

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.07.2024 № 1295
Реєстраційне посвідчення
№ UA/20483/01/01
UA/20483/01/02
UA/20483/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НІНЛАРО®
(NINLARO®)

Склад:

діюча речовина: іксазоміб (у вигляді іксазомібу цитрату);
1 капсула містить 2,3 мг (3,3 мг) або 3 мг (4,3 мг), або 4 мг (5,7 мг) іксазомібу (у вигляді іксазомібу цитрату);
допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна; тальк; магнію стеарат.
тверда капсула по 2,3 мг: желатин; титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е172); чорнила чорні (10А2)*;
тверда капсула по 3 мг: желатин; титану діоксид (Е 171); заліза оксид чорний (Е 172); чорнила чорні (10А2)*;
тверда капсула по 4 мг: желатин; титану діоксид (Е 171); заліза оксид червоний (Е172); заліза оксид жовтий (Е 172); чорнила чорні (10А2)*.

*Склад чорнил чорних (10А2): шелак, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь, натрію гідрохлорид.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули тверді по 2,3 мг: тверда желатинова капсула світло-рожевого кольору, розміром 4, з маркуванням чорним чорнилом «Takeda» на кришечці та «2.3 mg» на корпусі;
капсули тверді по 3 мг: тверда желатинова капсула світло-сірого кольору, розміром 4, з маркуванням чорним чорнилом «Takeda» на кришечці та «3 mg» на корпусі;
капсули тверді по 4 мг: тверда желатинова капсула світло-помаранчевого кольору, розміром 3, з маркуванням чорним чорнилом «Takeda» на кришечці та «4 mg» на корпусі.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби, інші антинеопластичні засоби.

Код АТХ L01XG03.

Фармакологічні властивості.

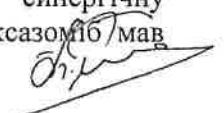
Фармакодинаміка.

Механізм дії

Іксазомібу цитрат, неактивна форма лікарського засобу, є речовиною, яка швидко гідролізується у фізіологічних умовах у свою біологічно активну форму, іксазоміб.

Іксазоміб є пероральним, високоселективним та оборотним інгібітором протеосом. Іксазоміб переважно зв'язується та інгібує хімотрипсин-подібну активність бета-5 субодиниці протеосоми 20S.

Іксазоміб спричиняв апоптоз культивованих клітинних ліній множинної мієломи *in vitro*. Іксазоміб демонстрував *in vitro* цитотоксичність щодо клітин мієломи, взятих у пацієнтів з рецидивом після декількох попередніх циклів терапії, що включали бортезоміб, леналідомід та дексаметазон. Комбінація іксазомібу та леналідоміду демонструвала синергічну цитотоксичну дію на клітинні лінії множинної мієломи. В умовах *in vivo* іксазоміб мав



протипухлинну дію на моделі пухлинного ксенотрансплантата множинної мієломи мишей. В умовах *in vitro* іксазоміб впливав на типи клітин, виявлених у мікросередовищі кісткового мозку, включно з ендотеліальними клітинами судин, остеокластів та остеобластів.

Кардіоелектрофізіологія

Іксазоміб не подовжував інтервал QT при клінічно значущій експозиції згідно з результатами фармакокінетичного та фармакодинамічного аналізу даних, отриманих у 245 пацієнтів. При дозі 4 мг середня зміна від вихідного рівня інтервалу QTcF становила 0,07 мсек (90 % ДІ; -0,22, 0,36) згідно з аналізом, проведеним на моделі. Не спостерігалось видимої залежності між концентрацією іксазомібу та інтервалом RR, що передбачає відсутність клінічно значущої дії іксазомібу на ритм серця.

Клінічна ефективність та безпека

Ефективність та безпека іксазомібу у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном оцінювалася під час міжнародного, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо контрольованого, багатоцентрового дослідження фази 3 за доказом вищої ефективності (C16010) у пацієнтів з рецидивною та/або рефрактерною множинною мієломою, які раніше отримали не менше одного курсу хіміотерапії. Усього 722 пацієнти (популяція всіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначеним лікуванням [ITT-популяція]) були розподілені по групах випадковим чином у співвідношенні 1:1 для проведення курсу лікування у вигляді комбінації іксазомібу, леналідоміду та дексаметазону (N=360; схема лікування з іксазомібом) або плацебо у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (N=362; схема лікування з плацебо) до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності. У пацієнтів, включених у дослідження, спостерігалася рефрактерна множинна мієлома, включно з первинною рефрактерною; мієлома, яка рецидивувала після попередньої терапії, або рецидивувала і була рефрактерною до будь-якої попередньої терапії. Критеріям включення в дослідження відповідали пацієнти, у яких змінилися схеми лікування до прогресування захворювання, а також ті, у кого спостерігалися контрольовані серцево-судинні захворювання. У дослідження фази 3 не були включені пацієнти, які були рефрактерними до леналідоміду або інгібіторів протеосом, та пацієнти, які отримали понад три попередні курси терапії. Відповідно до цілей цього дослідження рефрактерне захворювання було визначено як прогресування захворювання під час лікування або прогресування захворювання протягом 60 днів після прийому останньої дози леналідоміду або інгібітору протеосом. Оскільки дані щодо цих пацієнтів обмежені, рекомендується проводити ретельну оцінку співвідношення користь/ризик перед початком застосування схеми лікування з іксазомібом.

Усім пацієнтам обох груп лікування була рекомендована тромбопрофілактика згідно з інструкцією для медичного застосування леналідоміду. Комбінована терапія такими лікарськими засобами як противірусні, протипухлинні та антигістамінні засоби призначалася пацієнтам на розсуд лікаря як профілактика та/або симптоматична терапія.

Пацієнти приймали іксазоміб у дозі 4 мг або плацебо у 1, 8 та 15 дні разом з леналідомідом (25 мг) у дні з 1 по 21 та з дексаметазоном (40 мг) у 1, 8, 15 та 22 дні 28-денного циклу. Пацієнти з порушенням функції нирок отримували початкову дозу леналідоміду згідно з інструкцією для медичного застосування. Лікування продовжувалося до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності.

У досліджуваних схемах лікування вихідні демографічні дані та характеристики захворювання були збалансовані та порівнянні. Медіана віку становила 66 років, віковий діапазон 38–91 рік; 58 % пацієнтів були старші 65 років. П'ятдесят сім відсотків пацієнтів були чоловічої статі. Вісімдесят п'ять відсотків популяції були представниками європеоїдної раси, 9 % — монголоїдної раси та 2 % — афроамериканцями. Функціональний статус за шкалою ECOG у дев'яноста трьох відсотків пацієнтів становив 0–1 і згідно з Міжнародною системою стадіювання (ISS) 12 % пацієнтів на вихідному рівні мали захворювання 3 ступеня (N=90). У двадцяти п'яти відсотків пацієнтів кліренс креатиніну становив <60 мл/хв. У двадцяти трьох відсотків пацієнтів спостерігалася хвороба відкладення легких ланцюгів, і в 12 % пацієнтів спостерігалася вимірювана хвороба лише при визначенні вільних легких ланцюгів. У дев'ятнадцяти відсотків спостерігалися цитогенетичні аномалії високого ризику



(делеція[17], t[4;14], t[14;16]) (N=137), 10 % мали делецію (17) (N=69) та 34 % мали ампліфікацію 1q(1q21) (N=247). Пацієнти отримали від одного до трьох попередніх курсів терапії (у середньому 1), зокрема попередній курс лікування бортезомібом (69 %), карфілзомібом (<1 %), талідомідом (45 %), леналідомідом (12 %), мелфаланом (81 %). П'ятдесяті семи відсоткам пацієнтів раніше було проведено трансплантацію стовбурових клітин. Сімдесят сім відсотків пацієнтів мали рецидив після попереднього лікування та 11 % були рефрактерні до попереднього лікування. У 6 % пацієнтів спостерігалася первинна рефрактерність, яка визначається як краща відповідь у вигляді стабілізації захворювання або прогресування захворювання на тлі усіх попередніх курсів терапії.

Первинною кінцевою точкою була виживаність без прогресування (ВБП) відповідно до єдиних критеріїв відповіді на терапію, встановлених Міжнародною групою з вивчення множинної мієломи (IMWG) 2011 року згідно з оцінкою незалежного наглядового комітету (IRC) в сліпому режимі на основі результатів центральної лабораторії. Відповідь на терапію оцінювалася кожні 4 тижні до прогресування захворювання. На момент проведення первинного аналізу (медіана подальшого спостереження становила 14,7 місяця, а медіана циклів терапії — 13) спостерігалася статистично значуща різниця у ВБП між групами лікування. Результати ВБП узагальнені в таблиці 1. Покращення показника ВБП під час схеми лікування з застосуванням іксазомібу було підтверджено покращенням показника загальної частоти відповіді.

Таблиця 1. Результати виживаності без прогресування та відповіді на лікування у пацієнтів з множинною мієломою, які отримували лікування іксазомібом або плацебо в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (популяція усіх рандомізованих пацієнтів згідно з призначенням лікуванням, первинний аналіз)

	Іксазоміб + леналідомід та дексаметазон (N=360)	Плацебо + леналідомід та дексаметазон (N=362)
Виживаність без прогресування захворювання		
Явища, n (%)	129 (36)	157 (43)
Медіана (місяців)	20,6	14,7
p-значення*	0,012	
Співвідношення ризиків** (95 % ДІ)	0,74 (0,59; 0,94)	
Загальна частота відповіді***, n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Категорія відповіді, n (%)		
Повна відповідь	42 (11,7)	24 (6,6)
Дуже добра часткова відповідь	131 (36,4)	117 (32,3)
Часткова відповідь	109 (30,3)	118 (32,6)
Час відповіді, місяців		
Медіана	1,1	1,9
Тривалість відповіді****, місяців		
Медіана	20,5	15,0

* Р-значення ґрунтується на основі стратифікованого лог-рангового критерію.

** Співвідношення ризиків ґрунтується на стратифікованій моделі пропорційної регресії ризиків Кокса. Співвідношення ризиків менше ніж 1 вказує на перевагу схеми лікування з застосуванням іксазомібу.

*** ЗЧВ = Повна відповідь (ПВ) + Дуже добра часткова відповідь (ДЧВ) + Часткова відповідь (ЧВ)

**** На основі пацієнтів, які відповіли на терапію в популяції, що підлягає оцінці сприйнятливості до лікування.

Другий неінференційний аналіз ВБП проводився з медіаною подальшого спостереження 23 місяці. У цьому аналізі розрахункова медіана ВБП становила 20 місяців під час застосування схеми лікування іксазомібом та 15,9 місяця під час застосування схеми лікування плацебо (КР=0,82 [95 % ДІ (0,67; 1,0)]) в ІТТ-популяції. У пацієнтів, які отримали один курс попередньої терапії, медіана ВБП становила 18,7 місяця під час застосування схеми лікування іксазомібом та 17,6 місяця під час застосування схеми лікування плацебо

($KP=0,99$). У пацієнтів, які отримали 2 або 3 курси попередньої терапії, ВБП становила 22,0 місяця під час застосування схеми лікування іксазомібом та 13,0 місяця під час застосування схеми лікування плацебо ($KP=0,62$).

На момент остаточного аналізу ЗВ при медіані подальшого спостереження приблизно 85 місяців медіана ЗВ в ІТТ-популяції становила 53,6 місяця у пацієнтів під час застосування схеми лікування іксазомібом та 51,6 місяця під час застосування схеми лікування плацебо ($KP=0,94$ [95 % ДІ: 0,78; 1,13; $p=0,495$]). У пацієнтів, які отримали один курс попередньої терапії, медіана ЗВ становила 54,3 місяця під час застосування схеми лікування іксазомібом та 58,3 місяця під час застосування схеми лікування плацебо ($KP=1,02$ [95 % ДІ: 0,80; 1,29]). У пацієнтів, які отримали 2 або 3 курси попередньої терапії, ЗВ становила 53,0 місяця під час застосування схеми лікування іксазомібом та 43,0 місяця під час застосування схеми лікування плацебо ($KP=0,85$ [95 % ДІ: 0,64; 1,11]).

Рандомізоване, подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3 було проведено в Китаї ($N=115$) з аналогічним дизайном дослідження та критеріями включення. Багато пацієнтів, включених у дослідження, мали при початковому діагнозі поширене захворювання зі стадією III по Дьюрі-Салмону (69 %), отримували щонайменше 2 попередні терапії (60 %) і були рефрактерними до талідоміду (63 %). На момент первинного аналізу (медіана спостереження 8 місяців та медіана 6 циклів) медіана ВБП становила 6,7 місяця під час застосування схеми лікування іксазомібом у порівнянні з 4 місяцями під час застосування схеми лікування плацебо (p -значення=0,035, $KP=0,60$). На момент остаточного аналізу ЗВ при медіані подальшого спостереження 19,8 місяця ЗВ була краща у пацієнтів, які отримували лікування за схемою з іксазомібом у порівнянні з плацебо [p -значення = 0,0014, $KP = 0,42$, 95 % ДІ: 0,242; 0,726]).

Оскільки множинна мієлома є гетерогенним захворюванням, сприятливий ефект може бути різним у підгрупах цього дослідження фази 3 (C16010).

У дослідженні фази 3 (C16010) у 10 пацієнтів (по 5 у кожній групі схеми лікування) на вихідному рівні спостерігався тяжкий ступінь порушення функції нирок. З 5 пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом в одного пацієнта спостерігалася підтверджена часткова відповідь, а у 3 пацієнтів спостерігалася підтверджена стабілізація захворювання (проте, у 2 з них спостерігалася непідтверджена часткова відповідь та у 1 непідтверджена дуже добра часткова відповідь). З 5 пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо у 2 спостерігалася підтверджена дуже добра часткова відповідь.

Якість життя, що визначається за шкалою оцінки загального стану здоров'я (EORTC QLQ-C30 та MY-20) підтримувалася протягом лікування та була подібною у цьому дослідженні фази 3 (C16010) під час застосування обох схем лікування.

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів звільнило заявника від зобов'язання надавати результати досліджень іксазомібу у всіх підгрупах дітей з множинною мієломою (для отримання інформації про застосування у дітей див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Всмоктування

Після перорального застосування максимальні концентрації іксазомібу в плазмі досягалися приблизно через годину після дозування. Середнє значення абсолютної біодоступності після перорального прийому становило 58 %. AUC іксазомібу збільшується дозозалежним чином у діапазоні доз 0,2–10,6 мг.

Застосування з їжею з високим вмістом жирів знижувало AUC іксазомібу на 28 % у порівнянні з застосуванням вранці натще (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Розподіл

Іксазоміб на 99 % зв'язується з білками плазми крові та розподіляється в еритроцитах у співвідношенні AUC кров-плазма, що дорівнює 10. Об'єм розподілу у рівноважному стані становить 543 л.

Біотрансформація

Після перорального прийому дози з радіоізотопною міткою іксазоміб становив 70 % всього зв'язаного з лікарським засобом радіоактивного матеріалу у плазмі. Основним механізмом

виведення іксазомібу вважають метаболізм під дією множинних ферментів СYP та білків, що не належать до СYP. При клінічно значущих рівнях концентрації іксазомібу дослідження *in vitro* з використанням ізоферментів цитохрому P450, отриманих на основі комплементарної людської ДНК, показали, що не існує специфічного ізоферменту СYP, що переважно бере участь у метаболізмі іксазомібу, а білки, не пов'язані з СYP, впливають на загальний метаболізм. При концентраціях, вищих за клінічні, іксазоміб піддавався метаболізму під дією багатьох ізоформ СYP з такими розрахованими частками участі: 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) та 2C9 (<1 %).

Виведення

Іксазоміб демонструє мультиекспоненційний фармакокінетичний профіль. За результатами популяційного ФК аналізу системний кліренс (СК) становив приблизно 1,86 л/год з міжіндивідуальною варіабельністю, що становила 44 %. Період термінального напіввиведення ($t_{1/2}$) іксазомібу становив 9,5 дня. Станом на 15 день спостерігалось приблизно 2-кратне акумулювання по AUC при щотижневому пероральному застосуванні.

Екскреція

Після перорального прийому одноразової дози ^{14}C -іксазомібу у 5 пацієнтів з поширеною злоякісною пухлиною 62 % введеної радіоактивності було виведено з сечею і 22 % з калом. Незмінений іксазоміб, виведений із сечею, становив <3,5 % від введеної дози.

Особливі групи пацієнтів

Порушення функції печінки

За результатами популяційного ФК аналізу фармакокінетика іксазомібу була подібною у пацієнтів з нормальною функцією печінки та у пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня (загальний білірубін $\leq \text{ВМН}$ та АСТ $> \text{ВМН}$ або загальний білірубін $> 1\text{--}1,5 \times \text{ВМН}$ та будь-яке значення АСТ).

ФК іксазомібу була охарактеризована у пацієнтів із нормальною функцією печінки при дозі 4 мг (N=12), порушенням функції печінки середнього ступеня тяжкості при дозі 2,3 мг (загальний білірубін $1,5\text{--}3 \times \text{ВМН}$, N=13) або порушенням функції печінки тяжкого ступеня при дозі 1,5 мг (загальний білірубін $> 3 \times \text{ВМН}$, N=18). Значення незв'язаної нормалізованої відповідно до дози AUC були на 27 % вищими у пацієнтів з порушенням функцій печінки середнього або тяжкого ступеня у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією печінки (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок

За результатами популяційного ФК аналізу фармакокінетика іксазомібу була подібною у пацієнтів з нормальною функцією нирок та у пацієнтів з порушенням функцій нирок легкого або середнього ступеня (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв).

ФК іксазомібу була охарактеризована у пацієнтів з нормальною функцією нирок при дозі 3 мг (кліренс креатиніну ≥ 90 мл/хв, N=18), порушенням функцій нирок тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв, N=14) та при термінальній стадії ниркової недостатності, що потребує діалізу (N=6). Незв'язана AUC була на 38 % вищою у пацієнтів з порушенням функцій нирок тяжкого ступеня або при термінальній стадії ниркової недостатності, що потребує діалізу, у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Концентрації іксазомібу до і після діалізу, виміряні під час сеансу гемодіалізу, були схожими, що вказує на неможливість виведення іксазомібу діалізом (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вік, стать, раса

За результатами популяційного ФК аналізу не спостерігалось клінічно значущого впливу віку (в діапазоні 23–91 років), статі, площі поверхні тіла (діапазон $1,2\text{--}2,7 \text{ м}^2$) або расової належності на кліренс іксазомібу. Середнє значення AUC було на 35 % вищим у пацієнтів монголоїдної раси; однак, спостерігався частковий збіг значень AUC іксазомібу у пацієнтів європеїдної та монголоїдної раси.

Педіатричне населення

Після підшкірного введення 150 мг кожні 4 тижні (від 2 до менше 6 років) і 150 мг кожні 2 тижні (від 6 до менше 12 років) загальна експозиція (тобто $\text{C}_{\text{avg,ss}}$) ланаделумабу була подібною порівняно з дорослими та підлітками (віком від 12 до 18 років), які отримували ТАКЗАЙРО по 300 мг кожні 2 тижні (співвідношення до дорослих коливалось від 0,8 до 1,11).

Клінічні характеристики.

Показання.

Нінларо® у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном показаний для лікування дорослих пацієнтів із множинною мієломою, які раніше отримали щонайменше одну лінію попередньої терапії.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу Нінларо®.

Оскільки іксазоміб застосовується в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, для отримання додаткової інформації про протипоказання див. інструкцію для медичного застосування цих лікарських засобів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакокінетична взаємодія

Інгібітори CYP

Комбіноване застосування іксазомібу з кларитроміцином, потужним інгібітором цитохрому CYP3A, не призводило до клінічно значущої зміни системної дії іксазомібу. Показник C_{max} іксазомібу знизився на 4 % і AUC збільшилася на 11 %. Тому зміна дози під час комбінованої терапії іксазомібом із потужними інгібіторами CYP3A не потрібна.

На основі результатів фармакокінетичного (ФК) аналізу в популяції комбіноване застосування іксазомібу з потужними інгібіторами CYP1A2 не призвело до клінічно значущої зміни системної дії іксазомібу. Тому зміна дози під час комбінованого застосування іксазомібу з потужними інгібіторами CYP1A2 не потрібна.

Індуктори CYP

Комбінована терапія іксазомібу з рифампіцином знижує C_{max} іксазомібу на 54 % та AUC на 74 %. Тому комбінована терапія із застосуванням потужних індукторів CYP3A з іксазомібом не рекомендується (див. розділ 4.4).

Вплив іксазомібу на інші лікарські засоби

Іксазоміб не є оборотним або залежним від часу інгібітором CYP: 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 або 3A4/5. Іксазоміб не індукував активність CYP1A2, CYP2B6 та CYP3A4/5 або рівнів відповідних імунореактивних білків. Не очікується, що іксазоміб спричинятиме лікарські взаємодії через інгібування або індукування CYP.

Взаємодія, пов'язана з транспортерами

Іксазоміб є низькоафінним субстратом глікопротеїну-P. Іксазоміб не є субстратом BCRP (білка резистентності раку молочної залози), MRP2 (білка 2 множинної лікарської резистентності) або печінкових OATP (транспортних поліпептидів органічних аніонів). Іксазоміб не є інгібітором глікопротеїну-P, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 або MATE2-K. Очікується, що іксазоміб не спричинить взаємодію між лікарськими засобами, опосередковану транспортером.

Пероральні контрацептиви

Під час одночасного застосування іксазомібу з дексаметазоном, який відомий як слабкий або помірний індуктор CYP3A4, так само як і інших ферментів та транспортерів, необхідно враховувати ризик зниження ефективності пероральних контрацептивів. Жінки, які приймають гормональні контрацептиви, повинні додатково застосовувати бар'єрний метод контрацепції.

Особливості застосування.

Оскільки іксазоміб застосовується в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, для отримання додаткової інформації про особливості застосування необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів.

Тромбоцитопенія

Повідомлялося про розвиток тромбоцитопенії при застосуванні іксазомібу з мінімальним числом тромбоцитів, зазвичай, у період між 14–21 днями кожного 28-денного циклу та

відновленням до вихідного рівня перед початком наступного циклу терапії (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час лікування іксазомібом кількість тромбоцитів слід контролювати не менше одного разу на місяць. Рекомендується розглянути частіший контроль протягом перших трьох циклів терапії відповідно до інструкції для медичного застосування лікарського засобу леналідомід. Тромбоцитопенія коригується шляхом зміни дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та переливанням тромбоцитарної маси згідно зі стандартними клінічними настановами.

Шлунково-кишкова токсичність

При застосуванні іксазомібу повідомляли про розвиток діареї, закрепу, нудоти та блювання, які в поодиноких випадках потребували застосування протидіарейних та протиблювотних лікарських засобів, а також підтримувальної терапії (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно коригувати дозу лікарського засобу при розвитку тяжких симптомів (3–4 ступеня) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі розвитку тяжких шлунково-кишкових реакцій рекомендується контролювати рівень калію в сироватці крові.

Периферична нейропатія

Повідомлялося про розвиток периферичної нейропатії при застосуванні іксазомібу (див. розділ «Побічні реакції»). Необхідно контролювати стан пацієнтів на наявність симптомів периферичної нейропатії. Пацієнтам, у яких з'явилися симптоми периферичної нейропатії або погіршився перебіг вже наявної периферичної нейропатії, може знадобитися зміна дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Периферичні набряки

Повідомлялося про розвиток периферичних набряків при застосуванні іксазомібу (див. розділ «Побічні реакції»). Слід провести оцінку першопричин у пацієнта та призначити підтримуюче лікування, за потреби. У разі розвитку симптомів 3 або 4 ступеня тяжкості дозу дексаметазону слід змінити згідно з його інструкцією для медичного застосування або дозу іксазомібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Шкірні реакції

Повідомлялося про розвиток висипу під час застосування іксазомібу (див. розділ «Побічні реакції»). У разі розвитку висипу 2 ступеня тяжкості або вище ця реакція усувається шляхом призначення підтримувальної терапії або зміни дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Також під час застосування іксазомібу рідко повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції (SCARs), включаючи токсичний епідермальний некроліз (TEN) і синдром Стівенса-Джонсона (SJS), які можуть бути небезпечними для життя або летальними (див. розділ «Побічні реакції»).

Під час призначення пацієнтів слід повідомити про ознаки та симптоми та уважно стежити за шкірними реакціями. Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, іксазоміб слід негайно відмінити та розглянути альтернативне лікування (за необхідності).

Якщо під час застосування іксазомібу у пацієнта розвинулася серйозна реакція, така як SJS або TEN, лікування цього пацієнта не можна відновлювати в жодному разі.

Тромботична мікроангіопатія

У пацієнтів, які отримували іксазоміб, повідомлялося про випадки виникнення тромботичної мікроангіопатії (ТМА), включно з випадками тромботичної тромбоцитопенічної пурпури (ТТП). Деякі з цих подій призвели до летального наслідку. Необхідно контролювати ознаки та симптоми ТМА. У разі підозри на діагноз необхідно скасувати іксазоміб та провести оцінку стану пацієнта на можливу ТМА. Якщо діагноз ТМА виключено, застосування іксазомібу можна поновити. Безпека відновлення терапії іксазомібом у пацієнтів, які раніше перенесли ТМА, не відома.

Гепатотоксичність

Повідомлялося про рідкісні випадки розвитку медикаментозного ураження печінки, гепатоцелюлярного пошкодження, жирової дистрофії печінки, холестатичного гепатиту та гепатотоксичності у пацієнтів, які отримували іксазоміб (див. розділ «Побічні реакції»). Слід регулярно контролювати рівень печінкових ферментів та коригувати дозу у разі розвитку симптомів 3 або 4 ступеня тяжкості (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).



Вагітність

Жінкам слід уникати настання вагітності під час лікування іксазомібом. Якщо іксазоміб застосовується у період вагітності або вагітність настає під час застосування іксазомібу, пацієнтку слід поінформувати про потенційну небезпеку для плода.

Жінкам дітородного віку слід використовувати високоефективні методи контрацепції у період лікування іксазомібом та протягом 90 днів після припинення лікування (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Жінки, які приймають гормональні контрацептиви, повинні додатково застосовувати бар'єрний метод контрацепції.

Синдром задньої оборотної енцефалопатії

У пацієнтів, які отримували іксазоміб, реєструвалися випадки синдрому задньої оборотної енцефалопатії (СЗОЕ). СЗОЕ є рідкісним оборотним неврологічним порушенням, за якого можуть спостерігатися судоми, артеріальна гіпертензія, головний біль, порушення свідомості та порушення зору. Для підтвердження діагнозу проводиться томографія головного мозку, переважно магнітно-резонансна томографія. У разі розвитку PRES у пацієнтів необхідно припинити застосування іксазомібу.

Потужні індуктори CYP3A

Потужні індуктори можуть знизити ефективність іксазомібу, тому слід уникати спільного застосування таких сильних індукторів CYP3A, як карбамазепін, фенітоїн, рифампіцин і звіробій (*Hypericum perforatum*) (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Якщо уникнути комбінованого застосування з потужними індукторами CYP3A неможливо, слід здійснювати ретельний моніторинг ефективності контролю захворювання у пацієнтів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки іксазоміб застосовується в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, для отримання додаткової інформації щодо фертильності, вагітності та годування груддю необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у чоловіків і жінок

Пацієнти чоловічої та жіночої статі, які можуть мати дітей, повинні використовувати високоефективні методи контрацепції в період та протягом 90 днів після завершення лікування. Іксазоміб не рекомендований жінкам репродуктивного віку, які не використовують контрацепцію.

Під час одночасного застосування іксазомібу з дексаметазоном, який відомий як слабкий або помірний індуктор CYP3A4, так само як і інших ферментів та транспортерів, необхідно враховувати ризик зниження ефективності пероральних контрацептивів. Тому жінки, які приймають гормональні контрацептиви, повинні додатково застосовувати бар'єрний метод контрацепції.

Вагітність

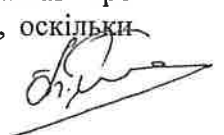
Іксазоміб не рекомендований у період вагітності, оскільки він може шкідливо впливати на плід під час застосування у вагітних жінок. Тому жінкам слід уникати настання вагітності під час лікування іксазомібом.

Даних щодо застосування іксазомібу у вагітних жінок немає. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність.

Іксазоміб застосовують у комбінації з леналідомідом. Леналідомід структурно пов'язаний з талідомідом. Талідомід є відомою тератогенною активною речовиною, яка спричиняє тяжкі небезпечні для життя вроджені дефекти у людини. Якщо леналідомід приймається у період вагітності, він має очікувану тератогенну дію на організм людини. Умови програми попередження вагітності для леналідоміду повинні виконуватися всіма пацієнтами, за винятком випадків, коли є надійний доказ того, що у пацієнта відсутній репродуктивний потенціал. Слід ознайомитись з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу леналідомід.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає іксазоміб та його метаболіти у грудне молоко. Даних про випробування на тваринах немає. Рекомендується припинити годування груддю, оскільки



ризик для новонароджених/немовлят не може бути виключений.

Оскільки іксазоміб буде застосовуватися у комбінації з леналідомідом, годування груддю має бути припинено через застосування леналідоміду.

Фертильність

Дослідження фертильності з застосуванням іксазомібу не проводилися.

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

Іксазоміб має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. У клінічних дослідженнях спостерігалася втома та запаморочення. Якщо пацієнти мають будь-які з цих симптомів, керувати транспортними засобами або іншими механізмами не рекомендується.

Спосіб застосування та дози.

Лікування слід починати та контролювати під наглядом лікаря, який має досвід лікування множинної мієломи.

Дози

Рекомендована початкова доза іксазомібу становить 4 мг перорально один раз на тиждень у 1, 8 та 15 дні 28-денного циклу лікування.

Рекомендована початкова доза леналідоміду становить 25 мг один раз на добу з 1 до 21 дня 28-денного циклу лікування.

Рекомендована початкова доза дексаметазону становить 40 мг із прийомом у 1, 8, 15 та 22 дні 28-денного циклу лікування.

Схема застосування: іксазоміб застосовують у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном

28-денний цикл (4-тижневий цикл)								
	Тиждень 1		Тиждень 2		Тиждень 3		Тиждень 4	
	День 1	Дні 2–7	День 8	Дні 9–14	День 15	Дні 16–21	День 22	Дні 23–28
Іксазоміб	✓		✓		✓			
Леналідомід	✓	✓ Щоденно	✓	✓ Щоденно	✓	✓ Щоденно		
Дексаметазон	✓		✓		✓		✓	

✓ — прийом лікарського засобу

Для отримання додаткової інформації щодо леналідоміду та дексаметазону необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів.

Перед початком нового циклу терапії:

- Абсолютна кількість нейтрофілів повинна становити $\geq 1000/\text{мм}^3$
- Кількість тромбоцитів повинна становити $\geq 75\,000/\text{мм}^3$
- Негематологічна токсичність має загалом відновитись до вихідного стану пацієнта або до ≤ 1 ступеня, на розсуд лікаря.

Лікування слід продовжувати до прогресування захворювання чи розвитку неприйнятної токсичності. Лікування іксазомібом у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном тривалістю понад 24 цикли має ґрунтуватися на індивідуальній оцінці співвідношення користь/ризик, оскільки дані про переносимість та токсичність при застосуванні лікарського засобу тривалістю понад 24 цикли обмежені (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Затримка прийому або пропущена доза

У разі затримки або пропуску прийому дози іксазомібу іншу дозу слід приймати тільки в тому випадку, якщо до прийому наступної запланованої дози залишилося ≥ 72 год. Пропущену дозу не слід приймати протягом 72 годин перед наступною запланованою дозою. Не слід приймати подвійну дозу замість пропущеної дози.

Якщо після прийому лікарського засобу виникло блювання, пацієнту не слід повторювати дозу, а продовжити лікування з наступної запланованої дози.

Зміни дози

Послідовність зменшення дози іксазомібу представлена у таблиці 1, рекомендації щодо зміни дози наведені в таблиці 2.

Таблиця 1. Етапи зменшення дози іксазомібу

Рекомендована початкова доза*	Перше зменшення дози до	Друге зменшення дози до	Припинення застосування
4 мг	3 мг	2,3 мг	

*Рекомендована знижена доза 3 мг у пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції печінки, тяжкими порушеннями функції нирок або термінальною стадією захворювання нирок, що потребують діалізу.

Рекомендується альтернативний підхід до зміни дози іксазомібу та леналідоміду при перехресній токсичності, що проявляється тромбоцитопенією, нейтропенією та висипом. У разі перехресної токсичності першим етапом зміни дози є скасування/зменшення дози леналідоміду. Див. розділ «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування леналідоміду щодо етапів зменшення дози у разі такої токсичності.

Таблиця 2. Інструкції щодо зміни дози іксазомібу в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном

Гематологічна токсичність	Рекомендовані дії
Тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів)	
Кількість тромбоцитів <30 000/мм ³	- Не застосовувати іксазоміб та леналідомід, доки кількість тромбоцитів не стане $\geq 30\,000/\text{мм}^3$. - Після нормалізації слід продовжити застосування леналідоміду у наступній нижчій дозі згідно з інструкцією та продовжувати застосування іксазомібу в останній дозі. - Якщо кількість тромбоцитів знову падає до <30 000/мм³, не застосовувати іксазоміб і леналідомід, поки кількість тромбоцитів не стане $\geq 30\,000/\text{мм}^3$. - Після нормалізації продовжують застосування іксазомібу у наступній нижчій дозі та продовжують застосування леналідоміду в його останній дозі.*
Нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів)	
Абсолютна кількість нейтрофілів <500/мм ³	- Не застосовувати іксазоміб та леналідомід, доки абсолютна кількість нейтрофілів не стане $\geq 500/\text{мм}^3$. Розглянути доцільність застосування гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора (G-CSF) згідно з клінічними настановами. - Після нормалізації продовжити застосування леналідоміду у наступній нижчій дозі згідно з інструкцією із його застосування та продовжувати застосування іксазомібу в останній дозі. - Якщо абсолютна кількість нейтрофілів знову падає до <500/мм³, не застосовувати іксазоміб та леналідомід, доки абсолютна кількість нейтрофілів не стане $\geq 500/\text{мм}^3$. - Після нормалізації продовжують застосування іксазомібу у наступній нижчій дозі та продовжують застосування леналідоміду в його останній дозі.*
Негематологічна токсичність	
Висип	
Ступінь** 2 або 3	- Не застосовувати леналідомід, доки висип не зменшиться до ≤ 1 ступеня. - Після нормалізації продовжують застосування леналідоміду у наступній нижчій дозі згідно з

	інструкцією. • Якщо з'являється висип 2 або 3 ступеня, не застосовувати іксазоміб та леналідомід, доки вираженість висипу не зменшиться до ≤ 1 ступеня. • Після нормалізації продовжують застосування іксазомібу у наступній нижчій дозі та продовжують застосування леналідоміду в його останній дозі.*
Ступінь 4	Скасувати схему лікування.

* При подальших явищах рекомендується чергувати зміну дози леналідоміду та іксазомібу

** Оцінка ступеня ґрунтується на загальних термінологічних критеріях оцінки небажаних явищ (СТСАН), версія 4.03

Супутня терапія

Необхідно оцінити необхідність профілактичного призначення протівірусних препаратів пацієнтам, які отримують іксазоміб, для зниження ризику реактивації вірусу оперізувального герпесу. Пацієнти, включені у дослідження застосування іксазомібу, які отримували антивірусну профілактику, мали нижчий рівень захворювання на оперізувальний герпес у порівнянні з пацієнтами, які її не отримували.

Профілактика тромбозу рекомендована пацієнтам, які отримують лікування іксазомібом у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, і повинна ґрунтуватися на оцінці основних ризиків та клінічного стану пацієнта.

Щодо іншого супутнього лікування, яке може бути потрібним, необхідно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування леналідоміду та дексаметазону.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Необхідність корекції дози іксазомібу у пацієнтів віком від 65 років відсутня.

Повідомлялося про відміну лікування у пацієнтів віком >75 років: у 13 пацієнтів (28 %) при лікуванні іксазомібом та у 10 пацієнтів (16 %) при застосуванні плацебо. У пацієнтів віком >75 років спостерігалася серцева аритмія: у 10 пацієнтів (21 %) при лікуванні іксазомібом та у 9 пацієнтів (15 %) при застосуванні плацебо.

Порушення функції печінки

Відсутня необхідність корекції дози іксазомібу у пацієнтів з легким ступенем порушення функції печінки (загальний білірубін $\leq$ верхньої межі норми (ВМН) та аспартатамінотрансфераза (АСТ) $>$ ВМН або загальний білірубін $>1-1,5 \times$ ВМН та будь-який рівень АСТ). Знижена доза 3 мг рекомендується пацієнтам із середнім (загальний білірубін $>1,5-3 \times$ ВМН) або тяжким (загальний білірубін $>3 \times$ ВМН) ступенем порушення функції печінки (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Порушення функції нирок

Відсутня необхідність корекції дози іксазомібу у пацієнтів з легким або середнім ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну ≥ 30 мл/хв). Знижена доза 3 мг рекомендується пацієнтам з тяжким ступенем порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) та при термінальній стадії захворювання нирок, що потребує діалізу. Іксазоміб не піддається діалізу і тому може застосовуватися незалежно від часу його проведення (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Щодо рекомендацій дозування у пацієнтів з порушенням функції нирок див. інструкцію для медичного застосування леналідоміду.

Діти

Ефективність та безпека застосування іксазомібу у дітей віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

Спосіб застосування

Іксазоміб призначений для перорального застосування.

Іксазоміб необхідно приймати приблизно в один і той самий час в 1, 8 та 15 дні кожного циклу лікування принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Капсулу необхідно ковтати цілою.

Оригінал

запиваючи водою. Капсулу не можна роздавлувати, жувати або відкривати.

Іксазоміб є цитотоксичним. Капсулу не слід виймати з упаковки до моменту безпосереднього прийому. Не слід відкривати чи роздавлувати капсули. Необхідно уникати безпосереднього контакту з вмістом капсули. У разі розкриття капсули необхідно уникати утворення пилу в повітрі під час збирання. У разі контакту ретельно змити водою із милом.

Будь-який невикористаний препарат або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Передозування.

У пацієнтів, які приймали Нінларо®, реєстрували випадки передозування. Симптоми передозування загалом відповідають встановленим ризикам для лікарського засобу Нінларо® (див. розділ «Побічні реакції»). Передозування дозою 12 мг (разова доза) призводило до розвитку серйозних побічних явищ, таких як сильна нудота, аспіраційна пневмонія, поліорганна недостатність та смерть.

Специфічного антидота у разі передозування іксазомібом не існує. У разі передозування необхідно ретельно контролювати стан пацієнта щодо появи побічних реакцій (див. розділ «Побічні реакції») та надати відповідне підтримувальне лікування. Іксазоміб не піддається діалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Випадки передозування частіше реєструвалися у пацієнтів, які починали лікування препаратом Нінларо®. З пацієнтами, які починають лікування, слід обговорити важливість ретельного дотримання всіх інструкцій з дозування. Необхідно поінформувати пацієнтів приймати рекомендовану дозу відповідно до інструкції, оскільки передозування призводило до летальних наслідків.

Побічні реакції.

Оскільки іксазоміб застосовується в комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, для отримання додаткової інформації про побічні реакції необхідно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування цих лікарських засобів.

Резюме профілю безпеки

Профіль безпеки препарату Нінларо® ґрунтується на наявних даних клінічних досліджень та поточних даних застосування у післяреєстраційний період. Частоту побічних реакцій, описаних нижче та вказаних в Таблиці 3, було визначено на основі даних, отриманих під час клінічних досліджень.

Якщо не зазначено інше, наведені нижче дані являють собою об'єднані дані з безпеки, отримані з базового, глобального дослідження C16010 фази 3 (n=720) та подвійного сліпого плацебо-контрольованого продовження дослідження C16010 у Китаї (n=115). Найпоширенішими побічними реакціями ($\geq 20\%$) серед 418 пацієнтів, які отримували лікування за схемою, що включає іксазоміб, та серед 417 пацієнтів, які отримували лікування з плацебо, були діарея (47 % проти 38 %), тромбоцитопенія (41 % проти 24 %), нейтропенія (37 % проти 36 %), закреп (31 % проти 24 %), інфекція верхніх дихальних шляхів (28 % проти 24 %), периферична нейропатія (28 % проти 22 %), нудота (28 % проти 20 %), біль у спині (25 % проти 21 %), висип (25 % проти 15 %), периферичний набряк (24 % проти 19 %), блювання (23 % проти 12 %) та бронхіт (20 % проти 15 %). Повідомлялося про розвиток серйозних побічних реакцій у $\geq 2\%$ пацієнтів, які включають діарею (3 %), тромбоцитопенію (2 %) та бронхіт (2 %).

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Для класифікації частоти побічних реакцій використовуються такі критерії оцінки частоти: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); дуже рідко ($< 1/10\,000$); частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожному класі системи органів побічні реакції згруповані за частотою виникнення, найчастіші реакції вказуються першими. У межах кожної категорії частоти побічні реакції представлено у порядку зниження їхньої тяжкості.



Таблиця 3. Побічні реакції у пацієнтів, які приймали іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном (усі ступені тяжкості, 3 ступеня та 4 ступеня)

Клас системи органів / побічна реакція	Побічні реакції (усі ступені тяжкості)	Побічні реакції 3 ступеня тяжкості	Побічні реакції 4 ступеня тяжкості
Інфекції та інвазії			
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Дуже часто	Часто	
Бронхіт	Дуже часто	Часто	
Оперізуючий герпес	Часто	Часто	
Розлади з боку крові та лімфатичної системи			
Тромбоцитопенія*	Дуже часто	Дуже часто	Часто
Нейтропенія*	Дуже часто	Дуже часто	Часто
Тромботична мікроангіопатія	Рідко		Рідко
Тромботична тромбоцитопенічна пурпура [†]	Рідко	Рідко	Рідко
Розлади імунної системи			
Анафілактична реакція [†]	Рідко	Дуже рідко	Дуже рідко
Ангіоневротичний набряк [†]	Рідко	Рідко	
Порушення метаболізму і травлення			
Синдром лізису пухлини [†]	Рідко	Рідко	Рідко
Розлади з боку нервової системи			
Периферичні нейропатії*	Дуже часто	Часто	
Синдром задньої оборотної енцефалопатії* [†]	Рідко	Рідко	Рідко
Поперечний мієліт [†]	Рідко	Рідко	
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту			
Діарея	Дуже часто	Часто	
Закреп	Дуже часто	Нечасто	
Нудота	Дуже часто	Часто	
Блювання	Дуже часто	Нечасто	
Розлади з боку шкіри та підшкірної тканини			
Висип	Дуже часто	Часто	
Синдром Стівенса–Джонсона [†]	Рідко	Рідко	
Гострий гарячковий нейтрофільний дерматоз	Рідко	Рідко	
Токсичний епідермальний некроліз	Рідко		Рідко
Порушення з боку кістково-м'язової системи і сполучної тканини			
Біль у спині	Дуже часто	Нечасто	
Загальні порушення та реакції у місці введення			
Периферичний набряк	Дуже часто	Часто	

* Являє собою поєднання термінів переважного застосування.

[†] Повідомлялися поза дослідженнями фази 3

Опис окремих побічних реакцій

Припинення лікування

У ≤3 % пацієнтів, які отримували схему лікування з іксазомібом, у зв'язку з розвитком



побічних реакцій скасовували один або більше з трьох застосовуваних лікарських засобів.

Тромбоцитопенія

У двох відсотків пацієнтів, які отримували схему лікування з іксазомібом та схему лікування з плацебо, під час лікування відзначалася кількість тромбоцитів $\leq 10\,000/\text{мм}^3$. Менш ніж у 1 % пацієнтів на тлі застосування обох схем лікування відзначалася кількість тромбоцитів $\leq 5000/\text{мм}^3$. У 2 % пацієнтів, які отримували схему лікування з іксазомібом, і у 3 % пацієнтів, які отримували схему лікування з плацебо, скасовували один або більше з трьох застосовуваних лікарських засобів внаслідок розвитку тромбоцитопенії. Розвиток тромбоцитопенії не спричинив збільшення випадків геморагічних подій або збільшення частоти переливання тромбоцитарної маси.

Шлунково-кишкова токсичність

Діарея призвела до скасування одного або більше з трьох застосовуваних лікарських засобів у 2 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом та у 1 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо.

Висип

Висип розвинувся у 25 % пацієнтів, які отримували схему лікування з іксазомібом, у порівнянні з 15 % пацієнтів, які отримували схему лікування з плацебо. Найбільш частим видом висипу під час застосування обох схем був макулопапульозний і макульозний висип. Про висип 3 ступеня тяжкості повідомлялося у 3 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом у порівнянні з 2 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо. Висип призводив до скасування одного або більше з трьох застосовуваних лікарських засобів у < 1 % пацієнтів під час застосування обох схем лікування.

Периферична нейропатія

Периферична нейропатія розвинулася у 28 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом, у порівнянні з 22 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо. Про розвиток побічних реакцій у вигляді периферичної нейропатії 3 ступеня тяжкості повідомлялося у 2 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом у порівнянні з 1 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо. Найбільш частою побічною реакцією була периферична сенсорна нейропатія (21 % та 15 % під час застосування схем з іксазомібом та плацебо, відповідно). Про розвиток периферичної моторної нейропатії в обох схемах лікування повідомлялося нечасто (<1 %). Периферична нейропатія призвела до скасування одного або більше з трьох застосовуваних лікарських засобів у 3 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом у порівнянні з 1 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо.

Розлади з боку органу зору

Розлади з боку органу зору описували різними термінами переважного застосування, загалом їх частота становила 34 % у пацієнтів, які отримували схему лікування з іксазомібом, та 28 % у пацієнтів, які отримували схему лікування з плацебо. Найбільш частими побічними реакціями були: нечіткість зору (6 % під час застосування схеми лікування з іксазомібом та 5 % під час застосування схеми лікування з плацебо), сухість очей (6 % під час застосування схеми лікування з іксазомібом та 1 % під час застосування схеми лікування з плацебо), кон'юнктивіт (8 % під час застосування схеми лікування з іксазомібом та 2 % під час застосування схеми лікування з плацебо) та катаракта (13 % під час застосування схеми лікування з іксазомібом та 17 % під час застосування схеми лікування з плацебо). Про побічні реакції 3 ступеня тяжкості повідомлялося у 6 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з іксазомібом та у 8 % пацієнтів під час застосування схеми лікування з плацебо.

Інші побічні реакції

В об'єднаному наборі даних, отриманих з базового, глобального дослідження C16010 фази 3 (n=720) та подвійного сліпого плацебо-контрольованого продовження дослідження C16010 у Китаї (n=115), наведені далі побічні реакції реєстрували зі схожою частотою під час застосування схем лікування з іксазомібом та плацебо: втома (28 % проти 26 %), зниження апетиту (13 % проти 11 %), артеріальна гіпотензія (5 % проти 4 %), серцева недостатність* (5 % в обох групах), аритмія* (17 % проти 16 %) та печінкова недостатність, включно зі зміною активності печінкових ферментів† (11 % проти 9 %).

Частота випадків гіпокаліємії тяжкого ступеня (3–4 ступеня) була вищою у пацієнтів під час

застосування схеми лікування з іксазомібом (7 %), ніж під час застосування схеми лікування з плацебо (2 %).

У пацієнтів, які отримували іксазоміб у комбінації з леналідомідом та дексаметазоном, були зареєстровані рідкісні випадки розвитку грибкової та вірусної пневмонії, які призвели до смерті.

† Стандартизовані запити MedDRA (SMQs)

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Зберігати у недоступному для дітей місці!

Упаковка.

По 3 капсули у блістерній стрічці, по 1 блістерній стрічці в упаковці-футлярі, по 1 упаковці-футляру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Такеда Ірландія Лімітед / Takeda Ireland Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Гранж Касл Бізнес Парк, Нангор Род, Дублін 22, D22 XR57, Ірландія / Grange Castle Business Park, Nangor Road, Dublin 22, D22 XR57, Ireland.

Дата останнього перегляду. 24.02.2025

Текст узгоджено
09.12.2024 р.
Довгенко Т.В.

