

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NINLARO 2,3 mg kapsułki twarde
NINLARO 3 mg kapsułki twarde
NINLARO 4 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

NINLARO 2,3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 2,3 mg icksazomibu (w postaci 3,3_mg cytrynianu icksazomibu).

NINLARO 3 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 3 mg icksazomibu (w postaci 4,3_mg cytrynianu icksazomibu).

NINLARO 4 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 4 mg icksazomibu (w postaci 5,7_mg cytrynianu icksazomibu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

NINLARO 2,3 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnorożowej w rozmiarze 4, z czarnym nadrukiem „Takeda” na wieczku i „2.3 mg“ na korpusie kapsułki.

NINLARO 3 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnoszarej w rozmiarze 4, z czarnym nadrukiem „Takeda” na wieczku i „3 mg“ na korpusie kapsułki.

NINLARO 4 mg kapsułki twarde

Twarde kapsułki żelatynowe o barwie jasnopomarańczowej w rozmiarze 3, z czarnym nadrukiem „Takeda” na wieczku i „4 mg“ na korpusie kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

NINLARO w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem jest wskazane do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano wcześniej co najmniej jeden schemat leczenia.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie iksazomibem powinno zostać rozpoczęte i być nadzorowane przez lekarza doświadczonego w leczeniu szpiczaka mnogiego.

Dawkowanie

Zalecana dawka początkowa iksazomibu wynosi 4 mg doustnie i jest podawana raz w tygodniu w dniach 1., 8. i 15. 28-dniowego cyklu leczenia.

Zalecana dawka początkowa lenalidomidu wynosi 25 mg raz na dobę i jest podawana w dniach od 1. do 21. 28-dniowego cyklu leczenia.

Zalecana dawka deksametazonu wynosi 40 mg i jest podawana w dniach 1., 8., 15. i 22. 28-dniowego cyklu leczenia.

Schemat dawkowania: Iksazomib w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

28-dniowy cykl (4-tygodniowy cykl)								
	Tydzień 1		Tydzień 2		Tydzień 3		Tydzień 4	
	Dzień 1	Dni 2 - 7	Dzień 8	Dni 9 - 14	Dzień 15	Dni 16 - 21	Dzień 22	Dni 23 - 28
Iksazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Raz na dobę	✓	✓ Raz na dobę	✓	✓ Raz na dobę		
Deksametazon	✓		✓		✓		✓	

✓ = podanie produktu leczniczego

Aby uzyskać dodatkowe informacje dotyczące lenalidomidu i deksametazonu należy zapoznać się z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) tych leków.

Przed rozpoczęciem nowego cyklu leczenia:

- Bezwzględna liczba neutrofilów powinna wynosić $\geq 1000/\text{mm}^3$
- Liczba płytek krwi powinna wynosić $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
- Według oceny lekarza, objawy toksyczności niehematologicznej powinny powrócić do stanu początkowego lub zmniejszyć się co najmniej do stopnia ≤ 1 .

Leczenie należy kontynuować do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowanej toksyczności. Podstawą leczenia iksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem dłuższego niż 24 cykle powinna być indywidualna ocena stosunku korzyści do ryzyka, ponieważ dane dotyczące tolerancji i toksyczności leku po upływie 24 cykli leczenia są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Opóźnione podanie lub pominięcie dawki

W przypadku opóźnionego podania lub pominięcia dawki icksazomibu pacjent może zażyć tę dawkę, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostają co najmniej 72 godziny. Nie należy uzupełniać pominiętej dawki, jeżeli do kolejnej planowanej dawki pozostaje mniej niż 72 godziny. Nie należy zażywać podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Jeżeli po zażyciu dawki u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy powtarzać dawki, lecz wznowić dawkowanie w terminie kolejnej planowanej dawki.

Dostosowanie dawki

Schemat zmniejszania dawki icksazomibu przedstawiono w Tabeli 1, zaś wytyczne dotyczące dostosowania dawki tego produktu leczniczego opisano w Tabeli 2.

Tabela 1: Schemat zmniejszania dawki icksazomibu

Zalecana dawka początkowa*	Pierwsze zmniejszenie dawki do	Drugie zmniejszenie dawki do	Zakończenie leczenia
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*W przypadku występowania umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, ciężkich zaburzeń czynności nerek lub schyłkowej niewydolności nerek wymagającej dializy zalecana zmniejszona dawka wynosi 3 mg.

W przypadku współwystępujących objawów toksyczności w postaci trombocytopenii, neutropenii i wysypki zaleca się stosowanie schematu naprzemiennego dostosowywania dawek icksazomibu i lenalidomidu. W przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności pierwszym krokiem do zmiany dawki jest ograniczenie lub przerwanie stosowania lenalidomidu. Schemat zmniejszania dawki lenalidomidu w przypadku wystąpienia wymienionych wyżej objawów toksyczności - patrz punkt 4.2 ChPL lenalidomidu.

Tabela 2: Zalecane dostosowanie dawki icksazomibu stosowanego w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem

Objawy toksyczności hematologicznej	Zalecane postępowanie
Trombocytopenia (liczba płytek krwi)	
Liczba płytek krwi < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none">Należy wstrzymać leczenie icksazomibem i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$.W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce podanej w ChPL tego produktu oraz wznowić leczenie icksazomibem w dawce ostatnio stosowanej.W przypadku ponownego zmniejszenia liczby płytek krwi < 30 000/mm³ należy wstrzymać leczenie icksazomibem i lenalidomidem dopóki liczba płytek krwi nie powróci do $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$.W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*

Neutropenia (bezwzględna liczba neutrofilii)	
Bezwzględna liczba neutrofilii < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać leczenie iksazomibem i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofilii nie powróci do poziomu $\geq 500/\text{mm}^3$. Należy rozważyć uzupełnienie leczenia o czynniki stymulujące tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF) zgodnie z wytycznymi klinicznymi. W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania tego produktu i wznowić leczenie iksazomibem w dawce ostatnio stosowanej. W przypadku ponownego spadku bezwzględnej liczby neutrofilii do poziomu < 500/mm³ należy wstrzymać leczeniem iksazomibem i lenalidomidem dopóki bezwzględna liczba neutrofilii nie powróci do poziomu $\geq 500/\text{mm}^3$. W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Objawy toksyczności niehematologicznej	Zalecane postępowanie
Wysypka	
Stopień [†] 2. lub 3.	<ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać leczenie lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. Po uzyskaniu poprawy należy wznowić leczenie lenalidomidem w kolejnej mniejszej dawce zgodnie z ChPL tego produktu. W przypadku powtórnego wystąpienia wysypki w stopniu 2. lub 3. należy wstrzymać leczenie iksazomibem i lenalidomidem dopóki nasilenie wysypki nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w kolejnej mniejszej dawce oraz wznowić leczenie lenalidomidem w dawce ostatnio stosowanej.*
Stopień [†] 4.	Należy przerwać leczenie.
Neuropatia obwodowa	
Neuropatia obwodowa stopnia 1. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 2.	<ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać leczenie iksazomibem dopóki nasilenie neuropatii obwodowej nie zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. bez współwystępującego bólu lub stan pacjenta nie powróci do stanu początkowego. W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie iksazomibem w dawce ostatnio stosowanej.

Neuropatia obwodowa stopnia 2. ze współwystępującym bólem lub neuropatia obwodowa stopnia 3.	<ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać leczenie icksazomibem. Należy wznowić leczenie icksazomibem dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według oceny lekarza. W przypadku uzyskania poprawy należy wznowić leczenie icksazomibem w kolejnej mniejszej dawce.
Neuropatia obwodowa stopnia 4.	Należy przerwać leczenie.
Inne objawy toksyczności niehematologicznej	
Inne objawy toksyczności niehematologicznej stopnia 3. lub 4.	<ul style="list-style-type: none"> Należy wstrzymać leczenie icksazomibem. Należy wznowić leczenie icksazomibem dopiero wtedy, gdy nasilenie objawów toksyczności zmniejszy się co najmniej do stopnia 1. lub stan pacjenta powróci do stanu początkowego, według uznania lekarza. Jeżeli objawy mają związek z icksazomibem, w przypadku oceny poprawy należy wznowić leczenie tym produktem w kolejnej mniejszej dawce.

*W przypadku wystąpienia dodatkowych objawów należy zastosować schemat naprzemiennego dostosowania dawki lenalidomidu i icksazomibu.

†Nasilenie objawów oceniane na podstawie wspólnych kryteriów terminologii dla zdarzeń niepożądanych instytutu National Cancer Institute (ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) w wersji 4.03.

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

U pacjentów leczonych icksazomibem należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwwirusowej w celu zmniejszenia ryzyka reaktywacji wirusa wywołującego półpaśca. U pacjentów włączonych do badań klinicznych icksazomibem, u których zastosowano profilaktykę przeciwwirusową, częstość występowania zakażeń wirusem półpaśca była niższa w porównaniu z pacjentami, u których nie zastosowano leczenia profilaktycznego.

U pacjentów leczonych icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem zaleca się stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a decyzję w tej kwestii należy podjąć na podstawie oceny czynników ryzyka występujących u pacjenta i jego stanu klinicznego.

W razie konieczności jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych, należy zapoznać się z informacjami podanymi w aktualnych wersjach ChPL lenalidomidu i deksametazonu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie jest konieczne dostosowywanie dawki icksazomibu.

W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat przerwanie leczenia zgłoszono u 13 pacjentów (28%) otrzymujących icksazomib i u 10 pacjentów (16%) otrzymujących placebo. W grupie pacjentów w wieku powyżej 75 lat zaburzenia rytmu serca zaobserwowano u 10 pacjentów (21%) otrzymujących icksazomib i u 9 pacjentów (15%) otrzymujących placebo.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita \leq górna granica normy [GGN] i aminotransferaza asparaginowa [AspAT] $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 1-1,5 x GGN i dowolna wartość AspAT) nie jest konieczne dostosowanie dawki iksazomibu. U pacjentów z umiarkowanymi (bilirubina całkowita $>$ 1,53 x GGN) lub ciężkimi (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN) zaburzeniami czynności wątroby zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny \geq 30 ml/min) nie jest konieczne dostosowanie dawki iksazomibu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy zaleca się stosowanie zmniejszonej dawki wynoszącej 3 mg. Iksazomib nie jest usuwany w procesie dializy, dlatego może być stosowany niezależnie od harmonogramu dializ (patrz punkt 5.2).

Zalecenia dotyczące dawkowania lenalidomidu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek opisano w ChPL lenalidomidu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności iksazomibu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Iksazomib jest przeznaczony do podawania doustnego.

Iksazomib należy zażywać mniej więcej o tej samej porze w 1., 8. i 15. dniu każdego cyklu leczenia, co najmniej na 1 godzinę przed posiłkiem lub co najmniej 2 godziny po posiłku (patrz punkt 5.2). Kapsułkę należy połknąć w całości, popijając wodą. Nie należy jej łamać, rozgryzać ani otwierać (patrz punkt 6.6).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ponieważ iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi przeciwwskazaniami wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi specjalnymi ostrzeżeniami i środkami ostrożności dotyczącym stosowania wymienionymi w ChPL tych produktów leczniczych.

Małopłytkowość

U pacjentów leczonych icksazomibem zgłaszano małopłytkowość (patrz punkt 4.8), przy czym liczba płytek krwi była zwykle najmniejsza między 14. a 21. dniem każdego 28-dniowego cyklu leczenia, a przed rozpoczęciem kolejnego cyklu zwiększała się ponownie do wartości początkowej (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia icksazomibem należy monitorować liczbę płytek krwi co najmniej raz w miesiącu. Częstsze monitorowanie liczby płytek krwi należy rozważyć w pierwszych trzech cyklach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Małopłytkowość można kontrolować przez dostosowywanie dawkowania (patrz punkt 4.2) i przetoczenia płytek krwi zgodnie ze standardowymi wskazaniami medycznymi.

Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego

U pacjentów leczonych icksazomibem obserwowano biegunkę, zaparcie, nudności i wymioty, które sporadycznie wymagały zastosowania leków przeciwwymiotnych i przeciwbiegunkowych oraz leczenia podtrzymującego (patrz punkt 4.8). W przypadku występowania ciężkich objawów toksyczności (stopnia 3. lub 4.) należy odpowiednio dostosować dawkę (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy krwi.

Neuropatia obwodowa

U pacjentów leczonych icksazomibem obserwowano objawy neuropatii obwodowej (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia objawów neuropatii obwodowej. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia lub nasilenia objawów neuropatii obwodowej, może być konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Obrzęk obwodowy

U pacjentów leczonych icksazomibem obserwowano objawy obrzęku obwodowego (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stan pacjenta w celu wykrycia przyczyn i, w razie konieczności, zastosować leczenie objawowe. Należy dostosować dawkę deksametazonu zgodnie z informacjami dotyczącymi stosowania lub według dawki icksazomibu zalecanej w przypadku występowania objawów stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

Reakcje skórne

U pacjentów leczonych icksazomibem obserwowano występowanie wysypki (patrz punkt 4.8). Należy wówczas zastosować leczenie objawowe lub zmodyfikować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 2. lub wyższego (patrz punkt 4.2). W związku ze stosowaniem icksazomibu zgłaszano również zespół Stevensa-Johnsona (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi zespół Stevensa-Johnsona, należy przerwać przyjmowanie icksazomibu.

Mikroangiopatia zakrzepowa

Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej (ang. thrombotic microangiopathy, TMA), w tym zakrzepowej plamicy małopłytkowej (ang. thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) u pacjentów otrzymujących icksazomib. Niektóre z tych przypadków zakończyły się zgonem. Należy monitorować pacjenta w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów TMA. W razie podejrzenia takiego rozpoznania należy wstrzymać podawanie icksazomibu i ocenić pacjenta w celu wykluczenia TMA. W razie wykluczenia rozpoznania TMA można wznowić leczenie icksazomibem. Nie określono bezpieczeństwa wznowienia leczenia icksazomibem u pacjentów z przebyłą TMA.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych icksazomibem rzadko obserwowano uszkodzenie wątroby wywołane lekami, uszkodzenie komórek wątroby, stłuszczenie wątroby, cholestatyczne zapalenie wątroby i hepatotoksyczność (patrz punkt 4.8). Należy regularnie monitorować enzymy wątrobowe i dostosować dawkę w przypadku wystąpienia objawów stopnia 3. lub 4. (patrz punkt 4.2).

Ciąża

Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia icksazomibem. Jeżeli icksazomib stosowany jest u kobiety w ciąży lub jeżeli podczas jego stosowania pacjentka zajdzie w ciążę, należy poinformować ją o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia icksazomibem i w okresie 90 dni po zakończeniu leczenia (patrz punkty 4.5 i 4.6). W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii

U pacjentów otrzymujących icksazomib wystąpiły przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Zespół PRES jest rzadkim, odwracalnym zaburzeniem neurologicznym, który może objawiać się napadami drgawkowymi, nadciśnieniem, bólami głowy, zaburzeniami świadomości i zaburzeniami widzenia. Rozpoznanie zespołu PRES należy potwierdzić metodami obrazowania mózgu, najlepiej techniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego. U pacjentów, u których doszło do wystąpienia PRES, należy przerwać stosowanie icksazomibu.

Silne induktory CYP3A

Silne induktory mogą zmniejszać skuteczność icksazomibu, dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania produktu z silnymi induktorami CYP3A, takimi jak karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) (patrz punkty 4.5 i 5.2). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania icksazomibu w skojarzeniu z silnym induktorem CYP3A, należy ściśle monitorować stan pacjenta w celu kontrolowania objawów choroby.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Inhibitory CYP

Jednoczesne stosowanie icksazomibu z klarytromycyną, która jest silnym inhibitorem aktywności CYP3A, nie spowodowało żadnych klinicznie istotnych zmian w ogólnoustrojowej ekspozycji na icksazomib. Wartość C_{max} icksazomibu zmniejszyła się o 4%, a wartość AUC wzrosła o 11%. Dostosowanie dawki icksazomibu podawanego jednocześnie z silnymi inhibitorami aktywności CYP3A nie jest zatem konieczne.

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki (PK) populacyjnej jednoczesne stosowanie icksazomibu z silnymi inhibitorami aktywności CYP1A2 nie spowodowało żadnych klinicznie istotnych zmian w

ogólnoustrojowej ekspozycji na iksazomib. Dostosowanie dawki iksazomibu podawanego jednocześnie z silnymi inhibitorami aktywności CYP1A2 nie jest zatem konieczne.

Induktory CYP

Jednoczesne stosowanie iksazomibu z ryfampicyną spowodowało zmniejszenie wartości C_{max} o 54% i zmniejszenie wartości AUC o 74%. Nie zaleca się zatem jednoczesnego stosowania iksazomibu z silnymi induktorami aktywności CYP3A (patrz punkt 4.4).

Wpływ iksazomibu na inne produkty lecznicze

Iksazomib nie jest ani odwracalnym, ani zależnym od czasu inhibitorem aktywności CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ani CYP3A4/5. Iksazomib nie pobudza aktywności CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4/5, ani też zależnych od nich poziomów białek immunoreaktywnych. Nie przewiduje się, aby iksazomib powodował interakcje z innymi lekami poprzez hamowanie lub pobudzanie aktywności CYP.

Interakcje za pośrednictwem białek transportowych

Iksazomib jest substratem glikoproteiny P (P-gp) o niskim powinowactwie. Iksazomib nie jest substratem białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein, BCRP*), ani białka oporności wielolekowej typu 2 (ang. *multidrug resistance protein 2, MRP2*), ani też białek transportowych OATP w wątrobie. Iksazomib nie jest inhibitorem aktywności P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, ani nośników wielolekowych i ekstruzji toksyn MATE1 i MATE2-K. Nie przewiduje się, aby iksazomib powodował interakcje z innymi lekami za pośrednictwem białek transportowych.

Doustne środki antykoncepcyjne

W przypadku jednoczesnego stosowania iksazomibu z deksametazonem, o którym wiadomo, że jest słabym lub umiarkowanym induktorem aktywności CYP3A4 oraz innych enzymów i białek transportowych, należy uwzględnić ryzyko zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych. W przypadku stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ponieważ iksazomib jest podawany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi informacjami dotyczącymi wpływu na płodność, ciążę i laktację wymienionymi w ChPL tych produktów.

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Pacjenci w wieku rozrodczym - zarówno mężczyźni, jak i kobiety - muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez 90 dni po zakończeniu leczenia. Iksazomib nie jest zalecany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

W przypadku jednoczesnego stosowania iksazomibu z deksametazonem, który znany jest ze słabych lub umiarkowanych zdolności pobudzania aktywności CYP3A4 oraz innych enzymów i białek transportowych, należy uwzględnić ryzyko zmniejszenia skuteczności doustnych środków antykoncepcyjnych. Z tego względu, w przypadku stosowania doustnych, hormonalnych środków antykoncepcyjnych należy dodatkowo stosować mechaniczne metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania iksazomibu u kobiet w okresie ciąży, ponieważ może on powodować uszkodzenia płodu. Dlatego należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia iksazomibem.

Brak danych dotyczących stosowania iksazomibu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem. Lenalidomid jest strukturalnie powiązany z talomidem. Talimod jest znaną substancją czynną o teratogennym wpływie na ludzki organizm, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady płodu. Jeśli lenalidomid jest przyjmowany w okresie ciąży, należy spodziewać się wystąpienia skutków teratogennych dla organizmu ludzkiego. Wszyscy pacjenci muszą spełniać warunki określone w programie zapobiegania ciąży dla pacjentów stosujących lenalidomid, chyba że istnieje wiarygodny dowód na to, że dany pacjent nie jest zdolny do zapłodnienia. Szczegółowe informacje opisano w aktualnej ChPL dla lenalidomidu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy iksazomib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Brak danych z badań na zwierzętach. Ponieważ nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci, należy przerwać karmienie piersią.

W przypadku przyjmowania iksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem należy przerwać karmienie piersią ze względu na stosowanie lenalidomidu.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących płodności w odniesieniu do iksazomibu (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Iksazomib ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych zaobserwowano takie objawy, jak zmęczenie i zawroty głowy. Pacjentom leczonym iksazomibem należy zalecić, aby powstrzymali się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w razie wystąpienia któregokolwiek z tych objawów.

4.8 Działania niepożądane

Ponieważ iksazomib jest stosowany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem, należy zapoznać się z dodatkowymi informacjami o działaniach niepożądanych wymienionymi w ChPL tych produktów.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego NINLARO opiera się na dostępnych danych z badań klinicznych i dotychczasowym doświadczeniu po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej oraz w Tabeli 3 została określona na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych.

Jeśli nie podano inaczej, poniższe informacje stanowią zestawione dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane w ramach globalnego, zasadniczego badania klinicznego fazy III (C16010) (n = 720) i

Chińskiego Badania Kontynuacyjnego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (C16010) (n = 115). W grupie 418 pacjentów leczonych icksazomibem i 417 pacjentów otrzymujących placebo najczęściej ($\geq 20\%$) zgłaszano następujące działania niepożądane: biegunka (odpowiednio 47% i 38%), małopłytkowość (odpowiednio 41% i 24%), neutropenia (odpowiednio 37% i 36%), zaparcia (odpowiednio 31% i 24%), zakażenie górnych dróg oddechowych (odpowiednio 28% i 24%), neuropatia obwodowa (odpowiednio 28% i 22%), nudności (28% i 20%), ból pleców (odpowiednio 25% i 21%), wysypka (odpowiednio 25% i 15%), obrzęki obwodowe (odpowiednio 24% i 19%), wymioty (odpowiednio 23% i 12%) oraz zapalenie oskrzeli (odpowiednio 20% i 15%). Ciężkie działania niepożądane zaobserwowane u co najmniej 2% pacjentów obejmują biegunkę (3%), małopłytkowość (2%) i zapalenie oskrzeli (2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały wymienione poniżej według następującej klasyfikacji częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W ramach poszczególnych grup klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane uszeregowano zgodnie z częstością ich występowania, począwszy od tych najczęściej występujących. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane zgłoszone u pacjentów leczonych icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (wszystkie stopnie nasilenia, stopień 3. i stopień 4.)

Klasyfikacja układów i narządów / Działanie niepożądane	Działania niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia)	Działania niepożądane stopnia 3.	Działania niepożądane stopnia 4.
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Zakażenie górnych dróg oddechowych	Bardzo często	Często	
Zapalenie oskrzeli	Bardzo często	Często	
Półpasec	Często	Często	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość*	Bardzo często	Bardzo często	Często
Neutropenia*	Bardzo często	Bardzo często	Często
Mikroangiopatia zakrzepowa	Rzadko		Rzadko
Zakrzepowa plamica małopłytkowa [†]	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zespół rozpadu guza [†]	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Zaburzenia układu nerwowego			
Neuropatie obwodowe*	Bardzo często	Często	
Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii* [†]	Rzadko	Rzadko	Rzadko
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego [†]	Rzadko	Rzadko	
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	Często	
Zaparcie	Bardzo często	Niezbyt często	

Klasyfikacja układów i narządów / Działanie niepożądane	Działania niepożądane (wszystkie stopnie nasilenia)	Działania niepożądane stopnia 3.	Działania niepożądane stopnia 4.
Nudności	Bardzo często	Często	
Wymioty	Bardzo często	Niezbyt często	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka*	Bardzo często	Często	
Zespół Stevensa-Johnsona [†]	Rzadko	Rzadko	
Ostra gorączkowa dermataza neutrofilowa	Rzadko	Rzadko	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Ból pleców	Bardzo często	Niezbyt często	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Obrzęki obwodowe	Bardzo często	Często	

Uwaga: Uwzględniono nazwy działań niepożądanych zgodne z preferowaną terminologią MedDRA w wersji 23.0.

*Termin łączy w sobie preferowaną terminologię.

[†]Zgłaszana poza badaniami III fazy

Opis wybranych działań niepożądanych

Przerwanie leczenia

Przerwanie leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych nastąpiło dla każdego działania niepożądanego u $\leq 3\%$ pacjentów otrzymujących iksazomib.

Małopłytkowość

W trakcie leczenia liczba płytek krwi nie przekraczała $10\,000/\text{mm}^3$ u 2% pacjentów zarówno otrzymujących iksazomib, jak i u pacjentów otrzymujących placebo. W trakcie leczenia u mniej niż 1% pacjentów w obu schematach leczenia liczba płytek krwi nie przekraczała $5000/\text{mm}^3$. Małopłytkowość była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u 2% pacjentów otrzymujących iksazomib i u 3% pacjentów otrzymujących placebo. Małopłytkowość nie spowodowała zwiększenia częstości występowania zdarzeń krwotocznych ani przetoczeń płytek krwi.

Objawy toksyczności ze strony układu pokarmowego

Biegunka była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u 2% pacjentów otrzymujących iksazomib i u 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Wysypka

Wysypkę zaobserwowano u 25% pacjentów leczonych iksazomibem i u 15% pacjentów otrzymujących placebo. W obu grupach najczęściej zgłaszano wysypkę plamisto-grudkową i plamistą. Wysypkę 3. stopnia obserwowano u 3% pacjentów leczonych iksazomibem i u 2% pacjentów otrzymujących placebo. Wysypka była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u mniej niż 1% pacjentów w obu grupach.

Neuropatia obwodowa

Neuropatię obwodową obserwowano u 28% pacjentów leczonych icksazomibem i u 22% pacjentów otrzymujących placebo. Działania niepożądane 3. stopnia związane z neuropatią obwodową obserwowano u 2% pacjentów leczonych icksazomibem i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym była czuciowa neuropatia obwodowa (występowała u 21% pacjentów stosujących icksazomib i u 15% pacjentów otrzymujących placebo). W obu grupach pacjentów ruchowa neuropatia obwodowa była zgłaszana niezbyt często (< 1%). Neuropatia obwodowa była przyczyną przerwania leczenia co najmniej jednym z trzech produktów leczniczych u 3% pacjentów leczonych icksazomibem i u 1% pacjentów otrzymujących placebo.

Zaburzenia oka

Mimo, że zaburzenia oka zgłaszano z użyciem różnorodnej, preferowanej terminologii, ogółem częstość ich występowania u pacjentów leczonych icksazomibem i u pacjentów otrzymujących placebo wyniosła odpowiednio 34% i 28%. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: nieostre widzenie (występujące u 6% pacjentów przyjmujących icksazomib i 5% pacjentów otrzymujących placebo), suche oko (występujące u 6% pacjentów przyjmujących icksazomib i 1% pacjentów otrzymujących placebo), zapalenie spojówek (występujące u 8% pacjentów przyjmujących icksazomib i 2% pacjentów otrzymujących placebo) i zaćma (występująca u 13% pacjentów przyjmujących icksazomib i u 17% pacjentów otrzymujących placebo). Działania niepożądane stopnia 3. zgłaszano u 6% pacjentów leczonych icksazomibem i u 8% pacjentów otrzymujących placebo.

Inne działania niepożądane

W zestawieniu danych uzyskanych w ramach globalnego, zasadniczego badania klinicznego fazy III (C16060) (n = 720) i Chińskiego Badania Kontynuacyjnego prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo (C16010) (n = 115), następujące działania niepożądane wystąpiły z podobną częstością u pacjentów leczonych icksazomibem i u pacjentów otrzymujących placebo: zmęczenie (odpowiednio 28% i 26%), utrata apetytu (odpowiednio 13% i 11%), hipotensja (odpowiednio 5% i 4%), niewydolność serca[†] (5% w obu grupach), zaburzenia rytmu serca[†] (odpowiednio 17% i 16%) oraz zaburzenia czynności wątroby obejmujące zmiany aktywności enzymów[†] (odpowiednio 11% i 9%).

Częstość występowania ciężkich przypadków hipokaliemii (stopnia 3. lub 4.) była wyższa u pacjentów leczonych icksazomibem (7%) niż u pacjentów otrzymujących placebo (2%).

U pacjentów leczonych icksazomibem w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem niezbyt często zgłaszano przypadki grzybiczego i wirusowego zapalenia płuc zakończonego zgonem.

[†] Grupowanie kilku preferowanych terminów słownika MedDRA w celu opisanego zagadnienia medycznego (ang. *Standardized MedDRA Query, SQM*)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i

Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

U pacjentów przyjmujących lek NINLARO odnotowano przypadki przedawkowania. Objawy przedawkowania zasadniczo odpowiadały znanemu ryzyku związanemu z przyjmowaniem leku NINLARO (patrz punkt 4.8). Przyjęcie dawki 12 mg (jednorazowo) skutkowało wystąpieniem ciężkich działań niepożądanych, takich jak silne nudności, zachłystowe zapalenie płuc, niewydolność wielonarządowa i śmierć.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania iksazomibu. W przypadku przedawkowania leku należy ściśle obserwować pacjenta w zakresie wystąpienia działań niepożądanych (patrz punkt 4.8) i zapewnić mu odpowiednie leczenie podtrzymujące. Iksazomib nie jest usuwany w procesie dializy (patrz punkt 5.2).

Przedawkowanie występowało najczęściej u pacjentów rozpoczynających leczenie lekiem NINLARO. Dlatego z pacjentami rozpoczynającymi leczenie należy omówić, jak ważne jest dokładne stosowanie się do wszystkich instrukcji dotyczących dawkowania. Należy poinstruować pacjentów, aby przyjmowali zalecane dawki zgodnie ze wskazaniami, ponieważ przedawkowanie prowadziło do śmierci.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XG03

Mechanizm działania

Prekursor leku, cytrynian iksazomibu, to substancja ulegająca w warunkach fizjologicznych szybkiej hydrolizie do swojej biologicznie czynnej formy iksazomibu.

Iksazomib jest doustnym, wysoce selektywnym i odwracalnym inhibitorem proteasomów. Iksazomib wiąże się preferencyjnie z chymotrypsynopodobną aktywnością podjednostki beta 5 proteasomu 20S.

Badanie in vitro wykazało, że iksazomib pobudza aktywność szeregu komórek nowotworowych do apoptozy. Badanie in vitro wykazało właściwości cytotoksyczne iksazomibu w stosunku do komórek szpiczakowych u pacjentów, u których doszło do nawrotu po uprzednim zastosowaniu kilku schematów leczenia, w tym po zastosowaniu leczenia bortezomibem, lenalidomidem i deksametazonem. Skojarzone leczenie iksazomibem i lenalidomidem wykazało synergiczne działanie cytotoksyczne w liniach komórkowych szpiczaka mnogiego. Badanie in vivo wykazało działanie przeciwnowotworowe iksazomibu w różnych modelach nowotworowych ksenograftu, w tym w modelach szpiczaka mnogiego. Badanie in vitro wykazało, że iksazomib wpływa na aktywność komórek znajdujących się w mikrośrodkowisku szpiku kostnego, w tym komórek śródbłonna naczyniowego, osteoklastów i osteoblastów.

Elektrofizjologia serca

Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu icksazomibu na wydłużenie odstępu QTc w analizie farmakokinetycznej i farmakodynamicznej danych uzyskanych od 245 pacjentów. Po dawce 4 mg średnia zmiana odstępu QTcF od wartości początkowej wynosiła 0,07 milisekundy (90% CI: -0,22; 0,36) w oparciu o analizę modelową. Nie dostrzeżono związku między stężeniem icksazomibu a odstępem RR, dlatego można stwierdzić, że icksazomib nie ma istotnego klinicznie wpływu na częstość akcji serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania icksazomibu w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem oceniono w międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, badaniu III fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (C16010), u pacjentów z nawrotowym i (lub) opornym na leczenie szpiczakiem mnogim, u których uprzednio zastosowano co najmniej jeden schemat leczenia. U wszystkich 722 uczestników badania (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem, ITT) randomizowanych do grup leczonych w stosunku 1:1 porównywano schemat leczenia skojarzonego icksazomibem, lenalidomidem i deksametazonem (N = 360; schemat icksazomib) ze schematem leczenia skojarzonego placebo, lenalidomidem i deksametazonem (N = 362; schemat placebo) do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności. Do badania włączono pacjentów z opornym na leczenie, w tym pierwotnie opornym na leczenie, szpiczakiem mnogim, u których doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu, lub u których doszło do nawrotu choroby i była ona oporna na jakiegokolwiek wcześniejsze leczenie. Do badania włączono także pacjentów, którzy zmienili schemat leczenia przed progresją choroby, jak również pacjentów z kontrolowanymi schorzeniami układu krążenia. Z badania III fazy wyłączono pacjentów opornych na leczenie lenalidomidem lub inhibitorami proteasomów oraz pacjentów, u których wcześniej zastosowano więcej niż trzy schematy leczenia. Dla celów niniejszego badania „oporność na leczenie” oznacza postęp choroby mimo leczenia lub postęp choroby w okresie 60 dni po przyjęciu ostatniej dawki lenalidomidu lub inhibitora proteasomów. Ze względu na ograniczone dane dotyczące tych pacjentów zaleca się przeprowadzenie dokładnej oceny ryzyka i korzyści przed rozpoczęciem stosowania icksazomibu.

Stosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej zalecano u wszystkich pacjentów w obu grupach zgodnie z ChPL lenalidomidu. Równocześnie stosowane produkty lecznicze, takie jak leki przeciwwymiotne, przeciwwirusowe i przeciwhistaminowe, podawano pacjentom zgodnie z zaleceniami lekarza w ramach leczenia profilaktycznego i (lub) objawowego.

Pacjentom podawano icksazomib w dawce 4 mg lub placebo w 1., 8. i 15. dniu oraz lenalidomid (25 mg) w dniach od 1. do 2., a także deksametazon (40 mg) w 1., 8., 15. i 22. dniu 28-dniowego cyklu leczenia. Pacjentom z zaburzeniami czynności nerek podawano lenalidomid w dawce początkowej określonej w ChPL. Leczenie kontynuowano do stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Podstawowe dane demograficzne i charakterystykę choroby wyważono w sposób umożliwiający porównanie między dwoma schematami leczenia. Mediana wieku wynosiła 66 lat, zaś przedział wiekowy pacjentów wynosił 38-91 lat; 58% pacjentów przekroczyło wiek 65 lat. Mężczyźni stanowili 57% pacjentów. Osiedziesiąt pięć % populacji stanowili pacjenci rasy białej, 9% azjatyckiej i 2% czarnej. Stopień sprawności 93% procent pacjentów oceniono na 0 lub 1 w skali EOCG, zaś u 12% pacjentów stwierdzono III stadium choroby według ISS (N = 90). U 25% pacjentów klirens kreatyniny nie przekraczał poziomu 60 ml/min. U 23% pacjentów występowała choroba łańcuchów lekkich, zaś u 12% pacjentów stwierdzenie choroby było możliwe wyłącznie poprzez badanie stężenia wolnych łańcuchów lekkich. U 19% stwierdzono wysokie ryzyko wystąpienia nieprawidłowości cytogenetycznych (del[17], t[4;14], t[14;16]) N = 137), u 10% stwierdzono obecność del(17) (N = 69), a u 34% stwierdzono amplifikację 1q (1q21) (N = 247). Pacjenci otrzymali jeden z trzech wcześniejszych

schematów leczenia (mediana = 1), w tym wcześniejsze leczenie bortezomibem (69%), karfilzomibem (< 1%), talidomidem (45%), lenalidomidem (12%), melfalanem (81%). U 57% pacjentów wykonano wcześniej przeszczepienie komórek macierzystych. U 77% procent pacjentów doszło do nawrotu choroby po wcześniejszym leczeniu, zaś 11% pacjentów było opornych na wcześniejsze leczenie. U 6% pacjentów stwierdzono pierwotnie oporną na leczenie chorobę definiowaną jako najlepsza odpowiedź na wszystkie wcześniejsze schematy leczenia w okresie stabilnego przebiegu choroby lub postępu choroby.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu był czas przeżycia bez progresji (ang. *progression-free survival, PFS*) zgodnie z uzgodnionymi jednolitymi kryteriami odpowiedzi (2011 *International Myeloma Working Group [IMWG] Consensus Uniform Response Criteria*) ocenionymi przez niezależną komisję w oparciu o wyniki z laboratorium centralnego. Odpowiedź oceniano co 4 tygodnie do stwierdzenia progresji choroby. W ramach podstawowej analizy (mediana czasu obserwacji wyniosła 14,7 miesiące, a mediana liczby cykli wyniosła 13) wyniki dotyczące PFS wykazywały istotne statystycznie różnice między schematami leczenia. Wyniki dotyczące PFS podsumowano w Tabeli 4 i na Rycinie 1. Wydłużeniu PFS u pacjentów leczonych icksazomibem towarzyszyło zwiększenie odsetka odpowiedzi całkowitej (ORR).

Tabela 4: Czas przeżycia bez progresji (PFS) i wyniki dotyczące odpowiedzi u pacjentów ze szpiczakiem mnogim leczonych icksazomibem lub otrzymujących placebo w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem (populacja ITT [ang. *intent- to-treat, ITT*], analiza pierwszorzędowna).

	Iksazomib + lenalidomid i deksametazon (N = 360)	Placebo + lenalidomid i deksametazon (N = 362)
Czas przeżycia bez progresji (PFS)		
Zdarzenia, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (miesiące)	20,6	14,7
Wartość p*	0,012	
Współczynnik ryzyka [†] (95% CI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Całkowity odsetek odpowiedzi[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Kategoria odpowiedzi, n (%)		
Remisja całkowita	42 (11,7)	24 (6,6)
Bardzo dobra remisja częściowa	131 (36,4)	117 (32,3)
Remisja częściowa	109 (30,3)	118 (32,6)
Czas odpowiedzi, miesiące		
Mediana	1,1	1,9
Czas trwania odpowiedzi[§], miesiące		
Mediana	20,5	15,0

*Wartość p obliczono na podstawie stratyfikowanego testu log rank.

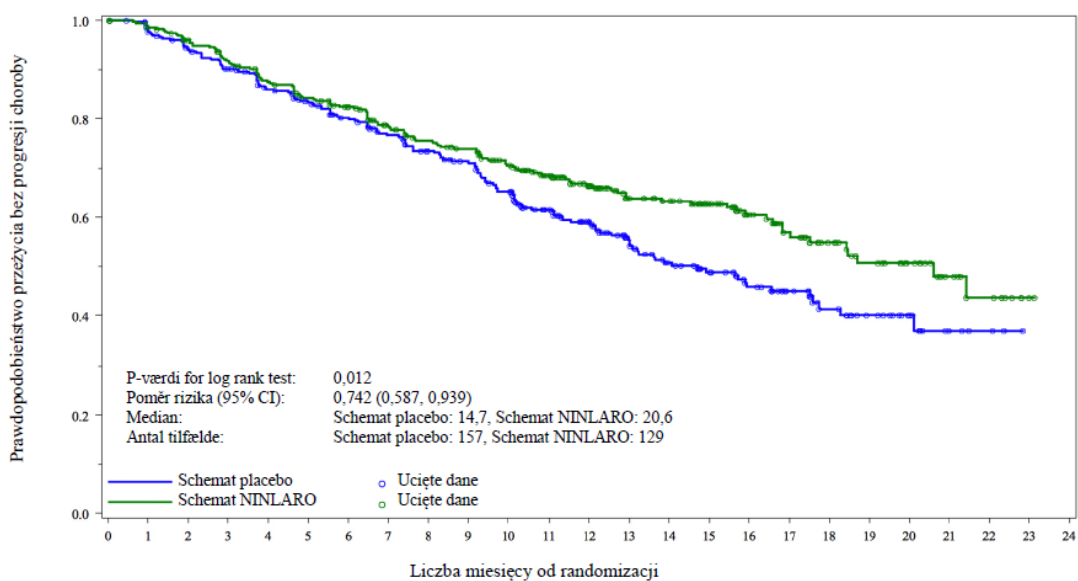
[†]Współczynnik ryzyka obliczono na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnych zagrożeń Coxa.

Współczynnik ryzyka na poziomie poniżej 1 wskazuje na przewagę korzyści w schemacie leczenia icksazomibem.

[‡]Całkowity odsetek odpowiedzi (ORR) = odsetek remisji całkowitej (CR) + bardzo dobra częściowa remisja (VGPR) + odsetek remisji częściowej (PR).

[§]Na podstawie odpowiedzi w populacji z możliwymi do oceny odpowiedziami.

Rycina 1: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia bez progresji (PFS) w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (populacja ITT ang. *intent-to-treat*, ITT, analiza pierwszorzędowa).



Liczba pacjentów z grupy ryzyka:	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Schemat placebo	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Schemat NINLARO	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

Przeprowadzono drugorzędową analizę niededukcyjną PFS przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 23 tygodnie. Na etapie tej analizy szacowana mediana PFS wyniosła 20 miesięcy u pacjentów leczonych icksazomibem i 15,9 miesięcy u pacjentów otrzymujących placebo (HW = 0,82 [95% CI (0,67; 1,0)]) w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT). W przypadku pacjentów z jedną wcześniejszą terapią mediana PFS wyniosła 18,7 miesiąca u pacjentów leczonych icksazomibem i 17,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,99). W przypadku pacjentów z 2 lub 3 wcześniejszymi terapiami PFS wyniosła 22,0 miesiące u pacjentów leczonych icksazomibem i 13,0 miesięcy u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,62).

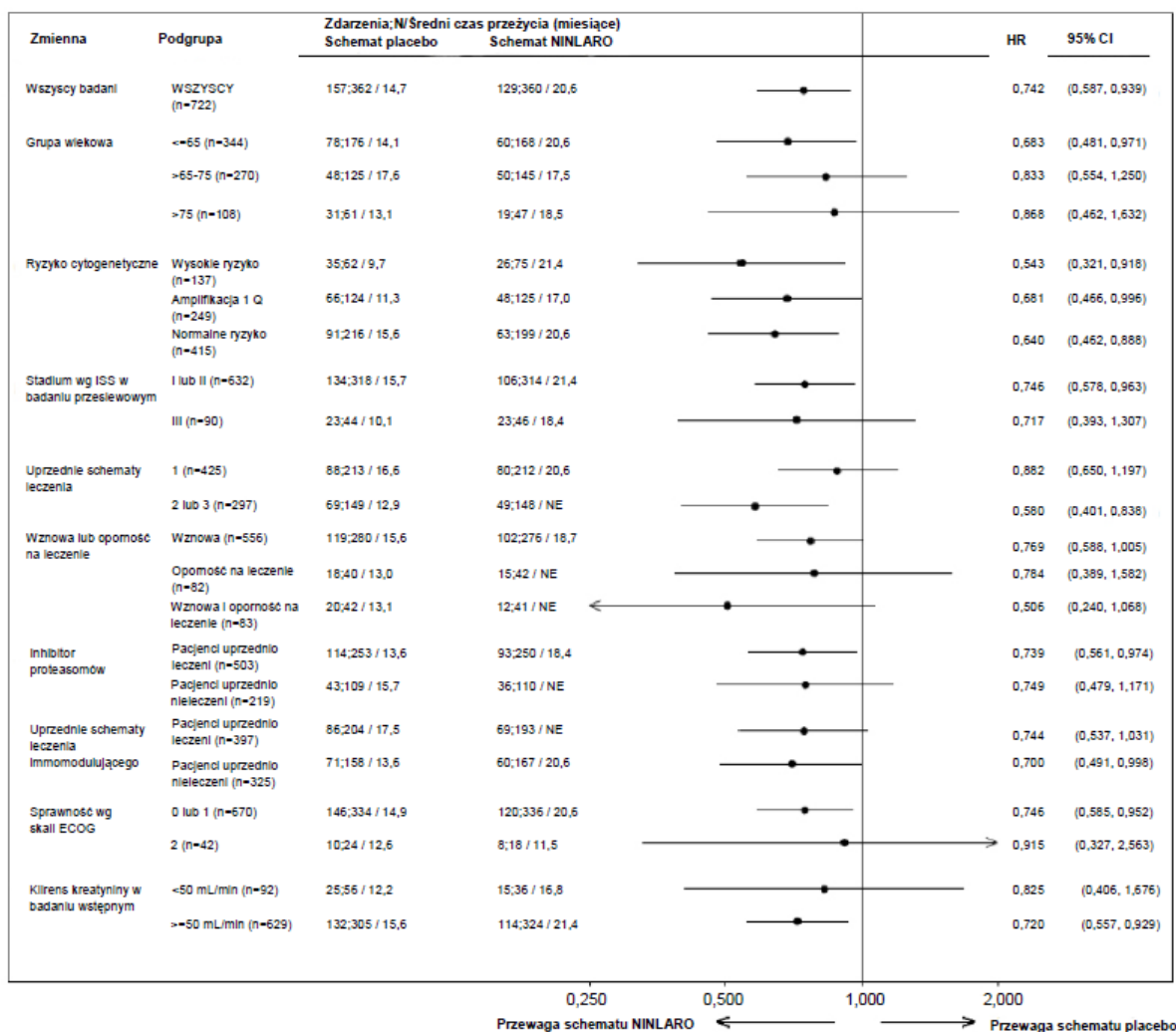
Podczas końcowej analizy OS po średnim okresie obserwacji wynoszącym około 85 miesięcy mediana OS w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem wyniosła 53,6 miesiąca u pacjentów leczonych icksazomibem i 51,6 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,94 [95% CI: 0,78, 1,13; p=0,495]). W przypadku pacjentów z jedną wcześniejszą terapią mediana OS wyniosła 54,3 miesiąca u pacjentów leczonych icksazomibem i 58,3 miesiąca u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 1,02 [95% CI: 0,80, 1,29]). W przypadku pacjentów z 2 lub 3 wcześniejszymi terapiami mediana OS wyniosła 53,0 miesiące u pacjentów leczonych icksazomibem i 43,0 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,11]).

Randomizowane badanie fazy III, prowadzone metodą podwójnej ślepej próby z grupą kontrolną placebo z zastosowaniem podobnej metodyki badania i podobnych kryteriów udziału przeprowadzono w Chinach (n = 115). Wielu pacjentów uczestniczących w badaniu miało III stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji Duriego-Salmona (69%) w rozpoznaniu wstępnym, oporność na leczenie talidomidem (63%) i otrzymało uprzednio co najmniej 2 schematy leczenia (60%). W pierwotnej analizie (w której mediana czasu obserwacji wyniosła 8 miesięcy, a mediana liczby podanych cykli leczenia wyniosła 6) mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wyniosła 6,7 miesiąca u pacjentów leczonych icksazomibem i 4 miesiące u pacjentów otrzymujących placebo (wartość p = 0,035; HW = 0,60). W analizie końcowej czasu przeżycia (OS), w której mediana czasu obserwacji wyniosła 19,8 miesiąca, czas

przeżycia poprawił się u pacjentów leczonych icksazomibem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (wartość $p = 0,0014$; HW = 0,42 [95% CI: 0,242; 0,726]).

Ponieważ szpiczak mnogi jest chorobą heterogenną, korzyści mogą różnić się w poszczególnych podgrupach w badaniu III fazy (C16010) (patrz Rycina 2).

Rycina 2: Wykres typu „forest plot” dla czasu przeżycia bez progresji w poszczególnych podgrupach pacjentów



W badaniu III fazy (C16010) uczestniczyło 10 pacjentów (po 5 w każdym schemacie leczenia) z ciężkimi zaburzeniami nerek w ocenie początkowej. U jednego z 5 pacjentów leczonych icksazomibem uzyskano potwierdzoną remisję częściową, a u 3 uzyskano potwierdzoną stabilizację choroby (niemniej u 2 pacjentów uzyskano niepotwierdzoną remisję częściową, a u 1 niepotwierdzoną bardzo dobrą remisję częściową). W grupie 5 pacjentów otrzymujących placebo u 2 pacjentów uzyskano potwierdzoną bardzo dobrą remisję częściową.

Jakość życia oceniana według globalnej skali zdrowia (EORTC QLQ-C30 i MY-20) utrzymywała się w trakcie leczenia na tym samym poziomie i była podobna w obu grupach pacjentów w badaniu III fazy (C16010).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań iksazomibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży ze szpiczakiem mnogim (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Maksymalne stężenie iksazomibu w osoczu jest osiągane po około godzinie po podaniu doustnym. Średnia bezwzględna biodostępność iksazomibu po podaniu doustnym wynosi 58%. Wartość AUC iksazomibu zwiększa się proporcjonalnie do dawki po przekroczeniu wielkości dawki 0,2-10,6 mg.

Podanie leku w trakcie posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało zmniejszenie wartości AUC dla iksazomibu o 28% w porównaniu z podaniem leku na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Iksazomib wiąże się w 99% z białkami osocza i przenika do czerwonych krwinek, przy czym stosunek wartości AUC we krwi do wartości AUC w osoczu wynosi 10. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi 543 L.

Metabolizm

Po doustnym podaniu dawki znakowanej izotopem, 70% wszystkich substancji związanych z lekami w osoczu dotyczyło iksazomibu. Metabolizm przez różne enzymy CYP i białka inne niż CYP stanowi główny mechanizm klirensu w przypadku iksazomibu. W istotnych klinicznie stężeniach iksazomibu badania in vitro, których przedmiotem były ludzkie izoenzymy cytochromu P450 z ekspresją cDNA, wykazały, że żaden konkretny izoenzym CYP nie dominuje w procesie metabolizowania iksazomibu, a białka inne niż CYP uczestniczą w ogólnym metabolizmie. W stężeniach przekraczających stężenia obserwowane w warunkach klinicznych iksazomib był metabolizowany przez różne izoenzymy CYP z szacunkowymi względnymi udziałami 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) i 2C9 (< 1%).

Eliminacja

Iksazomib wykazuje wielowykładniczą kinetykę procesu eliminacji. Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki w populacji klirens ogólnoustrojowy (CL) wynosił około 1,86 L/godz. przy zmienności międzyosobniczej na poziomie 44%. Końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) iksazomibu wyniósł 9,5 dnia. W trakcie podania doustnego raz w tygodniu zaobserwowano około dwukrotną kumulację wartości AUC w 15. dniu cyklu leczenia.

Wydalenie

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki iksazomibu ^{14}C pięciu pacjentom z zaawansowaną chorobą nowotworową 62% podanej dawki radioaktywnej zostało wydalone z moczem, a 22% z kałem. Iksazomib w niezmiennionej postaci stanowi mniej niż 3,5% podanej dawki stwierdzonej w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że iksazomib wykazuje podobne właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (bilirubina całkowita \leq GGN i wartość AspAT $>$ GGN lub bilirubina całkowita $>$ 11,5 x GGN i dowolna wartość AspAT).

Analizę właściwości farmakokinetycznych iksazomibu przeprowadzono u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby w dawce 4 mg (N = 12), u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 2,3 mg (bilirubina całkowita $>$ 1,5 do 3 x GGN, N = 13) i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w dawce 1,5 mg (bilirubina całkowita $>$ 3 x GGN, N = 18). Niezwiązana wartość AUC znormalizowanej dawki była o 27% wyższa u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej iksazomib wykazuje podobne właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny \geq 30 ml/min).

Analizę właściwości farmakokinetycznych iksazomibu przeprowadzono u pacjentów z prawidłową czynnością nerek w dawce 3 mg (klirens kreatyniny \geq 90 ml/min, N = 18), u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny $<$ 30 ml/min, N = 14) i u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy (N = 6). Niezwiązana wartość AUC była o 38% wyższa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek wymagającą dializy w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Stężenia iksazomibu przed i po dializie mierzone podczas sesji hemodializy były podobne, co wskazuje na to, że iksazomib nie jest usuwany podczas dializy (patrz punkt 4.2).

Wiek, płeć, rasa

Na podstawie wyników analizy farmakokinetyki populacyjnej nie stwierdzono klinicznie istotnego wpływu wieku (23-91 lat), płci, powierzchni ciała (1,2-2,7 m²) lub rasy na klirens iksazomibu. Średnia AUC była o 35% wyższa u pacjentów rasy azjatyckiej; niemniej jednak, wartości AUC iksazomibu w grupie pacjentów rasy białej i azjatyckiej nakładały się na siebie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Mutagenność

Nie stwierdzono właściwości mutagennych iksazomibu w analizie bakteryjnej odwróconej mutacji genowej (test Ames) ani właściwości klastogennych w badaniu mikrojądrowym szpiku kostnego u myszy. Stwierdzono właściwości klastogenne iksazomibu w badaniu in vitro dotyczącym klastogenności w limfocytach ludzkiej krwi obwodowej. W badaniu in vivo z zastosowaniem testu kometowego u myszy, w którym oceniano odsetek DNA ogona komety (uszkodzone DNA) w żołądku i wątrobie, uzyskano wynik negatywny. W związku z powyższym, ciężar dowodów wskazuje, że iksazomib nie stanowi ryzyka genotoksyczności.

Cykl rozrodczy oraz rozwój zarodka i płodu

Iksazomib wywoływał objawy toksyczności zarodkowo-płodowej u ciężarnych szczurów i królików wyłącznie w dawkach toksycznych dla ciężarnych samic i przy nieznacznie wyższym poziomie narażenia niż u pacjentów otrzymujących zalecane dawki. Nie przeprowadzono badań płodności, badań wczesnego rozwoju zarodkowego oraz prenatalnych i postnatalnych badań toksykologicznych iksazomibu, lecz przeprowadzono ocenę tkanek rozrodczych w ramach ogólnych badań toksyczności. Nie stwierdzono wpływu iksazomibu na organy rozrodcze samców lub samic w badaniach trwających maksymalnie 6 miesięcy u szczurów i maksymalnie 9 miesięcy u psów.

Toksykologia lub farmakologia u zwierząt

W wielocyklicznych badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym przeprowadzonych u szczurów i u psów głównymi organami docelowymi były: układ pokarmowy, tkanki limfatyczne i układ nerwowy. W prowadzonym przez 9 miesięcy badaniu (10 cykli) u psów z podaniem doustnym w dawkach przypominających warunki badania klinicznego (cykl 28-dniowy), widoczny w badaniu mikroskopowym wpływ na komórki nerwowe był w zasadzie minimalny i stwierdzono go wyłącznie po podaniu dawki 0,2 mg/kg mc. (4 mg/m² pc.). Większość wyników badań przeprowadzonych na organach docelowych wykazała częściowe lub całkowite ustąpienie objawów po przerwaniu leczenia, za wyjątkiem wyników badań dotyczących neuronów w obrębie zwojów nerwowych korzenia grzbietowego w odcinku lędźwiowym i grzbietowym odcinku kręgosłupa.

Po podaniu doustnym badanie dystrybucji w tkankach u szczurów wykazało najniższe poziomy w mózgu i rdzeniu kręgowym, co świadczy o tym, że zdolność iksazomibu do przenikania przez barierę krew-mózg jest ograniczona. Niemniej jednak, znaczenie tego wyniku dla ludzi nie jest znane.

Dane z farmakologicznych badań nieklinicznych w zakresie bezpieczeństwa stosowania zarówno w badaniach in vitro (w kanałach potasowych hERG), jak również in vivo (mierzone u psów po jednorazowym podaniu doustnym leku za pomocą urządzeń telemetrycznych) nie wykazały wpływu iksazomibu na czynność układu krążenia lub czynność układu oddechowego w zakresie AUC na poziomie 8-krotnie wyższym od wartości klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

NINLARO 2,3 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz drukarski

Szelak

Glikol propylenowy

Wodorotlenek potasu

Żelaza tlenek czarny (E172)

NINLARO 3 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tusz drukarski

Szelak

Glikol propylenowy

Wodorotlenek potasu

Żelaza tlenek czarny (E172)

NINLARO 4 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Talk

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Tusz drukarski

Szelak

Glikol propylenowy

Wodorotlenek potasu

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C. Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Bliстер z PVC-Aluminium/Aluminium zamknięty w opakowaniu składanym zawierającym jedną kapsułkę.

Trzy pojedyncze opakowania składane z blistrami zapakowane są w jedno kartonowe pudełko.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Iksazomib jest lekiem cytotoksycznym. Kapsułki nie należy wyjmować aż do momentu bezpośrednio poprzedzającego przyjęcie dawki. Kapsułek nie należy otwierać ani łamać. Należy unikać bezpośredniego kontaktu z zawartością kapsułki. W przypadku uszkodzenia kapsułki należy zapobiec unoszeniu się pyłu podczas sprzątania. W przypadku kontaktu należy dokładnie umyć skórę mydłem i wodą.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1094/001
EU/1/16/1094/002
EU/1/16/1094/003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 listopada 2016 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 listopada 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02 grudnia 2021 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

