

Райдапт - Rydapt (мидостаурин)

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

Фармакологическое действие

Лекарственное средство ингибирует множество рецепторных тирозинкиназ, включая FLT3 и KIT киназы, 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 дикого D816V, и мутантного гена KIT приводит к вмешательству в передачу aberrантного сигнала KIT киназой, также ингибирует пролиферацию, выживаемость тучных клеток и высвобождение гистамина.

Кроме того, он ингибирует и другие рецепторные тирозинкиназы, такие как PDGFR или VEGFR2, а также представителей семейства серинтреониновых киназ - протеинкиназы C (PKC). Лекарственное средство связывается с каталитическим доменом этих киназ и ингибирует митогенные сигналы факторов роста в клетках, что приводит к остановке их роста. Комбинация со многими химиотерапевтическими лекарственными препаратами (за исключением метотрексата) приводила к синергическому ингибированию роста в FLT3-ITD экспрессирующих клеточных линиях острого миелоидного лейкоза.

Фармакокинетика

Абсорбция после приема внутрь происходит быстро, при этом время достижения C_{max} в плазме крови общей радиоактивности наблюдается через 1-3 часа после приема дозы. У здоровых пациентов степень абсорбции была

увеличена в среднем на 22% при приеме совместно со стандартной пищей и, в среднем, на 59% при его приеме с пищей с высоким содержанием жиров. C_{\max} снижалась на 20% при приеме со стандартной пищей и на 27% - с пищей с высоким содержанием жиров или натошак. Время до пиковой концентрации также удлинялось в присутствии стандартной пищи или пищи с высоким содержанием жиров (медиана T_{\max} - 2.5-3 часа). В клинических исследованиях принимался совместно с легкой пищей, для уменьшения проявлений тошноты и рвоты.

Имеет высокое среднее геометрическое кажущегося объема распределения в терминальной фазе (V_z/F) - 95.2 л. Лекарственное средство и его метаболиты распределяются преимущественно в плазме крови. По результатам данных *in vitro* связывается с белками плазмы крови (более 98%), главным образом, с альфа-1-кислотным гликопротеином.

В основном метаболизируется изоферментом CYP3A4. Активные метаболиты CGP62221 и CGP52421 составляют $27.7 \pm 2.7\%$ и $37.97 \pm 6.6\%$ соответственно от общей экспозиции в плазме крови. О-деметилирование, окисление в бензольном кольце, окисление в пирролидининовом кольце, гидролиз амидной связи и N-деметилирование - основные пути метаболизма у человека, которые приводят к образованию 16 метаболитов. Изоферменты CYP1A1, CYP3A4 и CYP3A5 способны метаболизировать как CGP62221, так и CGP52421.

$T_{1/2}$ составляет 20.9 часов, 32.3 часа для CGP62221 и 471 час для CGP52421. Экскреция с калом составляет 78% от дозы, при этом 73% от дозы выделяется в виде метаболитов и 3% - в виде неизменного вещества. Только 4% от дозы было обнаружено в моче. 16 радиоактивно меченых метаболитов были обнаружены и количественно определены в кале и в моче. В кале преобладающим метаболитом является P29.6B (26.7%), в моче - P6B (гиппуриновая кислота).

Лекарственное средство 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 продемонстрировал фармакокинетику, зависящую от

времени с начальным увеличением концентрации в плазме крови в течение первой недели, после чего концентрация снижалась до равновесного состояния, примерно через 28 дней. Фармакокинетика метаболита CGP62221 продемонстрировала схожую картину.

Показания активного вещества МИДОСТАУРИН

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

Режим дозирования

Внутрь. Режим дозирования индивидуальный, в зависимости от показаний, возраста пациента и клинической ситуации.

Побочное действие

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, петехия, лимфопения.

Со стороны иммунной системы: очень часто – гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ и питания: часто – гиперурикемия.

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; часто – обморок, тремор, бессонница.

Со стороны органа зрения: часто – отек век.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – снижение артериального давления; часто – синусовая тахикардия, повышение артериального давления, экссудативный перикардит.

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.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, стоматит, боль в верхней части живота, геморрой; часто – неприятные ощущения в аноректальной области, неприятные ощущения в животе.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эксфолиативный дерматит, повышенное потоотделение; часто – сухость кожи, кератит.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто – боль в спине, артралгия; часто – боль в костях, боль в конечностях, боль в шее.

Со стороны лабораторных показателей: очень часто – гипергликемия, пролонгированное время образования и активности тромбопластина, уменьшение абсолютного числа нейтрофилов, снижение гемоглобина, повышение активности АСТ, повышение активности АЛТ, гипокалиемия, гипернатриемия; часто – увеличение массы тела, гиперкальциемия.

Прочие: очень часто – пирексия, катетер-ассоциированная инфекция; часто – катетер-ассоциированный тромбоз, инфекция верхних дыхательных путей, нечасто – нейтропенический сепсис.

Противопоказания к применению

Повышенная чувствительность к мидостаурину, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период грудного вскармливания, одновременное применение с мощными индукторами CYP3A4.

С осторожностью

Нейтропения, инфекции, нарушения функции легких.

Применение при беременности и кормлении грудью

Препарат противопоказан для применения при беременности и в период грудного вскармливания.

Применение при нарушениях функции печени

Препарат разрешен для применения при нарушении функции печени

Применение при нарушениях функции почек

Препарат разрешен для применения при нарушении функции почек

Применение у детей

Препарат противопоказан для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет

Применение у пожилых пациентов

Препарат разрешен для применения у пожилых пациентов

Особые указания

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

В период лечения пациентам следует избегать вождения автотранспорта и другой деятельности, требующей высокой концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Лекарственное взаимодействие

Препараты или вещества, которые влияют на активность изофермента CYP3A4, могут влиять на концентрацию лекарственного средства в плазме крови и, следовательно, на безопасность и/или его эффективность.

Лекарственные средства с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами транспортеров P-гликопротеина (паклитаксел), BCRP

(аторвастатин) или OATP1B1 (дигоксин), следует применять с осторожностью