

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «13» октября 2022 г.
№N057083, №N057084, №N057088

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Вы можете помочь, сообщая информацию о любых нежелательных реакциях, которые возникли в период применения лекарственного препарата (в том числе и о случаях его неэффективности). Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе «Описание нежелательных реакций».*

Торговое наименование

Нинларо®

Международное непатентованное название

Иксазомиб

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы, 2.3 мг, 3мг, 4 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеасомы ингибиторы. Иксазомиб.
Код АТХ L01XG03

Показания к применению

Препарат Нинларо® показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, получавших ранее не менее одного курса предшествующей терапии.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ

Так как Нинларо® применяется совместно с леналидомидом и дексаметазоном, для получения дополнительной информации о противопоказаниях необходимо обратиться к их инструкциям по медицинскому применению.

Необходимые меры предосторожности при применении

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.

Во время лечения иксазомибом количество тромбоцитов следует контролировать не реже одного раза в месяц. Рекомендуется рассмотреть более частый контроль в течение первых трех циклов терапии в соответствии с инструкцией по медицинскому применению леналидомида. Тромбоцитопения корригируется путем модификации дозы 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. Необходимо корректировать дозу лекарственного средства при развитии симптомов 3 или 4 степени тяжести. В случае развития тяжелых желудочно-кишечных реакций рекомендуется контролировать уровень сывороточного калия.

Периферическая нейропатия

Имеются сообщения о развитии периферической нейропатии при применении иксазомиба. Следует проверять пациентов на наличие симптомов периферической нейропатии. Пациентам, у которых появились симптомы периферической нейропатии или ухудшилось течение уже имеющейся периферической нейропатии, может потребоваться модификация дозы.

Периферический отек

Сообщалось о развитии периферических отеков при применении иксазомиба. Следует оценить первопричины и назначить, при необходимости, поддерживающее лечение. При симптомах степени 3 или 4 корректировать дозу дексаметазона согласно его инструкции по медицинскому применению или дозу иксазомиба.

Кожные реакции

Сообщалось о развитии сыпи при применении иксазомиба. В случае развития сыпи 2 степени тяжести или выше данная реакция купируется путем назначения поддерживающей терапии или модификации дозы. Так же при применении иксазомиба был отмечен случай развития синдрома

Стивенса-Джонсона. Необходимо прекратить применение иксазомиба при появлении синдрома Стивенса-Джонсона.

Тромботическая микроангиопатия

Сообщалось о случаях тромботической микроангиопатии (ТМА), включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (ТТП), у пациентов, получавших иксазомиб. Некоторые из этих случаев имели летальный исход. Следует контролировать признаки и симптомы ТМА. Если есть подозрение на диагноз, необходимо прекратить прием иксазомиба и обследовать пациента на предмет возможной ТМА. Если диагноз ТМА исключен, прием иксазомиба можно возобновить. 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. Следует регулярно контролировать уровень печеночных ферментов и скорректировать дозу при развитии симптомов 3 или 4 степени тяжести.

Беременность

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. 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 (*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.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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 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, OAT2, 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.

Специальные предупреждения

Женщины репродуктивного возраста (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. Поскольку Нинларо® применяется совместно с дексаметазоном, следует учитывать риск снижения эффективности противозачаточных средств.

Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Беременность и лактация

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.

Неизвестно, проникает ли иксазомиб и его метаболиты в грудное молоко. Рекомендуется прекратить грудное вскармливание, так как риск для новорожденных/ младенцев не может быть исключен. Так как иксазомиб принимается совместно с леналидомидом, грудное вскармливание должно быть прекращено из-за применения леналидомида.

Фертильность

Испытания фертильности с иксазомибом не проводились.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Рекомендации по применению

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

Режим дозирования

Рекомендуемые начальные дозы Нинларо® 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.

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
Иксасомиб	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 инструкциям по их медицинскому применению.

Перед началом нового цикла терапии:

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

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Лечение иксасомибом 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.

Указания при пропуске дозы

В случае задержки или пропуска приема очередной капсулы Нинларо® 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.

Указания по изменению дозы

Последовательность уменьшения дозы Нинларо® представлена в таблице 1.

Табл. 1. Снижение дозы Нинларо® вследствие нежелательных реакций

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 заболеваниями почек терминальной стадии, требующими диализа.

Рекомендуется чередующийся подход к изменению дозы для иксасомиба 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 Нинларо® и инструкции по медицинскому применению леналидомида, если требуется коррекция дозы иксазомиба и снижение дозы леналидомида.

Сопутствующая терапия

Следует оценить необходимость профилактического назначения противовирусных препаратов у пациентов, получающих иксазомиб, с целью снизить риск реактивации вируса опоясывающего герпеса.

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 инструкциям по медицинскому применению леналидомида и дексаметазона.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Сообщалось о передозировке у пациентов, принимавших Нинларо®. Симптомы передозировки обычно соответствуют известным рискам препарата Нинларо® (см. раздел «Нежелательные реакции»). Передозировка 12 мг (принятая за один раз) привела к таким серьезным побочным явлениям, как сильная тошнота, аспирационная пневмония, полиорганная недостаточность и смерть.

Специфического антидота для применения при передозировке иксазомиба не существует. В случае передозировки необходимо внимательно следить за появлением нежелательных реакций у пациента и осуществлять соответствующую симптоматическую терапию. Иксазомиб не выводится во время диализа.

Наиболее часто передозировка встречается у пациентов, впервые принимающих Нинларо®. Важность тщательного соблюдения всех инструкций по дозировке следует обсудить с пациентами, начинающими лечение. Проинструктируйте пациентов о необходимости принимать только рекомендованную назначенную дозу, так как передозировка может привести к смерти.

Особые группы пациентов

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

Необходимость в коррекции дозы Нинларо® у пациентов старше 65 лет отсутствует.

Пациенты с почечной недостаточностью

Отсутствует необходимость в коррекции дозы Нинларо® у пациентов с легкой или средней 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.

Относительно рекомендаций по применению у пациентов с почечной недостаточностью необходимо обратиться к инструкции по медицинскому применению леналидомида.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Метод и путь введения

Нинларо[®] предназначен для приема внутрь.

Нинларо[®] следует принимать приблизительно в одно и то же время в 1, 8 и 15 дни каждого цикла лечения за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Капсулу проглатывают целиком, запивая водой. Капсулу не следует раздавливать, жевать или открывать.

Иксазомиб 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.

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Таблица 2. Нежелательные реакции при применении Нинларо[®] в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (все степени тяжести, 3 степени и 4 степени)

Системно-органный класс/нежелательная реакция	Нежелательные реакции (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3 степени тяжести	Нежелательные реакции 4 степени тяжести
Инфекционные и паразитарные заболевания			
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 питания и метаболизма			
Синдром лизиса опухоли	Редко	Редко	Редко
Нарушение со стороны нервной системы			
Периферические нейропатии	Очень часто	Часто	
Синдром задней обратимой энцефалопатии	Редко	Редко	Редко
Поперечный миелит	Редко	Редко	
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта			
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 лихорадочный 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	

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула дозировкой 2,3 мг содержит

активное вещество – иксазомиба цитрат 3,29 мг,
соответствует иксазомибу 2,3 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), чернила черные 10A2¹ следовые количества.

Одна капсула дозировкой 3 мг содержит

активное вещество – иксазомиба цитрат 4,3 мг,
соответствует иксазомибу 3 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E171), железа оксид черный (E172), чернила черные 10A2¹ следовые количества.

Одна капсула дозировкой 4 мг содержит

активное вещество – иксазомиба цитрат 5,7 мг,
соответствует иксазомибу 4 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), чернила черные 10A2¹ следовые количества.

¹ Чернила черные 10A2 содержат: шеллак, пропиленгликоль, калия гидроксид, крепкий раствор аммиака, железа оксид черный (E172).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Дозировка 2.3 мг: твердые желатиновые капсулы №4, корпус капсулы светло-розового цвета, крышечка капсулы светло-розового цвета, с надписями “Takeda” на крышечке капсулы и “2.3 mg” на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами.

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

Дозировка 4 мг: твердые желатиновые капсулы №3, корпус капсулы светло-оранжевого цвета, крышечка капсулы светло-оранжевого цвета, с

надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «4 mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами.

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

Форма выпуска и упаковка

По 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке ПВХ Алюминий/Алюминий, клеенной в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную (промежуточную упаковку). 3 картонные пачки (промежуточные упаковки) помещают в общую картонную пачку. На защитной наклейке голографическим способом указывают логотип «Takeda».

и/или

По 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке ПВХ Алюминий/Алюминий, клеенной в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить в оригинальной упаковке непосредственно до приема каждой капсулы.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Хаупт Фарма Амарег ГмбХ/ Haupt Pharma Amareg GmbH
Donaustauer Straße 378, 93055 Regensburg, Germany

Держатель регистрационного удостоверения

Такеда Фарма А/С, Дания/ Takeda Pharma A/S, Denmark
Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Denmark

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона +7 (727) 2444004
Адрес электронной почты AE.AsiaCaucasus@takeda.com