

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8 настоящего приложения.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нинларо, 2,3 мг, капсулы

Нинларо, 3 мг, капсулы

Нинларо, 4 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иксазомиб

Нинларо, 2,3 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 2,3 мг иксазомиба (в виде иксазомиба цитрата)

Нинларо, 3 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 3 мг иксазомиба (в виде иксазомиба цитрата)

Нинларо, 4 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 4 мг иксазомиба (в виде иксазомиба цитрата)

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы

Нинларо, 2,3 мг, капсулы: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус капсулы светло-розового цвета, крышечка капсулы светло-розового цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «2.3mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами;

Нинларо, 3 мг, капсулы: твердые желатиновые капсулы № 4, корпус капсулы светло-серого цвета, крышечка капсулы светло-серого цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «3mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами;

Нинларо, 4 мг, капсулы: твердые желатиновые капсулы № 3, корпус капсулы светло-оранжевого цвета, крышечка капсулы светло-оранжевого цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «4mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами.

Содержимое капсул – порошок от белого до желтовато-белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Препарат Нинларо показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, получавших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение должно назначаться и проходить под контролем врача, имеющего опыт лечения множественной миеломы.

Режим дозирования

Рекомендуемые начальные дозы иксазомиба составляют 4 мг один раз в неделю в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла лечения.

Рекомендуемые начальные дозы леналидомида составляют 25 мг ежедневно с 1 по 21 дни 28-дневного цикла лечения.

Рекомендуемые начальные дозы дексаметазона составляют 40 мг, применяемые в 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла лечения.

Таблица 1. Схема применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

28-дневный цикл (4-недельный цикл)								
	1 неделя		2 неделя		3 неделя		4 неделя	
	1 день	2-7 дни	8 день	9-14 дни	15 день	16-21 дни	22 день	23-28 дни
Иксазомиб	V		V		V			
Леналидомид	V	V еже- дневно	V	V еже- дневно	V	V еже- дневно		
Дексаметазон	V		V		V		V	

V - прием лекарственного препарата

Для получения дополнительной информации по леналидомиду и дексаметазону следует обратиться к общим характеристикам данных лекарственных препаратов.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Лечение иксазомибом в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном продолжительностью более 24 циклов должно быть основано на индивидуальной оценке риска и пользы, так как данные о переносимости и токсичности при применении лекарственного средства продолжительностью более 24 циклов ограничены (см. раздел 5.1).

Указания по изменению дозы

Последовательность уменьшения дозы иксазомиба при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном представлена в Таблице 2, рекомендации по коррекции дозы приведены в Таблице 3.

Таблица 2. Снижение дозы иксазомиба вследствие нежелательных реакций при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

Рекомендуемая начальная доза*	Первое уменьшение дозы до	Второе уменьшение дозы до	Отмена препарата
4 мг	3 мг	2,3 мг	

* Рекомендуемая начальная доза 3 мг у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени, тяжелыми нарушениями функции почек или терминальной стадией почечной недостаточности, требующей диализа.

Рекомендуется чередующийся подход к изменению дозы для иксазомиба и леналидомида в случае перекрывающихся профилей токсичности при тромбоцитопении, нейтропении и сыпи. В случае перекрывающихся профилей токсичности первым этапом по изменению дозы является отмена/снижение дозы леналидомида. Следует обратиться к общей характеристике лекарственного препарата леналидомида, если требуется снижение его дозы.

Таблица 3. Указания по изменению дозы иксазомиба при применении в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

Гематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
Тромбоцитопения (количество тромбоцитов)	
Количество тромбоцитов менее чем 30 000 /мм ³	Не применять иксазомиб и леналидомид, пока количество тромбоцитов не станет как минимум 30 000 /мм³.

	• После нормализации продолжают применение леналидомида в следующей более низкой дозе в соответствии с его общей характеристикой лекарственного препарата и продолжают применение иксазомиба в его последней дозе. • Если количество тромбоцитов снова падает ниже чем $30\,000/\text{мм}^3$, не применять иксазомиб и леналидомид, пока количество тромбоцитов не станет как минимум $30\,000/\text{мм}^3$ • После нормализации продолжают применение иксазомиба в следующей более низкой дозе и продолжают применение леналидомида в его последней дозе.*
Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов)	
Абсолютное количество нейтрофилов менее чем $500/\text{мм}^3$	• Не применять иксазомиб и леналидомид, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет как минимум $500/\text{мм}^3$. Рассмотреть целесообразность применения ГКСФ (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) согласно клиническим рекомендациям. • После нормализации продолжают применение леналидомида в следующей более низкой дозе в соответствии с его общей характеристикой лекарственного препарата и продолжают применение иксазомиба в его последней дозе. • Если абсолютное количество нейтрофилов снова падает ниже, чем $500/\text{мм}^3$, не применять иксазомиб и леналидомид, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет по крайней мере $500/\text{мм}^3$. • После нормализации продолжают применение иксазомиба в следующей

	более низкой дозе и продолжают применение леналидомида в его последней дозе. *
Негематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
Сыпь	
Степень [†] 2 или 3	• Не применять леналидомид, пока сыпь не уменьшится до степени 1 или ниже. • После нормализации продолжают применение леналидомида в следующей более низкой дозе в соответствии с его общей характеристикой лекарственного препарата. • Если появляется сыпь степени 2 или 3 снова, не применять иксазомиб и леналидомид, пока сыпь не уменьшится до степени 1 или ниже. • После нормализации продолжают применение иксазомиба в следующей более низкой дозе и продолжают применение леналидомида в его последней дозе. *
Степень 4	Отменить схему лечения
Периферическая нейропатия	
Периферическая нейропатия степени 1 с болевым синдромом или периферическая нейропатия степени 2	• Не применять иксазомиб, пока периферическая нейропатия не уменьшится до степени 1 или ниже без боли или до исходного состояния пациента. • После нормализации продолжают применение иксазомиба в его последней дозе.
Периферическая нейропатия степени 2 с болевым синдромом или	• Не применять иксазомиб. Возобновление приема иксазомиба возможно по решению врача при уменьшении явлений

периферическая нейропатия 3 степени	токсичности до исходного состояния пациента или степени 1. После нормализации продолжают применение иксазомиба в следующей более низкой дозе.
Периферическая нейропатия степени 4	Отменить схему лечения
Другие виды негематологической токсичности	
Другие виды негематологической токсичности степени 3 или 4	- Не применять иксазомиб. Возобновление приема иксазомиба возможно по решению врача при уменьшении явлений токсичности до исходного состояния пациента или степени 1. - Если явление связано с иксазомибом, после нормализации продолжают применение иксазомиба в следующей более низкой дозе.

* При повторных проявлениях токсичности рекомендуется использовать схему последовательного приема леналидомида и иксазомиба.

†Градация основана на Общих терминологических критериях нежелательных явлений Национального института онкологии США CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), действующая версия)

Сопутствующая терапия

Следует оценить необходимость профилактического назначения противовирусных препаратов у пациентов, получающих иксазомиб, с целью снижения риска реактивации вируса опоясывающего герпеса. Пациенты, участвовавшие в исследованиях с иксазомибом, которые получали противовирусную профилактику, имели более низкий уровень заболевания опоясывающим герпесом, чем те, кто ее не получал.

Профилактика тромбоза рекомендована пациентам, получающим лечение иксазомибом совместно с леналидомидом и дексаметазоном, и она должна быть основана на оценке основных рисков и клинического состояния пациента.

В отношении иного сопутствующего лечения, которое может потребоваться, необходимо обратиться к общим характеристикам лекарственных препаратов

леналидомида и дексаметазона.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы иксазомиба для пациентов старше 65 лет не требуется на основании результатов популяционного фармакокинетического (ФК) анализа. В исследованиях иксазомиба не было выявлено клинически значимых различий по безопасности и эффективности между пациентами в возрасте до 65 лет и пациентами в возрасте 65 лет и старше.

Нарушение функции печени

Отсутствует необходимость в коррекции дозы иксазомиба у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин $\leq$ верхней границы нормы (далее - ВГН) и аспартатаминотрансфераза (далее - АСТ) $>$ ВГН или общий билирубин $> 1-1,5$ х ВГН и любой уровень АСТ). Сниженная доза 3 мг рекомендуется пациентам со средней (общий билирубин $> 1,5-3$ х ВГН) или тяжелой (общий билирубин > 3 х ВГН) степенью печеночной недостаточности (см. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

Отсутствует необходимость в коррекции дозы иксазомиба у пациентов с легкой или умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин). Сниженная доза 3 мг рекомендуется пациентам с тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и при терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа. Иксазомиб не подвергается диализу и поэтому может применяться независимо от времени его проведения (см. раздел 5.2).

Относительно рекомендаций по применению у пациентов с почечной недостаточностью необходимо обратиться к общей характеристике лекарственного препарата леналидомида.

Дети

Безопасность и эффективность применения иксазомиба у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Иксазомиб предназначен для приема внутрь.

Иксазомиб следует принимать 1 раз в неделю (в один и тот же день недели)

приблизительно в одно и то же время в течение первых 3-х недель 4-х недельного цикла за 1 час до или через 2 часа после приема пищи (см. раздел 5.2). Капсулу проглатывают целиком, запивая водой. Капсулу не следует раздавливать, жевать или открывать (см. раздел 6.6).

Перед началом нового цикла терапии:

- Абсолютное количество нейтрофилов должно быть, по крайней мере, $1\ 000 /\text{мм}^3$
- Количество тромбоцитов должно быть, по крайней мере, $75\ 000 /\text{мм}^3$
- Негематологическая токсичность должна в целом восстановиться до исходного состояния пациента или до 1 степени или ниже, по усмотрению врача.

Указания при пропуске дозы

В случае задержки или пропуска приема очередной капсулы иксазомиб следует принять только если до приема следующей запланированной дозы осталось ≥ 72 часов. Пропущенную дозу не следует принимать менее чем за 72 часа перед приемом следующей запланированной дозы. Не следует принимать двойную дозу препарата вместо пропущенной дозы.

В случае возникновения рвоты после приема препарата не следует принимать дополнительную дозу. Пациент должен продолжить лечение препаратом со следующей запланированной дозы.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к иксазомибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Так как иксазомиб применяется совместно с леналидомидом и дексаметазоном, для получения дополнительной информации о противопоказаниях необходимо обратиться к их общим характеристикам лекарственных препаратов.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Поскольку иксазомиб назначается в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, для получения дополнительной информации о мерах предосторожности необходимо обратиться к их общим характеристикам лекарственных препаратов.

Тромбоцитопения

Имеются сообщения о развитии тромбоцитопении при применении иксазомиба, с минимальным числом тромбоцитов, как правило, между 14-21 днями каждого

28-дневного цикла, и восстановлением до исходного уровня к началу следующего цикла терапии (см. раздел 4.8). Тромбоцитопения в данных случаях не приводила к повышению частоты геморрагических явлений или случаев переливания тромбоцитарной массы.

Во время лечения иксазомибом количество тромбоцитов следует контролировать не реже одного раза в месяц. Рекомендуются рассмотреть более частый контроль в течение первых трех циклов терапии в соответствии с общей характеристикой лекарственного препарата леналидомида. Тромбоцитопения корректируется путем модификации дозы (см. раздел 4.2) и переливанием тромбоцитарной массы согласно стандартным клиническим рекомендациям.

Желудочно-кишечная токсичность

При применении иксазомиба сообщалось о развитии диареи, запора, тошноты и рвоты, которые в редких случаях требовали применения противодиарейных и противорвотных средств, а также поддерживающей терапии (см. раздел 4.8). Необходимо корректировать дозу лекарственного средства при развитии симптомов 3 или 4 степени тяжести (см. раздел 4.2). В случае развития тяжелых желудочно-кишечных реакций рекомендуется контролировать уровень сывороточного калия.

Периферическая нейропатия

Имеются сообщения о развитии периферической нейропатии при применении иксазомиба (см. раздел 4.8). Следует проверять пациентов на предмет наличия симптомов периферической нейропатии. Пациентам, у которых появились симптомы периферической нейропатии или ухудшилось течение уже имеющейся периферической нейропатии, может потребоваться модификация дозы (см. раздел 4.2).

Периферический отек

Сообщалось о развитии периферических отеков при применении иксазомиба (см. раздел 4.8). Следует оценить первопричины и назначить, при необходимости, поддерживающее лечение. При симптомах степени 3 или 4 корректировать дозу дексаметазона согласно его общей характеристике лекарственного препарата или дозу иксазомиба (см. раздел 4.2).

Кожные реакции

Сообщалось о развитии сыпи при применении иксазомиба (см. раздел 4.8). В случае развития сыпи 2 степени тяжести или выше данная реакция купируется путем назначения поддерживающей терапии или модификации дозы (см. раздел 4.2). При применении иксазомиба также сообщалось о развитии синдрома Стивенса-Джонсона (см. раздел 4.8). При возникновении синдрома

Стивенса-Джонсона прием иксазомиба ~~следует прекратить.~~

Тромботическая микроангиопатия

Сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии (ТМА), в том числе тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), у пациентов, получавших иксазомиб. Некоторые из этих событий закончились летальным исходом. Следует проводить тщательное наблюдение за состоянием пациентов на предмет признаков и симптомов ТМА. При подозрении на этот диагноз следует прекратить прием иксазомиба и обследовать пациентов на наличие возможной ТМА. Если диагноз ТМА исключен, прием иксазомиба может быть возобновлен. Безопасность возобновления терапии иксазомибом у пациентов, ранее перенесших ТМА, неизвестна.

Гепатотоксичность

Сообщалось о редких случаях развития лекарственного поражения печени, гепатоцеллюлярного повреждения, жировой дистрофии печени, холестатического гепатита и гепатотоксичности у пациентов, получавших иксазомиб (см. раздел 4.8). Следует регулярно контролировать уровень печеночных ферментов и скорректировать дозу при развитии симптомов 3 или 4 степени тяжести (см. раздел 4.2).

Беременность

Применение иксазомиба у беременной женщины может оказывать вредное эмбриональное воздействие на основании механизма действия и данных, полученных в исследованиях на животных. Женщинам детородного возраста следует избегать наступления беременности в период применения иксазомиба. Если иксазомиб применяется в период беременности или беременность наступает во время его применения, пациентку следует проинформировать о потенциальной опасности для плода.

Женщинам детородного возраста следует использовать методы эффективной контрацепции в период лечения иксазомибом и в течение 90 дней после приема последней дозы (см. разделы 4.5 и 4.6). Женщины, принимающие гормональные контрацептивы, должны дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

Имеются сообщения о развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии (далее - ЗОЭ) при применении иксазомиба. Синдром ЗОЭ является редким обратимым неврологическим нарушением, при котором могут наблюдаться судороги, гипертензия, головная боль, нарушение сознания и нарушение зрения. Для подтверждения диагноза проводится томография головного мозга, предпочтительно магнитно-резонансная томография (далее - МРТ).

Необходимо отменить схему лечения с иксазомибом при развитии синдрома ЗОЭ.

Мощные индукторы изофермента CYP3A

Мощные индукторы могут снизить эффективность иксазомиба, по этой причине следует избегать совместного применения таких сильных индукторов изофермента CYP3A, как карбамазепин, фенитоин, рифампицин и зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*) (см. разделы 4.5 и 5.2). При отсутствии альтернативы комбинированного применения с мощными индукторами изофермента CYP3A, следует осуществлять тщательный мониторинг эффективности контроля заболевания.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Фармакокинетическое взаимодействие

Ингибиторы изоферментов CYP

Комплексное применение иксазомиба с кларитромицином, сильным ингибитором изофермента CYP3A, не приводит к клинически значимому изменению в системном воздействии иксазомиба. Показатель $C_{\max}$ (максимальная концентрация) иксазомиба снизился на 4 % и AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация - время») увеличилась на 11 %. Таким образом, коррекция дозы не требуется при комплексной терапии иксазомибом с сильными ингибиторами изофермента CYP3A.

На основе результатов анализа фармакокинетики в популяции комплексное применение иксазомиба с сильными ингибиторами изофермента CYP1A2 не привело к клинически значимому изменению в системном воздействии иксазомиба. Таким образом, коррекция дозы иксазомиба не требуется при совместном назначении с сильными ингибиторами изофермента CYP1A2.

Индукторы изофермента CYP

Комплексная терапия иксазомиба с рифампицином снизила $C_{\max}$ иксазомиба на 54 % и AUC на 74 %. Таким образом, комплексная терапия с применением сильных индукторов изофермента CYP3A (таких как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и зверобой продырявленный) с иксазомибом не рекомендуется (см. раздел 4.4).

Влияние иксазомиба на другие лекарственные средства

Иксазомиб не является обратимым или зависящим от времени ингибитором изофермента CYP: 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4/5. Иксазомиб не индуцировал активность изоферментов CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5 или соответствующие иммунореактивные белковые уровни. Не ожидается, что

иксазомиб будет вызывать лекарственные взаимодействия через ингибирование или индуцирование изоферментов CYP.

Взаимодействия, связанные с переносчиком гликопротеина-P

Иксазомиб является низкоаффинным субстратом гликопротеина-P. Иксазомиб не является субстратом BCRP (белка резистентности рака молочной железы), MRP2 (белка 2 множественной лекарственной резистентности) или печеночных OATP (транспортных полипептидов органических анионов). Иксазомиб не является ингибитором гликопротеина-P, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 (белок множественной резистентности и выведения токсинов) или MATE2-K. При применении иксазомиба не ожидается развития лекарственных взаимодействий, связанных с переносчиками.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении иксазомиба с дексаметазоном, который является слабым или умеренным индуктором изофермента CYP3A4, а также других ферментов и белков переносчиков, необходимо учитывать риск снижения эффективности пероральных контрацептивов. Женщинам, принимающим гормональные контрацептивы, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Дети

Исследования взаимодействия проведены только у взрослых.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Поскольку иксазомиб применяется в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, для получения дополнительной информации по фертильности, беременности и грудному вскармливанию необходимо обратиться к их общим характеристикам лекарственных препаратов.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Пациенты мужского и женского пола, способные к деторождению, должны применять надежные средства контрацепции в период лечения и в течение 90 дней после него.

Известно, что дексаметазон оказывает слабое или средней силы индуцирующее действие на изофермент CYP3A4, а также на другие ферменты и белки-переносчики. Поскольку иксазомиб применяется совместно с дексаметазоном, следует учитывать риск снижения эффективности противозачаточных средств. Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Беременность

Иксазомиб не рекомендован во время беременности, так как он может оказать вредное воздействие на плод при применении у беременных женщин. По этой причине женщины должны избегать наступления беременности в период лечения иксазомибом.

Данные о применении иксазомиба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Иксазомиб применяют совместно с леналидомидом. Леналидомид имеет схожую структуру с талидомидом. Талидомид является известным тератогенным активным веществом, которое вызывает тяжелые угрожающие жизни врожденные дефекты у человека. Если леналидомид принимается во время беременности, он оказывает ожидаемое тератогенное действие на организм человека. Условия программы по предупреждению беременности для леналидомида должны выполняться всеми пациентами, за исключением случаев, когда есть надежное доказательство того, что у пациента отсутствует репродуктивный потенциал. Пожалуйста, обратитесь к общей характеристике лекарственного препарата леналидомида.

Лактация

Неизвестно, проникает ли иксазомиб и его метаболиты в грудное молоко. Данные об испытаниях на животных отсутствуют. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание, так как риск для новорожденных/ младенцев не может быть исключен.

Поскольку иксазомиб применяется совместно с леналидомидом, грудное вскармливание должно быть прекращено из-за применения леналидомида.

Фертильность

Испытания фертильности с иксазомибом не проводились (см. раздел 5.3). Однако в доклинических исследованиях у крыс и собак не было обнаружено воздействия иксазомиба на репродуктивные органы ни у самцов, ни у самок (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Иксазомиб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В клинических исследованиях наблюдалась усталость и головокружение. Если пациенты испытывают какие-либо из этих симптомов, управлять транспортными средствами или работать с механизмами не рекомендуется.

4.8. Нежелательные реакции

Поскольку иксазомиб применяется в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, для получения дополнительной информации о нежелательных реакциях необходимо обратиться к их общим характеристикам лекарственных препаратов.

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности иксазомиба основан на всех имеющихся на сегодняшний день данных клинических исследований и опыте пострегистрационного применения препарата Нинларо.

Частота нежелательных реакций, указанных ниже, была определена на основании данных по безопасности, полученных в рамках нескольких рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследований 3 фазы.

Сводные данные по безопасности комбинированной терапии иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном получены в рамках базисного исследования 3 фазы исследования TOURMALINE-MM1 исследование C16010 (N=720) и двойного слепого, плацебо-контролируемого Китайского продолженного исследования C16010 (N=115), включающие пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой, которые получали иксазомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (группа лечения Нинларо, N =418) или плацебо в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (группа плацебо, N=417).

В итоговом анализе комбинированной терапии иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном в исследовании C16010 наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 20 %), которые были зарегистрированы у 418 пациентов, получавших иксазомиб, и 417 пациентов, получавших плацебо, являлись диарея (47 % по сравнению с 38 %), тромбоцитопения (41 % по сравнению с 24 %), нейтропения (37 % по сравнению с 36 %), инфекция верхних дыхательных путей (28 % по сравнению с 24 %), запор (31 % по сравнению с 24 %), периферическая нейропатия (28 % по сравнению с 22 %), тошнота (28 % по сравнению с 20 %), боль в спине (25 % по сравнению с 21 %), сыпь (25 % по сравнению с 15 %), периферический отек (24 % по сравнению с 19 %), рвота (23 % по сравнению с 12 %) и бронхит (20 % по сравнению с 15 %).

Серьезные нежелательные реакции, зарегистрированные у ≥ 2 % пациентов, включали диарею (3 %), тромбоцитопению (2 %) и бронхит (2 %). Лечение одним или несколькими из трех препаратов в группе, получавшей иксазомиб, было прекращено у 3% пациентов из-за периферической нейропатии и у 2 % пациентов из-за диареи или тромбоцитопении. В отношении всех остальных

нежелательных реакций терапия одним или несколькими из трех препаратов была прекращена у $\leq 1\%$ пациентов в группе, получавшей иксазомиб.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Классификация частоты нежелательных реакций (НР) определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В каждом системно-органном классе нежелательные реакции сгруппированы по частоте возникновения, самые частые реакции указываются первыми. Внутри каждой категории частоты нежелательные реакции приведены в порядке убывания серьезности.

Таблица 4. Нежелательные реакции при применении иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (все степени тяжести, 3 степени тяжести и 4 степени тяжести)

Системно-органный класс/нежелательная реакция	Нежелательные реакции (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3 степени тяжести	Нежелательные реакции 4 степени тяжести
Инфекции и инвазии			
Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто	Часто	
Бронхит	Очень часто	Часто	
Опоясывающий герпес	Часто	Часто	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Тромбоцитопения*	Очень часто	Очень часто	Часто
Нейтропения*	Очень часто	Очень часто	Часто
Тромботическая микроангиопатия	Редко		Редко
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура [†]	Редко	Редко	Редко
Нарушения метаболизма и питания			
Синдром лизиса опухоли [†]	Редко	Редко	Редко
Нарушения со стороны нервной системы			
Периферические нейропатии*	Очень часто	Часто	

Задняя обратимая энцефалопатия*†	Редко	Редко	Редко
Поперечный миелит†	Редко	Редко	
Желудочно-кишечные нарушения			
Диарея*	Очень часто	Часто	
Запор	Очень часто	Нечасто	
Тошнота	Очень часто	Часто	
Рвота	Очень часто	Нечасто	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Сыпь*	Очень часто	Часто	
Синдром Стивенса-Джонсона†	Редко	Редко	
Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз	Редко	Редко	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Боль в спине	Очень часто	Нечасто	
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Периферический отек	Очень часто	Часто	

Примечание: нежелательные реакции, включенные в виде терминов предпочтительного употребления, основаны на версии на действующей версии MedDRA (Медицинский словарь терминов регламентирующей деятельности).

* Представляет собой объединение терминов предпочтительного употребления.

† Сообщалось за пределами исследований фазы 3.

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения 3 степени тяжести наблюдалась у 13 % пациентов, получавших иксазомиб, в сравнении с 7 % пациентов, получавших плацебо. Тромбоцитопения 4 степени тяжести была выявлена у 8 % пациентов, получавших иксазомиб, в сравнении с 5 % пациентов, получавших плацебо. Серьезные нежелательные реакции в виде тромбоцитопении были зарегистрированы у 2 % пациентов в обеих группах (во время лечения количество тромбоцитов составило $\leq 10000/\text{мм}^3$). У менее чем 1 % пациентов в обеих группах количество тромбоцитов во время лечения снизилось до $\leq 5000/\text{мм}^3$. Развитие тромбоцитопении привело к отмене одного или

нескольких из трех препаратов у 2 % пациентов в группе иксазомиб и у 3 % пациентов в группе плацебо. Тромбоцитопения не сопровождалась увеличением частоты геморрагических явлений или случаев переливания тромбоцитарной массы.

Сыпь

Сыпь наблюдались у 25 % пациентов в группе иксазомиба по сравнению с 15 % пациентов в группе плацебо. Чаще всего в обеих группах выявлялись макулопапулёзные и макулезные высыпания. Сыпь 3 степени тяжести зарегистрирована у 3 % пациентов в группе иксазомиб по сравнению с 2 % в группе плацебо. Серьезные нежелательные реакции в виде сыпи наблюдались менее чем у 1 % пациентов в группе иксазомиба. Случаев развития серьезной нежелательной реакции в виде сыпи в группе плацебо выявлено не было. Появление высыпаний привело к отмене одного или нескольких из трех лекарственных препаратов менее чем у 1 % пациентов в обеих группах. Сообщалось о кожных нежелательных реакциях при применении леналидомида и дексаметазона (см. раздел 4.2).

Периферическая нейропатия

Случаи периферической нейропатии включали сообщения о периферической сенсорной нейропатии, периферической сенсомоторной нейропатии, периферической моторной нейропатии и неуточненной периферической нейропатии.

Периферическая нейропатия возникла у 28 % пациентов в группе иксазомиб по сравнению с 22 % пациентов в группе плацебо. Периферическая нейропатия 3 степени тяжести зарегистрирована у 2 % в группе иксазомиба по сравнению с 1 % в группе плацебо. Серьезных нежелательных реакций в виде периферической нейропатии выявлено не было.

Наиболее часто развивалась периферическая сенсорная нейропатия (21 % и 15 % в группе иксазомиб и плацебо, соответственно). Периферическая моторная нейропатия встречалась нечасто в обеих группах (менее чем у 1 % пациентов).

Развитие периферической нейропатии привело к отмене одного или нескольких из трех лекарственных препаратов у 3 % пациентов в группе иксазомиба по сравнению с менее чем у 1 % пациентов в группе плацебо.

Периферический отек

Периферический отек 3 степени тяжести наблюдались у 2 % и менее чем у 1 %

пациентов в группе иксазомиба и группе плацебо, соответственно. Серьезные нежелательные реакции в виде периферического отека были выявлены менее чем у 1 % пациентов в каждой группе лечения.

Пневмония

Пневмония 3 степени тяжести наблюдалась у 6 % пациентов, получавших иксазомиб, и у 4% пациентов, получавших плацебо. Пневмония 4 степени тяжести была выявлена менее чем у 1 % пациентов в группе иксазомиба и ни у одного из пациентов в группе плацебо. Серьезные нежелательные реакции в виде пневмонии наблюдались у 6 % пациентов, получавших иксазомиб, и у 4 % пациентов, получавших плацебо. Был зарегистрирован один случай летальной пневмонии у пациента, получавшего иксазомиб. Лихорадка, которая обычно возникает в связи с инфекциями, включая пневмонию, была зарегистрирована у 21 % и 15 % пациентов, получавших иксазомиб и плацебо, соответственно.

Прекращение лечения

Лечение одним или несколькими из трех препаратов в группе, получавшей иксазомиб, было прекращено у 3 % пациентов из-за периферической нейропатии и у 2 % пациентов из-за диареи или тромбоцитопении.

В отношении всех остальных нежелательных реакций терапия одним или несколькими из трех препаратов была прекращена у ≤ 1 % пациентов в группе, получавшей иксазомиб.

Токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Диарея приводила к отмене одного или нескольких из трех препаратов у 2 % пациентов в группе иксазомиб и у 1 % пациентов в группе плацебо.

Расстройства зрения

Расстройства зрения описывали многими различными терминами предпочтительного употребления, суммарно их частота составляла 34 % у пациентов, получавших схему с иксазомибом, и 28 % у пациентов, получавших схему с плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями были нечёткость зрения (6 % при схеме с иксазомибом и 5 % при схеме с плацебо), сухость глаз (6 % при схеме с иксазомибом и 1 % при схеме с плацебо), конъюнктивит (8 % при схеме с иксазомибом и 2 % при схеме с плацебо) и катаракта (13 % при схеме с иксазомибом и 17 % при схеме с плацебо). Нежелательные реакции степени 3 наблюдались у 6 % пациентов при схеме с иксазомибом и 8 % при схеме с плацебо.

Другие нежелательные реакции

За пределами исследования 3 фазы редко сообщалось о следующих серьезных нежелательных явлениях, причинно-следственная связь которых не установлена: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), поперечный миелит, синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром лизиса опухоли и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

Согласно сводным данным по безопасности, полученным в рамках базисного исследования 3 фазы C16010 (N = 720) и двойного слепого плацебо-контролируемого Китайского продолженного исследования C16010 (N = 115) следующие нежелательные реакции были зарегистрированы со схожей частотой встречаемости при схеме лечения с иксазомибом и при схеме лечения с плацебо: усталость (28 % против 26 %), снижение аппетита (13 % против 11 %), артериальная гипотензия (5 % против 4 %), сердечная недостаточность* (5 % в обеих группах), аритмия* (17 % в против 16 %) и нарушение функции печени, включая изменение активности ферментов* (11 % против 9 %).

Частота встречаемости гипокалиемии тяжелой степени (3-4 степени) была выше у пациентов при схеме лечения с иксазомибом (7 %), чем при схеме лечения с плацебо (2 %).

У пациентов, получавших иксазомиб совместно с леналидомидом и дексаметазоном, были зарегистрированы редкие случаи развития грибковой и вирусной пневмонии, которые привели к летальному исходу.

*Стандартные MedDRA-запросы

Опыт пострегистрационного применения

За исключением вышеперечисленных клинически значимые нежелательные реакции при постмаркетинговом применении перечислены ниже:

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромботическая микроангиопатия

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса–Джонсона

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского

экономического союза:

Российская Федерация

109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
(РОСЗДРАВНАДЗОР)
Телефон: +7 (499) 578-06-70
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»),
РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и
медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического
контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Тел.: +7 (7172) 23-51-35
Электронная почта: farm@dari.kz
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.ndda.kz

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а
Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в
здравоохранении»
Телефон: +375 (17) 242-00-29
Факс: +375 (17) 242-00-29
Электронная почта: rcpl@rceth.by
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.rceth.by

4.9. Передозировка

Сообщалось о случаях передозировки у пациентов, принимавших препарат Нинларо. Симптомы передозировки обычно соответствуют известным рискам от применения лекарственного препарата Нинларо (см. раздел 4.8). Передозировка 12 мг (при одновременном приеме) приводила к серьезным нежелательным реакциям, таким как сильная тошнота, аспирационная пневмония, полиорганная недостаточность и смерть.

Специфический антидот при передозировке иксазомиба неизвестен. В случае передозировки следует внимательно наблюдать за пациентом на предмет выявления

нежелательных реакций (раздел 4.8) и обеспечить соответствующую поддерживающую терапию. Иксазомиб не подвергается диализу (см. раздел 5.2).

Случаи передозировки чаще всего наблюдались у пациентов, начинающих лечение препаратом Нинларо. Медицинские работники должны проинструктировать пациентов и лиц, осуществляющих уход, о том, что за один раз следует принимать только одну дозу препарата Нинларо и только в соответствии с установленным интервалом (одна капсула один раз в неделю, в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла лечения).

Важность тщательного соблюдения всех инструкций по дозировке следует обсудить с пациентами, начинающими лечение. Проинструктируйте пациентов принимать рекомендуемую дозу в соответствии с указаниями, поскольку передозировка приводила к смертельным случаям.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство
Код АТХ: L01XG03

Механизм действия

Иксазомиба цитрат, неактивная форма лекарственного препарата, является веществом, которое быстро гидролизуется в физиологических условиях в свою биологически активную форму, иксазомиб.

Иксазомиб является пероральным, высокоселективным и обратимым ингибитором протеасом. Иксазомиб преимущественно связывается и ингибирует химотрипсинподобную активность бета-5 субъединицы протеасомы 20S.

Иксазомиб вызывал апоптоз культивируемых *in vitro* клеточных линий множественной миеломы. Иксазомиб демонстрировал *in vitro* цитотоксичность в отношении клеток миеломы, взятых у пациентов с рецидивом после нескольких предшествующих терапий, включавших бортезомиб, леналидомид и дексаметазон. Комбинация иксазомиба и леналидомида показала синергетическое цитотоксическое действие на клеточные линии множественной миеломы. В условиях *in vivo* иксазомиб проявлял противоопухолевое действие на мышинной модели опухолевого ксенотрансплантата множественной миеломы. В условиях *in vitro* иксазомиб

воздействовал на типы клеток, обнаруженных в микросреде костного мозга, в т.ч. эндотелиальные клетки сосудов, остеокласты и остеобласты.

Кардиоэлектрофизиология

Иксазомиб не удлинял интервал QT в рамках клинически значимого воздействия на основе результатов фармакокинетического и фармакодинамического анализа данных о 245 пациентах. При дозе 4 мг среднее изменение, по сравнению с исходным состоянием интервала QT с коррекцией Фридеричия, составило 0,07 мсек (90 % ДИ; -0,22, 0,36) согласно анализу, основанному на модели. Не наблюдалось видимой зависимости между концентрацией иксазомиба и интервалом RR, что предполагает отсутствие клинически значимого действия иксазомиба на ритм сердца.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность и безопасность иксазомиба совместно с леналидомидом и дексаметазоном была проанализирована в ходе международного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо контролируемого, мультицентрового исследования по доказательству превосходства, фазы 3 (TOURMALINE-MM1, исследование C16010) у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломой, которые уже получили не менее одного курса химиотерапии. Всего 722 пациента (популяция пациентов, включённых в испытание - ITT-популяция) были распределены по группам случайным образом в соотношении 1:1 для проведения курса лечения в виде комбинации иксазомиба, леналидомида и дексаметазона (N = 360; схема лечения с иксазомибом) или плацебо в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (N = 362; схема лечения с плацебо) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. У пациентов, включенных в исследование, наблюдалась рефрактерная множественная миелома, в т.ч. первичная рефрактерная, миелома, которая рецидивировала после предшествующей терапии или рецидивировала и была рефрактерной к любой предшествовавшей терапии. В исследовании могли принять участие пациенты, у которых изменились схемы лечения до прогрессирования заболевания, а также те, у кого наблюдались контролируемые сердечно-сосудистые заболевания. Из исследования 3-й фазы исключались пациенты, которые были рефрактерны к леналидомиду или ингибиторам протеасом, и пациенты, которые получили более трех предшествующих курсов терапии. Согласно целям данного испытания рефрактерное заболевание было определено как прогрессирование заболевания при лечении или прогрессирование заболевания в течение 60 дней после приема последней

дозы леналидомида или ингибитора протеасом. Так как данные по этим пациентам ограничены, рекомендуется внимательная оценка соотношения пользы и риска перед началом применения схемы лечения с иксазомибом.

Всем пациентам обеих групп лечения была рекомендована тромбопрофилактика согласно общей характеристике лекарственного препарата леналидомида. Комплексная терапия такими лекарственными препаратами как противорвотные, противовирусные и антигистаминные назначалась пациентам на усмотрение врача в качестве профилактики и/или лечения симптомов.

Пациенты принимали иксазомиб 4 мг или плацебо в 1, 8 и 15 дни совместно с леналидомидом (25 мг) в дни с 1 по 21 и с дексаметазоном (40 мг) в 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла. Пациенты с почечной недостаточностью получили начальную дозу леналидомида согласно его общей характеристике лекарственного препарата. Курс лечения продолжался до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

В двух группах сравнения исследуемых схем терапии исходные демографические данные и характеристики заболевания были сбалансированы и сравнимы. Средний возраст составил 66 лет, возрастной диапазон 38 - 91 год; 58 % пациентов были старше 65 лет. Пятьдесят семь процентов (57 %) пациентов были мужского пола. Восемьдесят пять процентов (85 %) популяции были представителями европеоидной расы, 9 % – азиатской расы и 2 % – представители негроидной расы. Общее состояние онкологического больного по шкале ECOG у 93 % пациентов составляло 0-1, и согласно Международной системе стадирования (ISS, International System of Staging) 12 % пациентов в начале исследования имели заболевание 3-ей стадии (N = 90). У 25 % пациентов клиренс креатинина составлял < 60 мл/мин. У 23 % пациентов наблюдалась болезнь легких цепей, и у 12 % пациентов наблюдалась измеряемая болезнь только при определении свободных легких цепей. У девятнадцати процентов наблюдались цитогенетические аномалии высокого риска (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10 % имели del(17) (N = 69) и 34 % имели амплификацию 1q (1q21) (N = 247). Пациенты получили от одного до трех предшествующих курсов терапии (в среднем 1), в т.ч. предшествующий курс лечения бортезомибом (69 %), карфилзомибом (< 1 %), талидомидом (45 %), леналидомидом (12 %), мелфаланом (81 %). У 57 % пациентов ранее была проведена трансплантация стволовых клеток. Семьдесят семь процентов (77 %) пациентов имели рецидив после предшествующего лечения и 11 % были рефрактерны к предшествующему лечению. У 6 % пациентов наблюдалась первичная резистентность,

определяемая как стабилизация заболевания (как лучшая ответная реакция) или прогрессирование заболевания при всех предшествующих курсах терапии.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) согласно единым критериям ответа Международной группы по изучению множественной миеломы (IMWG - International Myeloma Working Group) 2011 года согласно оценке независимого наблюдательного комитета (IRC - Independent Review Committee) на основе результатов центральной лаборатории. Эффективность лечения оценивалась каждые 4 недели до прогрессирования заболевания. При первичном анализе (медиана наблюдения 14,7 месяцев и медиана циклов 13), ВБПЗ статистически значимо отличалась между группами лечения. Обобщенные результаты ВБПЗ приведены в Таблице 5 и на Рис. 1. Улучшения в ВБПЗ при схеме лечения с иксазомибом были подтверждены улучшениями в суммарной эффективности терапии.

Таблица 5. Результаты ВБПЗ и эффективности лечения пациентов с множественной миеломой, получивших курс лечения иксазомиба или плацебо совместно с леналидомидом и дексаметазоном (ИТТ-популяция)

	иксазомиб+леналидомид и дексаметазон (N = 360)	Плацебо+леналидомид и дексаметазон (N = 362)
Выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБПЗ)		
Случаи ВБПЗ, n (%)	129 (36)	157 (43)
Медиана (месяцы)	20,6	14,7
Значение p*	0,012	
Отношение рисков (ОР) [†] (95 % ДИ)	0,74 (0,59; 0,94)	
Общая частота ответа[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Категория ответа, n (%)		
Полный ответ (ПО)	42 (11,7)	24 (6,6)
Очень хороший частичный ответ (ОХЧО)	131 (36,4)	117 (32,3)
Частичный ответ (ЧО)	109 (30,3)	118 (32,6)
Время до наступления ответа, месяцы		
Медиана	1,1	1,9

Продолжительность ответа [§] , месяцы		
Медиана	20,5	15,0

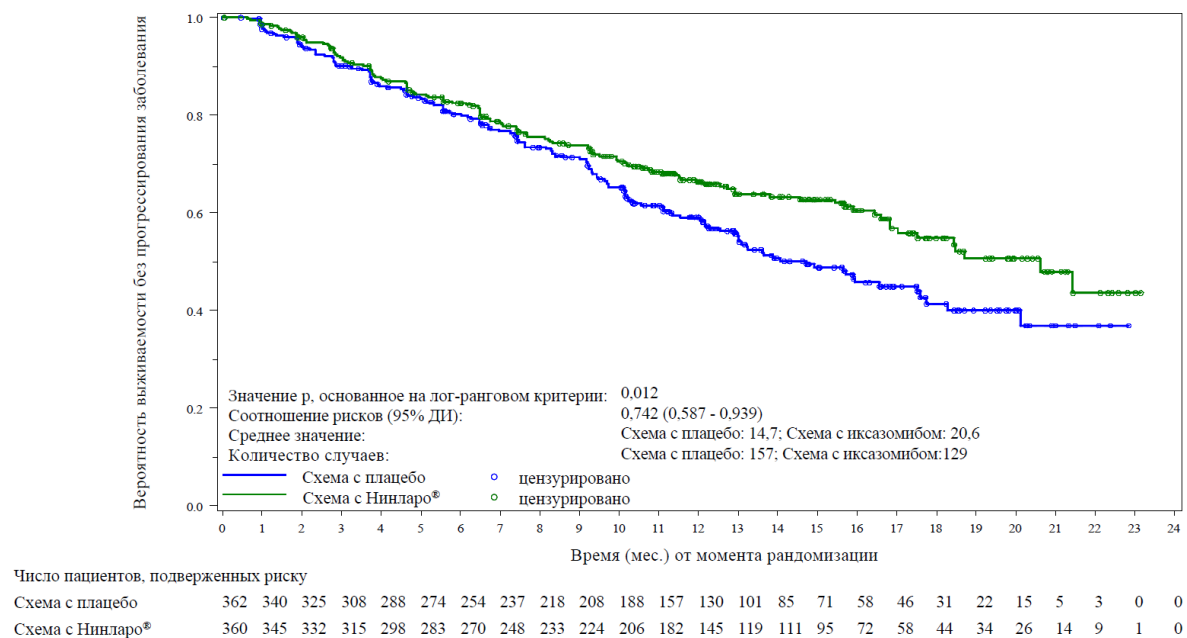
* Значение p основано на стратифицированном лог-ранговом критерии.

† ОР основано на стратифицированной модели регрессии пропорциональных рисков Кокса. ОР меньше чем 1 указывает на превосходство схемы с иксазомибом.

‡ Общая частота ответа = ПО + ОХЧО + ЧО

§ На основе ответивших на терапию в популяции, подлежащей оценке по восприимчивости к лечению.

Рис. 1. График Каплана-Майера выживаемости без прогрессирования заболевания в ИТТ-популяции



Второй неинференциальный анализ ВБПЗ был проведен при медиане наблюдения 23 месяца. При этом анализе расчетная медиана ВБПЗ составила 20 месяцев при схеме лечения с иксазомибом и 15,9 месяца при схеме лечения с плацебо (ОР = 0,82 [95% ДИ (0,67, 1,0)]) в ИТТ-популяции.

При окончательном анализе общей выживаемости (ОВ) при медиане наблюдения около 85 месяцев медиана ОВ в популяции ИТТ составила 53,6 месяца для пациентов, получавших иксазомиб, и 51,6 месяца для пациентов, получавших плацебо (ОР = 0,94 [95% ДИ: 0,78, 1,13; $p=0,495$]).

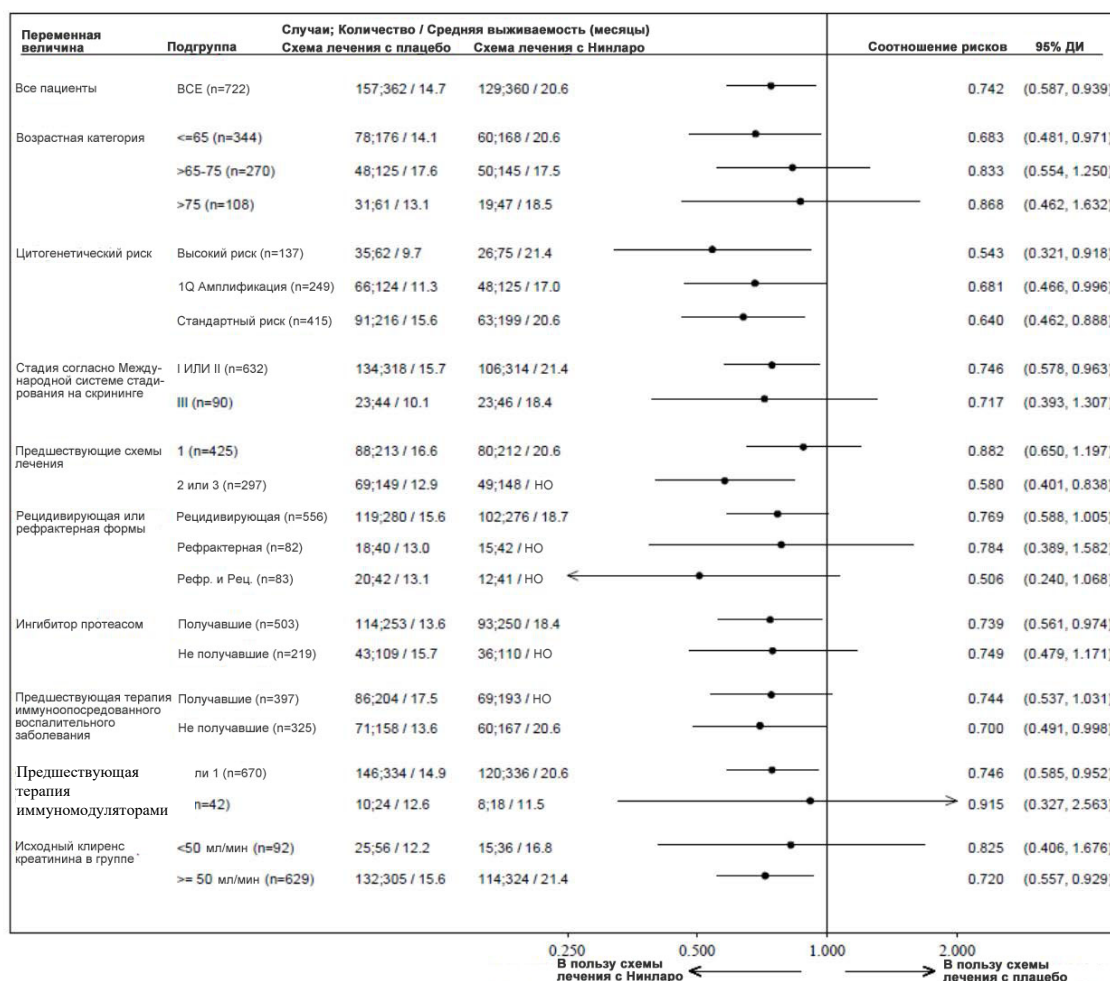
Китайское продолженное исследование

Рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 было проведено в Китае (N = 115) с дизайном исследования и критериями отбора аналогичными исследованию TOURMALINE-MM1

(C16010). Многие из пациентов, включенных в исследование, имели при первоначальном диагнозе III стадию по Durie-Salmon (69 %), получали, по меньшей мере, 2 предшествующие линии терапии (60 %) и были рефрактерными к талидомиду (63 %). При первичном анализе (медиана наблюдения 8 месяцев и медиана 6 циклов) медиана ВБПЗ составляла 6,7 месяца при схеме лечения с иксазомибом и 4 месяца при схеме лечения с плацебо ($p = 0,035$, $OR = 0,60$). При окончательном анализе ОВ при медиане наблюдения 19,8 месяцев ОВ была лучше у пациентов, получавших лечение с использованием иксазомиба, по сравнению со схемой лечения с использованием плацебо. Медиана ОВ улучшилась на 10 месяцев (25,8 месяцев при схеме лечения с иксазомибом и 15,8 месяцев при схеме лечения с плацебо [$p = 0,0014$, $OR = 0,42$, 95 % ДИ: (0,242; 0,726)]).

Так как множественная миелома является гетерогенным заболеванием, преимущества терапии могут варьировать в разных подгруппах данного исследования 3-й фазы (C16010) (см. Рис. 2).

Рис. 2. Форест-диаграмма выживаемости без прогрессирования заболевания в подгруппах



НО – не определено.

В исследовании 3 фазы (C16010) у 10 пациентов (по 5 в каждой группе схемы лечения) в начале испытания наблюдалась тяжелая степень почечной недостаточности. Из 5 пациентов при схеме лечения с иксазомибом у одного пациента наблюдался подтвержденный ЧО и у 3 пациентов наблюдалась подтвержденная стабилизация заболевания (однако, у 2 из них наблюдался неподтвержденный ЧО и у 1 неподтвержденный ОХЧО. Из 5 пациентов при схеме лечения с плацебо у 2 наблюдался ОХЧО.

Качество жизни, определяемое при помощи методов оценки общего здоровья (опросник QLQ-C30 и MY-20 Европейской организации по исследованию и лечению онкологических заболеваний (EORTC)), сохранялось в течение лечения и было сходным при обеих группах сравнения в данном исследовании 3-й фазы (C16010).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь медианы времени достижения максимальной концентрации иксазомиба в плазме составляла один час. Значение абсолютной биодоступности после перорального приема составляло 58 % по результатам популяционного анализа фармакокинетики. AUC иксазомиба увеличивается дозозависимым образом в диапазоне доз от 0,2 до 10,6 мг.

Применение с пищей с высоким содержанием жиров снижало AUC иксазомиба на 28 % по сравнению с применением утром натощак (см. раздел 4.2).

Распределение

Иксазомиб на 99 % связывается с белками плазмы и распределяется в эритроциты с соотношением «кровь-плазма», составляющем 10. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 543 л.

Биотрансформация

После перорального приема дозы с радиоизотопной меткой иксазомиб представлял 70 % всего связанного с препаратом радиоактивного материала в плазме. Основным механизмом выведения иксазомиба считают метаболизм под действием множественных ферментов CYP и не-CYP белков. При клинически значимых концентрациях иксазомиба исследования *in vitro* с использованием изоферментов цитохрома P450, полученных на основе человеческой комплементарной ДНК, показали, что не существует специфического изофермента CYP, преимущественно участвующего в метаболизме иксазомиба. При концентрациях более высоких, чем клинические, иксазомиб подвергался метаболизму под действием многих

изоформ изофермента CYP с оценочными долями участия: 3A4 (42 %), 1A2 (26 %), 2B6 (16 %), 2C8 (6 %), 2D6 (5 %), 2C19 (5 %) и 2C9 (<1 %).

Элиминация

Иксазомиб демонстрирует мультиэкспоненциальный фармакокинетический профиль. По результатам популяционного фармакокинетического анализа системный клиренс составлял приблизительно 1,86 л/ч с индивидуальной вариабельностью, составлявшей 44 %. Конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) иксазомиба составил 9,5 дней. Приблизительно 2-кратное аккумулярование по AUC наблюдалось при еженедельном пероральном дозировании на 15 день.

Экскреция

После перорального приема однократной дозы 14С-иксазомиба у 5 пациентов с распространенной злокачественной опухолью 62 % поступившей радиоактивности было выведено с мочой и 22 % с калом. Неизмененный иксазомиб, выведенный с мочой, составлял < 3,5 % введенной дозы.

Особые группы пациентов

Нарушения функции печени

По результатам популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и у пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (общий билирубин $\leq$ ВГН и АСТ $>$ ВГН или общий билирубин $>1-1,5$ х ВГН и любое значение АСТ).

Фармакокинетика иксазомиба была охарактеризована у пациентов с нормальной функцией печени при дозе 4 мг (N = 12), печеночной недостаточностью средней степени тяжести при дозе 2,3 мг (общий билирубин 1,5-3 х ВГН, N = 13) или тяжелой степенью печеночной недостаточности при дозе 1,5 мг (общий билирубин > 3 х ВГН, N = 18). Значения несвязанной нормализованной по дозе AUC были на 20 % выше у пациентов со средней или тяжелой степенью печеночной недостаточности по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. раздел 4.2).

Нарушения функции почек

По результатам популяционного фармакокинетического анализа фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин).

Фармакокинетика иксазомиба была охарактеризована у пациентов с нормальной функцией почек при дозе 3 мг (клиренс креатинина ≥ 90 мл/мин, N = 18), тяжелой степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина < 30 мл/мин, N = 14) и при терминальной стадии почечной недостаточности,

требующей диализа. Несвязанная AUC была на 38 % выше у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности и при терминальной стадии почечной недостаточности, требующей диализа, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Концентрации иксазомиба до и после диализа, измеренные во время сеанса гемодиализа, были схожими, что указывает на то, что иксазомиб не подвергается диализу (см. раздел 4.2).

Возраст, пол, этническая принадлежность

По результатам популяционного фармакокинетического анализа не наблюдалось клинически значимого влияния возраста (в диапазоне 23-91 года), пола, площади поверхности тела (диапазон 1,2-2,7 м²) или расовой принадлежности на клиренс иксазомиба. Среднее значение AUC было на 35 % выше у пациентов азиатской расы; однако, наблюдалось частичное совпадение значений AUC иксазомиба у пациентов европеоидной и азиатской расы.

5.3. Данные доклинической безопасности

Мутагенность

У иксазомиба не выявлено мутагенного действия при испытании на обратные мутации у бактерий (тест Эймса) или кластогенного действия при микроядерном испытании на клетках костного мозга у мышей. Иксазомиб показал положительный результат *in vitro* при испытании кластогенности лимфоцитов периферической крови человека. В то же время иксазомиб показал отрицательный результат при кометном анализе *in vivo* у мышей, в котором процент ДНК в хвосте был проанализирован в желудке и печени. Таким образом, весомые доказательства указывают на то, что иксазомиб не рассматривается как несущее риск генотоксичности. Исследований канцерогенности с применением иксазомиба не проводилось.

Репродуктивное развитие и развитие эмбриона и плода

Иксазомиб проявлял эмбрио-фетальную токсичность у беременных самок крыс и кроликов только при дозах, токсичных для материнского организма, и при уровне воздействия, которое было немного выше, чем наблюдаемое у пациентов, получающих рекомендованную дозу. Испытания фертильности и раннего эмбрионального развития, пренатальной и постнатальной токсичности иксазомиба не проводились, но был проведен анализ репродуктивных тканей в испытаниях общей токсичности. В результате исследований продолжительностью до 6 месяцев у крыс и до 9 месяцев у собак не наблюдалось влияния на репродуктивные органы особей мужского и женского пола.

Токсикология и/или фармакология у животных

В многоцикловых испытаниях токсического действия при многократном введении

у крыс и собак главными органами-мишенями являлись желудочно-кишечный тракт, лимфоидные ткани и нервная система. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта включали рвотные позывы и/или диарею, увеличение лейкоцитарных показателей и микроскопические изменения (воспаление, гиперплазия эпителия, нейтрофильная инфильтрация, некроз одиночных клеток и эрозия/изъязвление). Токсичность лимфоидной системы характеризовалась истощением/некрозом лимфоидной ткани (включая костный мозг), нейтрофильной инфильтрацией и некрозом одиночных клеток. Воздействие на нервную систему в первую очередь наблюдалось у собак при пероральных дозах $\geq 0,1$ мг/кг (2 мг/м²) и включало микроскопические признаки дегенерации нейронов от минимальной до легкой степени симпатической, дорсальной, периферической вегетативной (слюнные железы) и окончаниях нервных узлов и минимальную вторичную дегенерацию аксонов/нервных волокон периферических нервов и восходящих путей в дорсальных столбах спинного мозга. В испытании продолжительностью 9 месяцев (10 циклов) у собак, которым вводился лекарственный препарат перорально в режиме дозирования, повторяющем клиническую схему лечения (28-дневный цикл), микроскопическое нейрональное действие, в основном, было минимальным, по сути, и наблюдались только при $0,2$ мг/кг (4 мг/м²). Большинство полученных данных об органах-мишенях продемонстрировало частичное или полное восстановление после прекращения лечения, за исключением нейронов в поясничном ганглии задних корешков и дорсальном столбе.

Отсутствие продолжающейся дегенерации нейронов в периферических нервных узлах и наличие только вторичных дегенеративных изменений в нервных волокнах и аксонах согласуется с отсутствием стойкой токсичности. После перорального применения исследование распределения в тканях у крыс выявило, что головной и спинной мозг были среди тканей с самыми низкими уровнями, из чего можно сделать вывод, что проникновение иксазомиба через гематоэнцефалический барьер является ограниченным. Однако релевантность этих данных для людей неизвестна.

Доклинические фармакологические испытания по безопасности как *in vitro* (ток калиевых каналов hERG), так и *in vivo* (телеметрические данные у собак после одного перорального введения) не продемонстрировали какого-либо действия иксазомиба на сердечно-сосудистую или респираторную функции при AUC более чем в 8 раз выше, чем клиническое значение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Нинларо, 2,3 мг, капсулы

целлюлоза микрокристаллическая

тальк

магния стеарат

оболочка капсулы:

желатин

титана диоксид

краситель железа оксид красный

чернила черные 10A2¹.

Нинларо, 3 мг, капсулы

целлюлоза микрокристаллическая

тальк

магния стеарат

оболочка капсулы:

желатин

титана диоксид

краситель железа оксид черный

чернила черные 10A2¹.

Нинларо, 4 мг, капсулы

целлюлоза микрокристаллическая

тальк

магния стеарат

оболочка капсулы:

желатин

титана диоксид

краситель железа оксид красный

краситель железа оксид желтый

чернила черные 10A2¹.

¹ Чернила черные 10A2 содержат:

шеллак

пропиленгликоль

калия гидроксид

раствор аммиака концентрированный

краситель оксид железа черный.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке непосредственно до приема каждой капсулы.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1 капсуле в блистере ПВХ Алюминий / Алюминий, вклеенном в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. 3 картонные пачки помещают в общую картонную пачку. На защитной наклейке голографическим способом указывают логотип «Takeda».

В случае упаковки или производства на ООО «Тakeda Фармасьютикалс», Россия:

По 1 капсуле в блистере ПВХ Алюминий/Алюминий, вложенном в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. 3 картонные пачки помещают в общую картонную пачку. На защитной наклейке голографическим способом указывают логотип «Takeda».

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и манипуляции с препаратом

Иксасомиб является цитотоксическим. Капсулу необходимо вынимать из упаковки непосредственно перед приемом. Не следует открывать или разрушать капсулы. Необходимо избегать непосредственного контакта с содержимым капсулы. В случае вскрытия капсулы необходимо избегать образования пыли в воздухе во время уборки. При контакте тщательно смыть водой с мылом.

Любое неиспользованное количество лекарственного средства или его отходов следует уничтожать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Такеда Фарма А/С, Дания

Takeda Pharma A/S, Denmark

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1

Телефон: +7 (495) 933-55-11

Факс: +7 (495) 502-16-25

Электронная почта: russia@takeda.com

Республика Казахстан

ТОО «Такеда Казахстан»

050040, Алматы, ул. Шашкина 44

Телефон: +7 (7272) 44-40-04

Электронная почта: AE.AsiaCaucasus@takeda.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «Takeda Osteuropa Holding GmbH» (Австрийская Республика) в Республике Беларусь

220030, г. Минск, ул. Интернациональная, 36-1, офис 522

Телефон: +375 (17) 240-41-20

Факс: +375 (17) 240-41-30

Электронная почта: AE.Belarus@takeda.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

ЛП-№(000559)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата регистрации: 09 февраля 2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нинларо доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.