 (Cmin) 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 (Cmin). 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 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, AUCinf и AUClast бупропиона были соответственно на 48% и 49% ниже, а Cmax 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 P-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), СYP2D6 (например, кодеин), CYP2C8 (например, паклитаксел), CYP2C9 (например, варфарин), CYP2C19 (например, омепразол), CYP2E1 (например, хлорзоксазон), CYP3A4/5 (например, такролимус), CYP2B6 (например, эфавиренз), транспортеров P-gp (например, паклитаксел), BCRP (например, аторвастатин) или OATP1B1 (например, дигоксин), следует применять с мидостаурином с осторожностью. Также может потребоваться коррекция дозы для поддержания оптимального воздействия.

*Субстраты транспортных белков*

У здоровых испытуемых, однократно получавших розувастатин (субстрат BCRP) одновременно с мидостаурином, применяемым однократно в дозе 100 мг, AUCinf и AUClast розувастатина были соответственно на 37% и 48% выше, а Cmax 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 со стандартной пищей и в среднем на 59% при одновременном приеме с пищей с высоким содержанием жиров.

Концентрация мидостаурина Cmax была снижена на 20% при приеме стандартной пищи и на 27% при приеме пищи с высоким содержанием жиров по сравнению с приемом препарата натощак.

### 5.3.8. Особые указания

***Нейтропения /Инфекции***

Нейтропения наблюдалась у пациентов, получавших мидостаурин в качестве монотерапии и в сочетании с химиотерапией. В исследованиях у пациентов с агрессивным системным мастоцитозом, системным мастоцитозом, ассоциированным с гематологическим неопластическим заболеванием, или тучноклеточным лейкозом, тяжелая нейтропения (АЧН <0,5×109 клеток/л), как правило, разрешалась после временной или окончательной отмены препарата. Необходимо регулярно контролировать количество лейкоцитов, особенно в начале лечения.

При развитие тяжелой необъяснимой нейтропении у пациентов с ОМЛ, лечение мидостаурином следует прекратить до тех пор, пока АЧН не будет ≥ 1,0×109 клеток/л. Прием препарата следует прекратить в случае развития рецидивирующей или продолжительной тяжелой нейтропении, которая, предположительно, связана с приемом препарата.

Пациенты с тяжелыми инфекционными заболеваниями в активной фазе должны быть излечены до начала монотерапии мидостаурином. 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.

***Нарушения работы сердца***

В исследованиях применения препарата 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 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 мидостаурин 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 мидостаурин, зачастую отмечалось удлинение интервала QTc, однако c 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 мидостаурина одновременно с лекарственными средствами, которые могут удлинять интервал QT, следует рассмотреть возможность регулярного проведения ЭКГ с оценкой интервала QT.

***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.

***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.

***Нарушения функции легких***

У пациентов, получавших монотерапию мидостаурином 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 мидостаурина следует прекратить.

***Вспомогательные вещества***

Препарат содержит макрогола глицерилгидроксистеарат, который может вызывать развитие ощущения дискомфорта в желудке и диарею. 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.

### 5.3.9. Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

# 6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплен большой объем данных о безопасности эверолимуса, как в клинических исследованиях, так и в постмаркетинговом наблюдении. Мидостаурин является ингибитором с высокой степенью сродства к рецепторной тирозинкиназе FLT3 (Kd 11 нМ) и в равной степени активен в отношении ITD- и TKD-мутантного FLT3.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.

Вспомогательные вещества, входящие в состав исследуемого препарата, безопасны и хорошо изучены.

Мидостаурин был одобрен в Европе с 2017 года, в РФ препарат одобрен в 2019 году. Обширная база данных по безопасности охватывает данные в отношении 1800 пациентов.

В рамках обширной программы доклинических исследований, предшествовавшей введению препарата в клиническую практику, были исследованы фармакодинамические эффекты препарата *in vitro, in vivo*, фармакологическая безопасность, фармакокинетика и токсичность мидостаурина. У мидостаурина не было выявлено генотоксичности, однако препарат способен оказывать репродуктивное и онтогенетическое воздействие. В клинической практике мидостаурин используется для лечения впервые выявленного положительного по FLT3-мутации острого миелоидного лейкоза.

К настоящему моменту доступны данные о безопасности мидостаурина, полученные в ходе клинических исследований мидостаурина и в ходе постмаркетингового наблюдения. Препарат, в целом, отличается хорошей переносимостью.

Имеющаяся информация свидетельствует, о том, что оригинальный препарат мидостаурина (препарат Митикайд) имеет изученный профиль токсичности и успешно применяется на территории Российской Федерации в соответствии с показаниями, описанными в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

PT-MDS, капсулы, 25 мг (АО «Р-Фарм», Россия) представляет собой воспроизведенный препарат по отношению к референтному препарату мидостаурина – Митикайд®, капсулы, 25 мг (Новартис Оверсиз Инвестментс АГ, Швейцария). Он полностью соответствует по качественному и количественному составу действующего вещества, дозировке и форме выпуска препарату Митикайд, имея незначительные отличия в составе вспомогательных веществ, а, следовательно, может быть рекомендован для проведения клинического исследования биоэквивалентности у добровольцев, с целью осуществления его последующей государственной регистрации. В Российской Федерации держателем РУ будет выступать АО «Р-Фарм», Россия. Также планируется трансфер технологии производства данного препарата на производственную площадку АО «Р-Фарм» в России.

Внедрение в клиническую практику нового воспроизведенного препарата мидостаурина позволит снизить цену современной терапии острого миелоидного лейкоза и повысить её доступность

1. EMA. Summary of Product Characteristics Rydapt (Midostaurin). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information\_en.pdf [↑](#footnote-ref-1)
2. He H, Tran P, Gu H, Tedesco V, Zhang J, Lin W, Gatlik E, Klein K, Heimbach T. Midostaurin, a Novel Protein Kinase Inhibitor for the Treatment of Acute Myelogenous Leukemia: Insights from Human Absorption, Metabolism, and Excretion Studies of a BDDCS II Drug. Drug Metab Dispos. 2017 May;45(5):540-555. doi: 10.1124/dmd.116.072744. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28270565. [↑](#footnote-ref-2)