

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
НИНЛАРО**

Регистрационный номер: ЛП-004500

Торговое наименование: Нинларо®

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула дозировкой 2,3 мг содержит:

действующее вещество: иксазомиба цитрата 3,29 мг соответствует иксазомибу 2,3 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 65,66 мг, тальк 0,70 мг, магния стеарат 0,35 мг;

оболочка капсулы: желатин 36,83 мг, титана диоксид 1,14 мг, краситель железа оксид красный 0,03 мг, чернила черные 10A21 следовые количества.

Одна капсула дозировкой 3 мг содержит:

действующее вещество: иксазомиба цитрата 4,3 мг соответствует иксазомибу 3 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 64,65 мг, тальк 0,70 мг, магния стеарат 0,35 мг;

оболочка капсулы: желатин 37,07 мг, титана диоксид 0,89 мг, краситель железа оксид черный 0,05 мг, чернила черные 10A21 следовые количества.

Одна капсула дозировкой 4 мг содержит:

действующее вещество: иксазомиба цитрата 5,7 мг соответствует иксазомибу 4 мг;
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 107,5 мг, тальк 1,20 мг, магния стеарат 0,60 мг;

оболочка капсулы: желатин 46,53 мг, титана диоксид 1,13 мг, краситель железа оксид красный 0,03 мг, краситель железа оксид желтый 0,32 мг, чернила черные 10A21 следовые количества.

1 Чернила черные 10A2 содержат: шеллак, пропиленгликоль, калия гидроксид, краситель оксид железа черный.

Описание

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.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство.

Код АТХ: L01XX50

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иксазомиб является обратимым ингибитором протеасом. Иксазомиб преимущественно связывается и подавляет химотрипсиноподобную активность субъединицы бета-5 20S протеасомы.

Иксазомиб вызывает апоптоз культивируемых *in vitro* клеточных линий множественной миеломы. Иксазомиб проявлял цитотоксичность *in vitro* в отношении клеток миеломы, взятых у пациентов с развившимися рецидивами после многократных циклов терапии, включавших бортезомиб, леналидомид и дексаметазон. Комбинация иксазомиба и леналидомида демонстрировала синергическое цитотоксическое действие на клеточные линии множественной миеломы. В условиях *in vivo* иксазомиб проявлял противоопухолевое действие на модели опухолевого ксенотрансплантата множественной миеломы мышей.

Кардиоэлектрофизиология

Нинларо® не удлинял интервал QTc при воздействиях, соответствующих клиническим, по результатам фармакокинетическо-фармакодинамического анализа данных 245 пациентов.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь медиана 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. Исследование влияния приема пищи, проведенное у пациентов, получавших однократную дозу 4 мг иксазомиба, показало, что пища с высоким содержанием жиров понижала AUC иксазомиба на 28 % и C_{макс} (максимальную концентрацию) на 69 %.

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.

Выведение

По результатам популяционного анализа фармакокинетики системный клиренс составлял около 1,9 л/ч с изменчивостью индивидуальных значений величиной 44 %. Период полувыведения в конечной фазе (T_{1/2}) иксазомиба составлял 9,5 дня. После недельного перорального применения отношение накопления было определено как двукратное.

Метаболизм

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

Выделение

После перорального приема однократной дозы 14C-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

Возраст, пол, этническая принадлежность

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 на основании популяционного анализа фармакокинетики.

Нарушения функции печени

Фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (общий билирубин \leq ВПН [верхний предел нормы] и АСТ $>$ ВПН, или общий билирубин $>$ 1-1,5 x ВПН и любое значение АСТ) на основании популяционного анализа фармакокинетики.

Фармакокинетические данные были описаны у пациентов с нормальной функцией печени при приеме иксазомиба в дозе 4 мг (N=12), с умеренными нарушениями функции печени при дозе 2,3 мг (общий билирубин $>$ 1,5-3 x ВПН, N=13) или тяжелыми нарушениями функции печени при дозе 1,5 мг (общий билирубин $>$ 3 x ВПН, N=18). Нормализованные по дозе средние значения AUC были на 20% выше у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Нарушения функции почек

Фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени тяжести (клиренс креатинина \geq 30 мл/мин) на основании популяционного анализа фармакокинетики.

Фармакокинетические данные были описаны при дозе иксазомиба 3 мг у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина \geq 90 мл/мин, N=18), тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина $<$ 30 мл/мин, N=14) или с заболеваниями почек в терминальной стадии, требующими диализа (N=6). Средние значения AUC были на 39 % выше у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или с заболеваниями почек в терминальной стадии, требующими диализа, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Концентрации иксазомиба перед диализом, во время его проведения и после проведения диализа были сходными, что свидетельствовало о том, что иксазомиб не выводится при проведении диализа.

Показания к применению

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам препарата, беременность, период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет.

Меры предосторожности при применении

Тромбоцитопения, желудочно-кишечная токсичность, периферическая нейропатия, периферические отеки, кожные реакции, гепатотоксичность, эмбриофетотоксичность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Краткое описание риска

Механизм действия Нинларо® и данные, полученные в ходе исследований репродуктивной токсичности у животных, указывают на то, что Нинларо® может оказывать вредное влияние на плод при применении у беременных женщин. Клинические данные относительно потенциального влияния Нинларо® на беременность или на развитие эмбриона или плода отсутствуют. Иксазомиб обуславливал эмбриофетотоксичность у беременных крыс и кроликов в дозах, приводящих к воздействию, слегка превышающему то, которое наблюдается у пациентов, получающих рекомендуемые дозы. Женщина должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода и избегать беременности в период применения Нинларо®.

В общей популяции США оцениваемый риск выраженных врожденных дефектов или невынашивания при клинически установленной беременности составляет 2-4 % и 15-20 %,

соответственно.

Данные

Данные, полученные в исследованиях на животных

При исследовании эмбриофетального развития на беременных кроликах у плода наблюдалось повышение частоты неправильного развития/изменений скелета (сращение хвостовых позвонков, изменение числа поясничных позвонков и полноценные добавочные ребра) при дозах, которые являлись токсичными и для самки ($\geq 0,3$ мг/кг). Уровни воздействия дозой 0,3 мг/кг у кроликов были в 1,9 раза выше, чем средняя доза воздействия у человека при применении рекомендуемых доз 4 мг. В исследовании по определению диапазона доз, влияющих на эмбриофетальное развитие крыс, при дозах, которые являлись токсичными для самки, наблюдалось снижение массы тела плода, тенденция к понижению жизнеспособности плода и увеличению частоты постимплантационной гибели плода при дозах 0,6 мг/кг. Уровни воздействия у крыс при дозах 0,6 мг/кг были в 2,5 раза выше, чем средний уровень воздействия у человека при применении рекомендуемых доз 4 мг.

Лактация

Краткое описание риска

Нет данных о выделении Нинларо® или его метаболитов с грудным молоком и влиянии препарата на детей, находящихся на грудном вскармливании, или на образование грудного молока. Ввиду того, что степень риска развития серьезных нежелательных реакций у ребенка при применении Нинларо® неизвестна, следует рекомендовать женщине прекратить грудное вскармливание в период лечения и в течение 90 дней после приема последней дозы.

Женщины и мужчины, способные к деторождению

Контрацепция

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 Нинларо® применяется совместно с дексаметазоном, следует учитывать риск снижения эффективности противозачаточных средств. Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Способ применения и дозы

Нинларо® в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

Нинларо® предназначен для приема внутрь.

Нинларо® следует принимать один раз в неделю, в один и тот же день недели и приблизительно в одно и то же время, в течение первых трех недель четырехнедельного цикла. Нинларо® следует принимать, по крайней мере, за один час до или, по крайней мере, через два часа после приема пищи. Капсулу проглатывают целиком, запивая водой. Капсулу не следует раздавливать, жевать или открывать.

Режим дозирования

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

Рекомендуемые начальные дозы леналидомида составляют 25 мг, принимаемые внутрь 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.

Табл. 1. Схема применения Нинларо® 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
Нинларо®	✓		✓		✓			
Леналидомид	✓	✓ еже-дневно	✓	✓ еже-дневно	✓	✓ еже-дневно		
Дексаметазон	✓		✓		✓		✓	

✓ - 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 быть, по крайней мере, 1000 /мм³
- Количество тромбоцитов должно быть, по крайней мере, 75000 /мм³
- 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.

Сопутствующая терапия

Следует оценить необходимость профилактического назначения противовирусных препаратов у пациентов, получающих Нинларо®, с целью снизить риск реактивации вируса опоясывающего герпеса (см. раздел «Побочное действие»).

Задержка приема или пропущенные дозы

В случае задержки или пропуска приема очередной капсулы Нинларо® препарат 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 2, рекомендации по коррекции дозы приведены в таблице 3.

Табл. 2. 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 Нинларо® и леналидомида при тромбоцитопении, нейтропении и сыпи, как описано в таблице 3. Следует обратиться к инструкции по медицинскому применению леналидомида, если требуется снижение дозы леналидомида.

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

Гематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
Тромбоцитопения * (количество тромбоцитов)	
Количество тромбоцитов менее чем 30 000 /мм ³	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо® и леналидомид, пока количество тромбоцитов не станет как минимум 30 000 /мм³. • После нормализации продолжают применение леналидомида в следующей более низкой дозе согласно инструкции по его применению и продолжают применение Нинларо® в его последней дозе. • Если количество тромбоцитов снова падает ниже чем 30 000/мм³, не применять Нинларо® и леналидомид, пока количество тромбоцитов не станет как минимум 30 000 /мм³ • После нормализации продолжают применение Нинларо® в следующей более низкой дозе и продолжают применение леналидомида в его последней дозе.*
Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов)	
Абсолютное количество нейтрофилов менее чем 500 /мм ³	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо® и леналидомид, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет как минимум 500 /мм³. Рассмотреть целесообразность применения G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) согласно инструкции по медицинскому применению. • После нормализации продолжают применение леналидомида в следующей более низкой дозе согласно инструкции по его применению и продолжают применение Нинларо® в его последней дозе. • Если абсолютное количество нейтрофилов снова падает ниже чем 500/мм³, не применять Нинларо® и леналидомид, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет по крайней мере 500 /мм³ • После нормализации продолжают применение Нинларо® в следующей более низкой дозе и продолжают применение леналидомида в его последней дозе.*
Негематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
Сыпь	
Степень † 2 или 3	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять леналидомид, пока сыпь не уменьшится до степени 1 или ниже. • После нормализации продолжают применение леналидомида в следующей более низкой дозе согласно инструкции по его применению.

	<ul style="list-style-type: none"> • Если появляется сыпь степени 2 или 3, не применять Нинларо® и леналидомид, пока сыпь не уменьшится до степени 1 или ниже. • После нормализации продолжают применение Нинларо® 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 болью или периферическая нейропатия степени 2	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо®, пока периферическая нейропатия не уменьшится до степени 1 или ниже без боли или до исходного состояния пациента. • После нормализации продолжают применение Нинларо® в его последней дозе.
Периферическая нейропатия степени 2 с болью или периферическая нейропатия степени 3	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо®. Явления токсичности, на усмотрение врача, в целом, должны уменьшиться до исходного состояния пациента или степени 1 или ниже перед возобновлением приема Нинларо®. • После нормализации продолжают применение Нинларо® в следующей более низкой дозе
Периферическая нейропатия степени 4	Отменить схему лечения
Другие виды негематологической токсичности	
Другие виды негематологической токсичности 3 или 4	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо®. Явления токсичности, на усмотрение врача, в целом, должны уменьшиться до исходного состояния пациента или степени 1 или ниже перед возобновлением приема Нинларо®. • Если явление связано с Нинларо®, после нормализации продолжают применение Нинларо® в следующей более низкой дозе

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

† Градация основана на Общих терминологических критериях нежелательных явлений Национального института онкологии США (CTCAE, версия 4.03)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (65 лет и старше)

Результаты популяционного фармакокинетического (ФК) анализа у пациентов старше 65 лет показали отсутствие необходимости в коррекции дозы иксазомиба.

В исследованиях иксазомиба не выявлено клинически значимых различий безопасности и эффективности препарата у пациентов моложе 65 лет и пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Нарушение функции печени

Начальную дозу Нинларо® снижают до 3 мг у пациентов с умеренными (общий билирубин выше чем 1,5-3 x ВПН [верхний предел нормы]) или тяжелыми (общий билирубин выше чем 3 x ВПН) нарушениями функции печени.

Нарушение функции почек

Начальную дозу Нинларо® снижают до 3 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина ниже чем 30 мл/мин) или с заболеваниями почек в терминальной стадии, требующих диализа. Нинларо® не может быть выведен путем проведения диализа.

Относительно рекомендаций по дозированию леналидомида у пациентов с нарушениями функции почек следует обратиться к инструкции по его медицинскому применению.

Дети и подростки

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

Побочные действия

Следующие нежелательные реакции подробно описаны в разделе «Особые указания»:

- Тромбоцитопения
- Желудочно-кишечная токсичность
- Периферическая нейропатия
- Периферические отеки
- Кожные реакции
- Гепатотоксичность

Опыт применения в клинических исследованиях

Поскольку Нинларо® применяется в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, следует ознакомиться с информацией о нежелательных реакциях этих препаратов в инструкции по медицинскому применению.

Популяция оценки безопасности в базисном исследовании 3 фазы включала 720 пациентов с рецидивирующей и/или устойчивой к лечению множественной миеломой, получавших Нинларо® в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема с Нинларо®; N=360) или плацебо в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема с плацебо; N=360) и 115 пациентов из двойного слепого плацебо-контролируемого исследования.

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$), которые были зарегистрированы у 417 пациентов, получавших Нинларо® и 418 пациентов, получавших плацебо, являлись диарея (39 % по сравнению с 32 %), тромбоцитопения (33 % по сравнению с 21 %), нейтропения (33 % по сравнению с 30 %), запор (30 % по сравнению с 22 %), периферическая нейропатия (25 % по сравнению с 20 %), тошнота (23 % по сравнению с 18 %), периферические отеки (23 % по сравнению с 17 %), рвота (20 % по сравнению с 10 %) и инфекции верхних дыхательных путей (21 % по сравнению с 16 %). Серьезные нежелательные реакции, зарегистрированные у $\geq 2\%$ пациентов, включали тромбоцитопению (2 %) и диарею (2 %).

Нежелательные реакции на препарат упорядочены по системно-органному классу и согласуются с терминами предпочтительного употребления (в соответствии с Медицинским словарем для нормативно-правовой деятельности – MedDRA) (см. табл. 4). Для описания частоты нежелательных реакций (НР) используется классификация, основанная на рекомендациях Совета международных научно-медицинских организаций - CIOMS: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (не может быть рассчитана на основе доступных данных).

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

Класс системы органов/нежелательные реакции	Нежелательные реакции (все степени тяжести)	Нежелательные реакции 3 степени тяжести	Нежелательные реакции 4 степени тяжести
Инфекционные и паразитные заболевания			

Инфекция верхних дыхательных путей	Очень часто	Нечасто	
Опоясывающий герпес	Часто	Часто	
Нарушение со стороны системы крови и лимфатической системы			
Тромбоцитопения*	Очень часто	Очень часто	Часто
Нейтропения	Очень часто	Очень часто	Часто
Нарушения со стороны нервной системы			
Периферические нейропатии*	Очень часто	Часто	
Нарушения 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	
Нарушения со стороны кишечно-мышечной и соединительной ткани			
Боль в спине	Очень часто	Нечасто	
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Периферические отеки	Очень часто	Часто	

* Представляет группу предпочтительных терминов.

Описание отдельных нежелательных реакций

Прекращение лечения

Развитие каждой из перечисленных нежелательных реакций потребовало отмены одного или более из трех лекарственных препаратов у $\leq 1\%$ пациентов в группе Нинларо®.

Тромбоцитопения

У 3 % пациентов, принимавших Нинларо® и 1 % пациентов, получавших плацебо, во время лечения количество тромбоцитов составило $\leq 10000/\text{мм}^3$. У менее 1 % пациентов в обеих группах количество тромбоцитов во время лечения снизилось до $\leq 5000/\text{мм}^3$.

Развитие тромбоцитопении привело к отмене одного или более из трех препаратов у $< 1\%$ пациентов в группе Нинларо® и у 1 % пациентов в группе плацебо.

Тромбоцитопения не сопровождалась увеличением частоты геморрагических проявлений или количества переливаний тромбоцитарной массы.

Токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

Диарея приводила к отмене одного или более из трех препаратов у 1 % пациентов в группе Нинларо® и $< 1\%$ пациентов в группе плацебо.

Сыпь

Сыпь наблюдались у 18 % пациентов в группе Нинларо® по сравнению с 10 % пациентов в группе плацебо. Чаще всего в обеих группах выявлялись пятнисто-папулезные и макулезные высыпания. Сыпь 3 степени зарегистрирована у 2 % пациентов в группе Нинларо® по сравнению с 1 % в группе плацебо. Появление высыпаний привело к отмене одного или более из трех лекарственных препаратов у $< 1\%$ пациентов в обеих группах.

Периферическая нейропатия

Периферическая нейропатия возникла у 25 % пациентов в группе Нинларо® по сравнению с 20 % пациентов в группе плацебо. Периферическая нейропатия 3 степени зарегистрирована у 2 % пациентов в обеих группах. Наиболее часто развивалась периферическая сенсорная нейропатия (16 % и 12 % в группе Нинларо® и плацебо, соответственно). Периферическая моторная нейропатия встречалась нечасто в обеих

группах (< 1 %). Развитие периферической нейропатии привело к отмене одного или более из трех лекарственных препаратов у 1 % пациентов в группе Нинларо® по сравнению с < 1 % пациентов в группе плацебо.

Расстройства зрения

Расстройства зрения описывали многими различными терминами предпочтительного употребления, суммарно их частота составляла 24 % у пациентов, получавших схему с Нинларо®, и 15 % у пациентов, получавших схему с плацебо. Наиболее частыми нежелательными реакциями были нечеткость зрения (5 % при схеме с Нинларо® и 4 % при схеме с плацебо), сухость глаз (4 % при схеме с Нинларо® и 1 % при схеме с плацебо),

конъюнктивит (5 % при схеме с Нинларо® и 1 % при схеме с плацебо) и катаракта (4 % при схеме с Нинларо® и 5 % при схеме с плацебо). Нежелательные реакции степени 3 наблюдались у 2 % пациентов в обеих группах.

Другие нежелательные реакции

По доступным данным, полученным за рамками исследования 3 фазы, в редких случаях сообщалось о следующих серьезных нежелательных реакциях: острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), синдром Стивенса-Джонсона, поперечный миелит, синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром лизиса опухоли и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура.

В базисном исследовании 3 фазы (N=720) и двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании (N=115) перечисленные ниже нежелательные реакции встречались с одинаковой частотой в группе Нинларо® и группе плацебо: усталость (26 % против 24 %), снижение аппетита (12 % против 9 %), артериальная гипотензия (4 % в каждой группе), сердечная недостаточность (3 % в каждой группе), аритмия (12 % против 11 %), а также нарушение функции печени, в том числе изменение уровня печеночных ферментов (8 % против 6 %).

Частота возникновения тяжелых (3-4 степени) форм гипокалиемии была выше в группе Нинларо® (5 %), чем в группе плацебо (< 1 %).

Развитие грибковой и вирусной пневмонии с летальным исходом регистрировалось у пациентов, получавших комбинацию Нинларо®, леналидомид и дексаметазон, редко. Пациент должен быть проинформирован о необходимости сообщить врачу обо всех случаях нежелательных реакций, в том числе не перечисленных в данной инструкции по медицинскому применению.

Передозировка

Специфического антидота для применения при передозировке Нинларо® не существует. В случае передозировки необходим мониторинг за состоянием пациента, наличием нежелательных реакций (см. раздел «Побочное действие»), а также проведение симптоматической терапии.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами □

Фармакокинетические взаимодействия

Мощные индукторы CYP3A

Следует избегать одновременного применения Нинларо® с мощными индукторами CYP3A (таких, как рифампин, фенитоин, карбамазепин и зверобой). Совместное применение Нинларо® с рифампином понижает C_{макс} иксазомиба на 54 % и AUC на 74 %.

Мощные ингибиторы CYP3A

Совместное применение Нинларо® с кларитромицином, мощным ингибитором CYP3A, не привело к клинически значимому изменению наличия иксазомиба в системном кровотоке.

Мощные ингибиторы CYP1A2

По данным популяционного анализа фармакокинетики одновременное применение иксазомиба с мощными ингибиторами СYP1A2 не привело к клинически значимому изменению системного воздействия иксазомиба.

Влияние Нинларо® на другие лекарственные средства

Нинларо® не является ни обратимым, ни зависящим от длительности применения ингибитором изоформ СYP – 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4/5. Иксазомиб не индуцировал активности СYP1A2, СYP2B6 и СYP3A4/5 или уровней соответствующих иммунореактивных белков. При применении Нинларо® не ожидается развития лекарственных взаимодействий путем подавления или индукции СYP.

Взаимодействия, связанные с переносчиками

Иксазомиб является низкоаффинным субстратом гликопротеина-Р. 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-Р, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT (переносчика органических катионов) 2 типа, OAT (переносчика органических анионов) 1 и 3 типа, MATE (белков экструзии лекарственных препаратов и токсинов) 1 или 2-К. При применении Нинларо® не ожидается развития лекарственных взаимодействий, связанных с переносчиками.

Пероральные контрацептивы

При одновременном применении Нинларо® с дексаметазоном, который является слабым или умеренным индуктором СYP3A4, а также других ферментов и белков переносчиков, необходимо учитывать риск снижения эффективности пероральных контрацептивов. Женщинам, принимающим гормональные контрацептивы, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Особые указания

Тромбоцитопения

Имеются сообщения о тромбоцитопении при применении Нинларо® с максимальным снижением числа тромбоцитов, наблюдаемым между 14-21 днями каждого 28-дневного цикла, и восстановлением до исходного уровня к началу следующего цикла терапии. В ходе лечения у 3 % пациентов при схеме применения с Нинларо® и 1 % пациентов при схеме применения с плацебо отмечалось количество тромбоцитов $\leq 10\ 000/\text{мм}^3$. У менее чем 1 % пациентов на фоне использования обеих схем отмечалось количество тромбоцитов $\leq 5000/\text{мм}^3$. Отмена лечения из-за тромбоцитопении встречалась со сходной частотой при обеих схемах лечения ($< 1\%$ пациентов при применении Нинларо® и 2 % пациентов при применении плацебо отменяли одно или более из трех применяемых лекарственных средств). Частота переливания тромбоцитарной массы составляла 6 % при схеме применения с Нинларо® и 5 % пациентов при схеме применения с плацебо.

Количество тромбоцитов контролируют как минимум ежемесячно в ходе лечения препаратом Нинларо®. Рекомендуется рассмотреть более частый контроль в течение первых трех циклов терапии. Тромбоцитопения коррегируется с помощью изменений дозы (см. раздел «Способ применения и дозы») и переливания тромбоцитарной массы согласно стандартным медицинским рекомендациям.

Желудочно-кишечная токсичность

На фоне применения Нинларо® отмечались диарея, запор, тошнота и рвота, эпизодически требовавшие применения противодиарейных, противорвотных средств и поддерживающего лечения. Диарея описана у 42 % пациентов при схеме применения с Нинларо® и у 36 % пациентов при схеме применения с плацебо, запор у 34 % и 25 % пациентов соответственно, тошнота у 26 % и 21 % пациентов соответственно, и рвота у 22 % и 11 % пациентов соответственно. Диарея приводила к отмене одного или более из трех применяемых лекарственных средств у 1 % пациентов при применении Нинларо®

и < 1 % пациентов при применении плацебо. При симптомах степени 3 или 4 модифицируют дозу (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Периферическая нейропатия

Большинство случаев нежелательных реакций в виде периферической нейропатии имели степень 1 (18 % при схеме применения с Нинларо® и 14 % при схеме применения с плацебо) и степень 2 (8 % при схеме применения с Нинларо® и 5 % при схеме применения с плацебо). Нежелательные реакции в виде периферической нейропатии степени 3 наблюдались у 2 % пациентов при обеих схемах; нежелательных реакций степени 4 или серьезных нежелательных реакций не отмечено.

Наиболее часто наблюдающейся реакцией оказалась периферическая сенсорная нейропатия (19 % и 14 % при схеме с Нинларо® и плацебо соответственно).

Периферическая моторная нейропатия наблюдалась при обеих схемах нечасто (< 1 %).

Периферическая нейропатия приводила к отмене одного или более из трех применяемых лекарственных средств у 1 % пациентов при обеих схемах. Пациентов следует регулярно обследовать на наличие симптомов нейропатии. Пациентам с вновь выявленной периферической нейропатией или ухудшением имеющейся может потребоваться изменение дозы (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Периферические отеки

Периферические отеки были описаны у 25 % и 18 % пациентов при схеме применения с Нинларо® и плацебо соответственно. Большинство случаев нежелательных реакций в виде периферических отеков имели степень 1 (16 % при схеме применения с Нинларо® и 13 % при схеме применения с плацебо) и степень 2 (7 % при схеме применения с Нинларо® и 4 % при схеме применения с плацебо).

Периферические отеки степени 3 наблюдались у 2 % и 1 % пациентов при схеме применения с Нинларо® и плацебо соответственно. Периферических отеков степени 4 не отмечено. Случаев отмены лечения из-за периферических отеков не было. Следует оценить основную причину и проводить поддерживающее лечение согласно необходимости. При симптомах степени 3 или 4 корректируют дозу дексаметазона согласно инструкции по его медицинскому применению или дозу Нинларо® (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Кожные реакции

Сыпь описана у 19 % пациентов при схеме применения с Нинларо® и у 11 % пациентов при схеме применения с плацебо. Большинство случаев нежелательных реакций в виде сыпи имели степень 1 (10 % при схеме применения с Нинларо® и 7 % при схеме применения с плацебо) или степень 2 (6 % при схеме применения с Нинларо® и 3 % при схеме применения с плацебо). Сыпь степени 3 отмечена у 3 % пациентов при схеме применения с Нинларо® и у 1 % пациентов при схеме применения с плацебо.

Нежелательных реакций в виде сыпи степени 4 или серьезных нежелательных реакций в виде сыпи не отмечено. Наиболее частым видом сыпи при обеих схемах являлись макулопапулезная и макулезная сыпь. Сыпь приводила к отмене одного или более из трех применяемых лекарственных средств у < 1 % пациентов при обеих схемах. Сыпь контролируют с помощью поддерживающего лечения или изменений дозы в случае степени 2 или выше (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Гепатотоксичность

Лекарственное поражение печени, гепатоцеллюлярные повреждения, стеатоз печени, холестатический гепатит и гепатотоксичность были описаны у < 1 % пациентов в каждой из перечисленных реакций, получавших Нинларо®. Были отмечены нарушения функции печени (6 % при схеме применения с Нинларо® и 5 % пациентов при схеме применения с плацебо). Следует регулярно контролировать уровень печеночных ферментов и корректировать дозу при симптомах степени 3 или 4 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Эмбриофетотоксичность

На основании знаний о механизме действия и результатов исследований на животных Нинларо® может оказывать вредное влияние на плод при применении у беременных женщин. Адекватные и строго контролируемые исследования применения Нинларо® у беременных женщин отсутствуют. Иксасомиб обуславливал эмбриофетотоксичность у беременных крыс и кроликов в дозах, приводящих к воздействию, слегка превышающему то, которое наблюдается у пациентов, получающих рекомендуемые дозы.

Женщинам, способным к деторождению, следует рекомендовать избегать беременности в период применения Нинларо®. Если Нинларо® применяется в период беременности или женщина забеременела во время применения Нинларо®, ее следует проинформировать о потенциальной опасности для плода. Следует рекомендовать способным к деторождению женщинам применение надежных средств контрацепции в период применения Нинларо® и в течение 90 дней после приема последней дозы. Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также дополнительно применять барьерный метод контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

Нинларо® является цитотоксическим препаратом. Следует соблюдать правила обращения и утилизации цитотоксических препаратов. Не следует открывать или разрушать капсулы. Следует избегать непосредственного контакта с содержимым капсулы. В случае разрушения капсулы избегать непосредственного контакта содержимого капсулы с кожей или глазами. Если произошел контакт с кожей, тщательно промыть водой с мылом. Если произошел контакт с глазами, тщательно промыть водой. Любое неиспользованное количество лекарственного препарата или отходов следует уничтожить в соответствии с местными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Препарат Нинларо® оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. В клинических исследованиях наблюдались усталость и головокружение. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от вождения автомобиля и управления механизмами при наличии данных симптомов.

Форма выпуска

Капсулы 2,3 мг, 3 мг и 4 мг.

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

и/или

По 1 капсуле в блистере ПВХ Алюминий/ Алюминий, вложенном в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. На защитной наклейке голографическим способом указывают логотип «Takeda».

Условия хранения

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

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Такеда Фарма А/С, Дания
Takeda Pharma A/S, Denmark
Dybendal Alle 10,
DK-2630 Taastrup

Производитель

Хаупт Фарма Амарег ГмбХ, Германия
Haupt Pharma Amareg GmbH, Germany
Donaustauer Strasse 378,
93055 Regensburg

Упаковщик/Выпускающий контроль качества

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
Россия, 150030, г. Ярославль,
ул. Технопарковая, д. 9
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 502-16-25

в случае производства капсул 3 мг и 4 мг на ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия указывают:

Производитель

ООО «Такеда Фармасьютикалс»
Россия, 150030, г. Ярославль,
ул. Технопарковая, д. 9
Тел.: (495) 933-55-11
Факс: (495) 502-16-25

Претензии потребителей отправлять по адресу

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Россия,
119048, г. Москва, ул. Усачева, д.2, стр. 1
Телефон: (495) 933-55-11
Факс: (495) 502-16-25
Электронная почта: russia@takeda.com