



NINLARO[®]

Takeda Pharma Ltda.

Cápsulas duras contendo 4mg, 3 mg ou 2,3 mg de ixazomibe

NINLARO®

citrato de ixazomibe

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras contendo 4 mg, 3 mg ou 2,3 mg de ixazomibe. Embalagens com 3 cápsulas duras.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

NINLARO 4 mg

Cada cápsula contém 5,7 mg de citrato de ixazomibe, equivalente a 4 mg de ixazomibe.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.

Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho. Tinta de impressão: shellac, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto.

NINLARO 3 mg

Cada cápsula contém 4,3 mg de citrato de ixazomibe equivalente a 3 mg de ixazomibe.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.

Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro preto. Tinta de impressão: shellac, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto.

NINLARO 2,3 mg

Cada cápsula contém 3,3 mg de citrato de ixazomibe equivalente a 2,3 mg de ixazomibe.

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.

Componentes da cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho. Tinta de impressão: shellac, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto.

1. INDICAÇÕES

NINLARO é indicado, em combinação com lenalidomida e dexametasona, para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento anterior.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de e pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento anterior

TOURMALINE-MM1 (Estudo C16010)

A eficácia e a segurança do ixazomibe em combinação com a lenalidomida e a dexametasona foram avaliadas em um estudo de superioridade, internacional, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, de fase 3 (TOURMALINE-MM1 - Estudo C16010), em pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário, que haviam recebido pelo menos um tratamento anterior. Um total de 722 pacientes foram randomizados na proporção de 1:1 para receber a combinação de ixazomibe, lenalidomida e dexametasona (N=360; esquema do ixazomibe) ou placebo, lenalidomida e dexametasona (N=362; esquema do placebo) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada de acordo com o número de linhas de tratamento anteriores (1 versus 2 ou 3), Sistema Internacional de Estadiamento (ISS) do mieloma (estadio I ou II versus III) e tratamento anterior com inibidor de proteassoma (exposto ou virgem).

Os pacientes admitidos no estudo tinham mieloma múltiplo que era mensurável pela presença de paraproteína no soro, urina ou pela medição da cadeia leve livre e cuja doença era refratária, incluindo refratariedade primária (isto é, nunca respondeu ao tratamento anterior), recidiva após tratamento anterior ou recidiva e refratariedade a qualquer tratamento anterior. Os pacientes que mudaram de tratamento antes da progressão da doença também foram elegíveis para o recrutamento, assim como aqueles com condições cardiovasculares controladas. Pacientes refratários a inibidores de proteassoma ou a lenalidomida foram excluídos do estudo. Tromboprofilaxia era recomendada para todos os pacientes em ambos os grupos de tratamento de acordo com a bula da lenalidomida. Medicamentos concomitantes, tais como antieméticos, antivirais e anti-histamínicos foram administrados aos pacientes a critério médico, como profilaxia e/ou para controle dos sintomas.

Os pacientes receberam 4 mg de ixazomibe ou placebo nos Dias 1, 8 e 15 mais lenalidomida (25 mg) nos Dias 1 a 21 e dexametasona (40 mg) nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias.

Os pacientes com comprometimento renal receberam uma dose inicial de lenalidomida de acordo com a bula do medicamento. O tratamento continuou até a progressão da doença ou toxicidades inaceitáveis.

A Tabela 1 resume as características dos pacientes e da doença no momento inicial do estudo. As características demográficas e da doença no momento inicial eram equilibradas e comparáveis entre os esquemas do estudo.

Tabela 1: Características do Paciente e da Doença no Momento Inicial (TOURMALINE-MM1)

	ixazomibe + lenalidomida e dexametasona (N=360)	Placebo + lenalidomida e dexametasona (N=362)
Características do paciente		
Idade mediana em anos (intervalo)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
Gênero (%) Masculino / Feminino	58/42	56/44
Faixa etária (% [≤65 / >65 - ≤75 / >75 anos])	47/40/13	49/35/17
Raça, n (%) Branca Negra Asiática Outra ou não especificada	310 (86) 7 (2) 30 (8) 13 (4)	301 (83) 6 (2) 34 (9) 21 (6)
<i>Performance status</i> do ECOG, n (%) 0 ou 1 2 Ausente	336 (93) 18 (5) 6 (2)	334 (92) 24 (7) 4 (1)
Depuração de creatinina, n (%) <30 mL/min 30-59 mL/min ≥60 mL/min	5 (1) 74 (21) 281 (78)	5 (1) 95 (26) 261 (72)
Características da doença		
Tipo de mieloma (%) IgG / IgA/ cadeia leve livre	55/21/20	55/13/25
Estádio ISS do mieloma, n (%) Estádio I ou II Estádio III	315 (87) 45 (13)	320 (88) 42 (12)
Linha de tratamento anteriores, n (%) Mediana (intervalo) 1 2 ou 3	1 (1, 3) 224 (62) 136 (38)	1 (1, 3) 217 (60) 145 (40)
Estado no momento inicial, n (%) Recidivada Refratária* Recidivada e refratária	276 (77) 42 (12) 41 (11)	280 (77) 40 (11) 42 (12)
Tipo de tratamento anterior, n (%) Qualquer inibidor de proteassoma ^a Contendo bortezomibe Contendo carfilzomibe Qualquer agente imunomodulador (IMiD) ^a Contendo talidomida Contendo lenalidomida Contendo melfalano Transplante de célula-tronco	249 (69) 248 (69) 1 (<1) 193 (54) 157 (44) 44 (12) 293 (81) 212 (59)	253 (70) 250 (69) 4 (1) 204 (56) 170 (47) 44 (12) 291 (80) 199 (55)
Citogenética Alto risco (deleção)	75 (21)	62 (17)

del[17], t[4:14] e/out[14:16]) del(17) Não de alto risco	36 (10) 285 (79)	33 (9) 300 (83)
Doença óssea lítica presente ao entrar no estudo	254 (71)	249 (69)

*Refratária primária, definida como melhor resposta de doença estável ou progressão da doença em todas as linhas anteriores de tratamento, foi documentada em 7% e 6% dos pacientes no esquema do ixazomibe e no esquema do placebo, respectivamente.

^a O indivíduo é contado uma vez para cada tipo de tratamento.

O desfecho primário era a sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com os Critérios de Resposta do Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma (IMWG) de 2011, avaliado por um comitê de revisão independente (CRI), com base nos resultados do laboratório central. A resposta foi avaliada a cada quatro semanas até a progressão da doença. Na primeira análise interina, aproximadamente 40% dos pacientes tiveram um evento de SLP (286 pacientes de 722 pacientes, os detalhes para cada grupo de tratamento estão na Tabela 2 e na Figura 1). Esta primeira análise pré-especificada tornou-se a análise final para propósitos de testes estatísticos (mediana de seguimento de 14,7 meses e mediana do número de ciclos igual a 13), o esquema do ixazomibe demonstrou resultados significativamente superiores, com uma melhora na mediana da SLP de aproximadamente 6 meses. Nesta análise, os pacientes que estavam recebendo o esquema do ixazomibe viveram significativamente mais tempo sem piora de sua doença em comparação aos pacientes no esquema do placebo. A melhora na SLP no esquema do ixazomibe foi sustentada por melhora nas taxas de resposta global. A SLP e as taxas de respostas estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2: Sobrevida livre de progressão e resultados de respostas em pacientes com mieloma múltiplo tratados com ixazomibe ou placebo em combinação com lenalidomida e dexametasona em população com intenção de tratar (TOURMALINE-MMI Estudo C16010 – análise primária)

	ixazomibe + lenalidomida e dexametasona (N=360)	Placebo + lenalidomida e dexametasona (N=362)
Sobrevida livre de progressão		
Eventos, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meses)	20,6	14,7
Valor de p*	0,012	
Razão de risco ^a (IC 95%)	0,74 (0,587; 0,939)	
Taxa de Resposta Global (TRG)*, n (%) (Revisão Independente)	282 (78,3)	259 (71,5)
Resposta Completa (RC) + Resposta Parcial Muito Boa (RPMB), n(%)	173 (48,1)	141 (39)
Categoria de Resposta, n(%)		
RC	42 (11,7)	24 (6,6)
RPMB	131 (36,4)	117 (32,3)
Resposta Parcial (RP)	109 (30,3)	118 (32,6)
Tempo para Resposta, meses		
Mediana	1,1	1,9
Duração da Resposta^a, meses		
Mediana	20,5	15,0

*O valor de p é baseado no teste de *log-rank* estratificado.

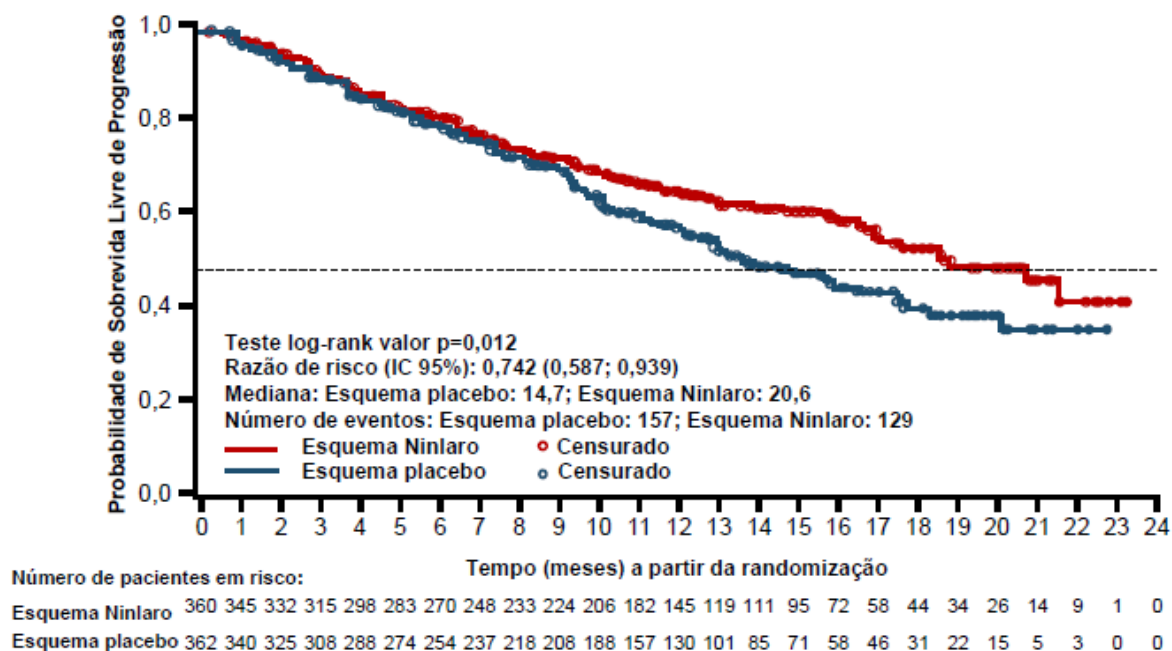
^a A razão de risco é baseada em um modelo de regressão de risco proporcional de Cox estratificado. Uma razão de risco menor que 1 indica uma vantagem para o esquema do ixazomibe.

*TRG=RC+RP incluindo RCs e RPMB

^a Baseada naqueles que responderam dentro da população avaliável para resposta.

O esquema com ixazomibe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na mediana da sobrevida livre de progressão em comparação ao esquema do placebo, como observado abaixo na Figura 1.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier da Sobrevida Livre de Progressão na População com Intenção de Tratar (TOURMALINE MM1 – Estudo C16010 – análise primária)



Uma segunda, não inferencial, análise de SLP foi conduzida com uma mediana de seguimento de 23 meses. Os resultados (SLP mediana estimada foi de 20 meses no esquema com ixazomibe e 15,9 meses no esquema com placebo) foram consistentes com a conclusão de efeito positivo do tratamento, como demonstrado na análise primária de SLP.

Na análise final para SG em uma duração mediana de seguimento de aproximadamente 85 meses, SG mediana na população ITT foi de 53,6 meses para pacientes no esquema de ixazomibe e 51,6 meses para pacientes no esquema de placebo (RR = 0,94 [IC 95%: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Cento e trinta e sete pacientes com anomalias citogenéticas de alto risco, del(17), t(4:14), t(14:16) foram inscritos no estudo de Fase 3. Sessenta e nove destes pacientes tinham del(17). O efeito do tratamento foi positivo em pacientes com anormalidades citogenéticas de alto risco. No momento da análise primária para SLP, a SLP mediana em pacientes com del(17) foi de 21,4 meses no regime de ixazomibe em comparação a 9,7 meses no regime de placebo. A SLP mediana na população geral de alto risco (del(17), t(04:14) e/ou t(14:16)) também foi de 21,4 meses no regime de ixazomibe em comparação a 9,7 meses no regime de placebo.

No momento da análise final pré-planejada de SG, a taxa de morte em pacientes com del(17) foi semelhante entre o regime de ixazomibe (78%) e o regime de placebo (76%) (RR = 0,916 [IC de 95% (0,516, 1,626)], valor de p = 0,764).

Além disso, a taxa de morte em pacientes com anormalidades citogenéticas de alto risco foi semelhante entre o regime de ixazomibe (76%) e regime de placebo (77%) (RR = 0,870 [IC de 95% (0,580, 1,305)], valor p = 0,500). A qualidade de vida, avaliada pela pontuação da saúde global (EORTC QLQ-C30 e MY-20), foi mantida durante o tratamento e foi semelhante em ambos os regimes de tratamento.

Estudo de Continuação da China⁷

Um estudo de Fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido na China (N = 115) com um desenho de estudo e critérios de elegibilidade semelhantes ao TOURMALINE-MM1 (Estudo C16010). Muitos dos pacientes inscritos no estudo tinham doença avançada com Durie-Salmon Estágio III (69%) no diagnóstico inicial, um histórico de tratamento de ter recebido pelo menos 2 terapias anteriores (60%) e ser refratário à talidomida (63%). Na análise primária (mediana de seguimento de 8 meses e uma mediana de 6 ciclos), a SLP mediana foi de 6,7 meses no regime de ixazomibe em comparação a 4 meses no regime de placebo (p-valor = 0,035, RR = 0,60). Na análise final para a sobrevida global (SG) em um acompanhamento mediano de 19,8 meses, SG foi melhorada para pacientes tratados no regime de ixazomibe em comparação ao placebo. A SG mediana foi melhorada em 10 meses (25,8 meses no regime de ixazomibe e 15,8 meses no regime de placebo [valor p = 0,0014, RR = 0,42, 95% IC: 0,242, 0,726]).

Referências bibliográficas:

1. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1621-1634.
2. Leleu X, Masszi T, Bahlis NJ, et al. Patient-reported quality of life with ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in relapsed/refractory multiple myeloma patients in the global, placebo-controlled TOURMALINE-MM1 study. *Haematologica.* 2016;101(s1):261 (abstract P660).
3. Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): China Continuation of TOURMALINE-MM1. *Haematologica.* 2016;101(s1):540 (abstract E1305).
4. Mateos M-V, Masszi T, Grzasko N, et al. Efficacy and safety of oral ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in relapsed/refractory multiple myeloma patients: impact of prior therapy in the phase 3 TOURMALINE-MM1 study. *Haematologica.* 2016;101(s1):527 (abstract E1276).
5. Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Impact of cytogenetic risk status on efficacy and safety of ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) vs placebo-Rd in relapsed/refractory multiple myeloma patients in the global TOURMALINE-MM1 study. *Haematologica.* 2016;101(s1):80 (abstract P269).
6. Garderet L, Laubach JP, Stoppa AM, et al. Longer Time to Best Response and Depth of Response Are Associated with Improved Duration of Best Achieved Response and Progression-Free Survival (PFS): Post-Hoc Analysis of Phase 3 Tourmaline-MM1 Trial in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood.* 2016;128(22):2134 (abstract 2134).
7. C16010/China Continuation Study

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Ixazomibe é um inibidor oral de proteassoma, reversível e altamente seletivo. Ixazomibe preferencialmente liga-se e inibe a atividade do tipo da quimi tripsina da subunidade beta 5 do proteassoma 20S.

Ixazomibe induziu apoptose de diversos tipos de células tumorais *in vitro*. O ixazomibe demonstrou citotoxicidade *in vitro* contra células de mieloma de pacientes que haviam apresentado recidiva depois de vários tratamentos anteriores, incluindo bortezomibe, lenalidomida e dexametasona. A combinação de ixazomibe e lenalidomida demonstrou efeitos citotóxicos sinérgicos em linhagens de células de mieloma múltiplo. *In vivo*, ixazomibe demonstrou a atividade antitumoral em vários modelos de enxerto de tumor, incluindo modelos de mieloma múltiplo.

O ixazomibe também altera o microambiente da medula óssea. *In vitro*, ixazomibe inibiu a proliferação de células de mieloma múltiplo cultivadas simultaneamente com células estromais da medula óssea. Ixazomibe demonstrou um efeito antiangiogênico em um ensaio *in vitro* de formação de tubo capilar. Ixazomibe promoveu osteoblastogênese e a atividade osteoblástica e inibiu a osteoclastogênese e a reabsorção de osteoclastos *in vitro*. Adicionalmente, ixazomibe impediu a perda óssea em um modelo *in vivo* de mieloma múltiplo em camundongos.

Eletrofisiologia cardíaca

Ixazomibe não prolonga o intervalo QTc em exposições clinicamente relevantes com base nos resultados de uma análise farmacocinética-farmacodinâmica de dados de 245 pacientes. Na dose de 4 mg, a variação média no QTcF desde o momento basal é estimada em 0,07 ms (IC 90%; -0,22, 0,36) pela análise baseada no modelo.

Não houve nenhuma relação perceptível entre a concentração de ixazomibe e o intervalo RR, sugerindo que não houve efeito clinicamente significativo do ixazomibe na frequência cardíaca.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral, o pico das concentrações plasmáticas de ixazomibe é atingido em aproximadamente uma hora após a administração. A biodisponibilidade oral absoluta média é 58%. A ASC (área sob a curva) do ixazomibe aumenta de maneira proporcional à dose em um intervalo de dose de 0,2-10,6 mg.

A administração com uma refeição de alto teor de gordura diminuiu a ASC de ixazomibe em 28% comparado com a administração após uma noite de jejum (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Distribuição

Ixazomibe apresenta 99% de ligação às proteínas plasmáticas e se distribui nos glóbulos vermelhos com uma razão da ASC do sangue para o plasma igual a 10. O volume de distribuição no estado de equilíbrio é 543L.

Metabolismo

Após a administração oral de uma dose marcada radioativamente, 70% do material total relacionado com a droga no plasma foi representado pelo ixazomibe. O metabolismo por várias enzimas CYP e proteínas não CYP é esperado como o principal mecanismo de depuração de ixazomibe. Em concentrações clinicamente relevantes de ixazomibe, estudos *in vitro* usando isoenzimas do citocromo P450 expressas em cDNA humano indicaram que nenhuma isoenzima CYP específica contribui predominantemente para o metabolismo de ixazomibe e que as proteínas não CYP contribuem para o metabolismo global. Em concentrações que excederam aquelas observadas

clínicamente, ixazomibe foi metabolizado por múltiplas isoformas do CYP, com contribuições relativas estimadas de 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) e 2C9 (<1%).

Excreção

Após a administração de uma dose oral única de ¹⁴C-ixazomibe a 5 pacientes com câncer avançado, 62% da radioatividade administrada foi excretada na urina e 22% nas fezes. Ixazomibe inalterado representou <3,5% da dose administrada recuperada na urina.

Eliminação

Ixazomibe exibe um perfil de disposição multiexponencial. Baseado na análise da farmacocinética populacional, a depuração sistêmica foi aproximadamente 1,86 L/h, com variabilidade interindividual de 44%. A meia-vida terminal ($t_{1/2}$) do ixazomibe foi de 9,5 dias. Acúmulo de aproximadamente duas vezes foi observado com a administração oral semanal no Dia 15.

Populações Especiais

Idade, Gênero, Raça

Não houve efeito clinicamente significativo da idade (23-91 anos), sexo, área da superfície corporal (1,2-2,7 m²) ou raça na depuração de ixazomibe, com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional.

Função hepática comprometida

A farmacocinética de ixazomibe é similar em pacientes com função hepática normal e em pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total \leq limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina total $>$ 1-1,5 x LSN e qualquer AST) com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional.

A farmacocinética de ixazomibe foi caracterizada em pacientes com função hepática normal em 4 mg (N=12), comprometimento hepático moderado em 2,3 mg (bilirrubina total $>$ 1,5-3 x LSN, N=13) ou comprometimento hepático grave em 1,5 mg (bilirrubina total $>$ 3 x LSN, N=18). A ASC normalizada para a dose não ligada foi 27% maior em pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave em comparação aos pacientes com função hepática normal (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Função renal comprometida

A farmacocinética de ixazomibe é similar em pacientes com função renal normal e em pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (depuração de creatinina \geq 30 mL/min), com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional.

A farmacocinética de ixazomibe foi caracterizada em 3 mg em pacientes com função renal normal (depuração de creatinina $>$ 90 mL/min, N=18), comprometimento renal grave (depuração de creatinina $<$ 30 mL/min, N=14) ou estágio final de doença renal exigindo diálise (N=6). A ASC não ligada foi 38% maior em pacientes com comprometimento renal grave ou estágio final de doença renal exigindo diálise em comparação aos pacientes com função renal normal. As concentrações de ixazomibe antes e depois do dialisador, mensuradas durante a sessão de hemodiálise, eram semelhantes, sugerindo que ixazomibe não é dialisável (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Interações Medicamentosas

Efeito de outros fármacos no ixazomibe

Indutores fortes de CYP3A4

A administração concomitante de ixazomibe com rifampicina diminuiu a $C_{\text{máx}}$ de ixazomibe em 54% e a ASC em 74% (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Inibidores fortes de CYP3A4

A administração concomitante de ixazomibe com claritromicina não resultou em alteração clinicamente significativa na exposição sistêmica de ixazomibe. A $C_{\text{máx}}$ de ixazomibe foi reduzida em 4% e a ASC aumentou em 11% (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Inibidores fortes da CYP1A2

A administração concomitante de ixazomibe com inibidores fortes da CYP1A2 não resultou em alteração clinicamente significativa na exposição sistêmica de ixazomibe, com base em uma análise da farmacocinética populacional (veja INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Efeito de ixazomibe em outros fármacos

Não é esperado que ixazomibe produza interações medicamentosas através da inibição ou indução do CYP. Ixazomibe não é um inibidor reversível ou dependente do tempo das isoenzimas CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5. Ixazomibe não induziu a atividade da CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5 ou os níveis correspondentes de proteína imunorreativa.

Interações baseadas em transportadores

Não é esperado que ixazomibe cause interações medicamentosas mediadas por transportadores. Ixazomibe é um substrato de P-gp de baixa afinidade. Ixazomibe não é um substrato de BCRP, MRP2 e OATPs hepáticas. Ixazomibe não é inibidor de gp-P, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de cátion orgânico (OCT)2, transportador de ânion orgânico (OAT)1, OAT3, MATE1 ou MATE2-K.

Dados não-clínicos de segurança

Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade

Ixazomibe não foi mutagênico em um teste de mutação bacteriana reversa (teste de Ames) nem foi clastogênico em um teste de micronúcleo de medula óssea em camundongos. Ixazomibe foi considerado positivo em um teste de clastogenicidade *in vitro* em linfócitos do sangue periférico humano. Entretanto, ixazomibe foi negativo em um teste cometa (*comet test*) *in vivo* em camundongos, no qual o DNA foi avaliado no estômago e no fígado. Portanto, o balanço das evidências mostra que ixazomibe não apresenta risco de genotoxicidade. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ixazomibe.

Ixazomibe causou toxicidade embrio-fetal em ratas e coelhas grávidas apenas em doses maternas tóxicas e em exposições que foram ligeiramente maiores que as observadas em pacientes que receberam as doses recomendadas. Estudos de fertilidade e desenvolvimento embrionário inicial e toxicologia pré-natal e pós-natal não foram conduzidos com ixazomibe, mas a avaliação dos tecidos reprodutores foi conduzida nos estudos gerais de toxicologia. Não houve efeitos devido ao tratamento com ixazomibe nos órgãos reprodutores masculinos ou femininos em estudos de até 6 meses de duração em ratos e até 9 meses de duração em cães.

Toxicologia e/ou Farmacologia Animal

Em estudos gerais de toxicidade de ciclos múltiplos conduzidos em ratos e cães, os principais órgãos alvo incluíram o trato gastrointestinal (GI), tecidos linfoides e o sistema nervoso. Os achados gastrointestinais incluíram emese e/ou diarreia, aumentos nos parâmetros de leucócitos e alterações microscópicas (inflamação, hiperplasia epitelial, infiltração neutrofílica, necrose de célula isolada e erosão/ulceração). No sistema linfóide a toxicidade foi caracterizada por depleção/necrose linfóide (incluindo a medula óssea), infiltração neutrofílica e necrose de célula isolada. Os efeitos no sistema nervoso foram observados primariamente em cães, em doses orais $\geq 0,1$ mg/kg (2 mg/m²) e incluíram achados microscópicos de degeneração neuronal mínima a leve dos gânglios simpáticos, da raiz dorsal, autonômicos periféricos (glândula salivar) e de órgão terminal, e degeneração secundária mínima de fibra axonal/nervosa dos nervos periféricos e tratos ascendentes nas colunas dorsais da medula espinhal. No estudo de 9 meses (10 ciclos) em cães, onde o esquema de administração se assemelha ao esquema clínico (ciclo de 28 dias), os efeitos neuronais microscópicos foram, em geral, mínimos quanto a natureza e observados apenas em 0,2 mg/kg (4 mg/m²; ASC 168 1940 h*ng/mL). A maioria dos achados em órgãos alvo demonstrou recuperação parcial a completa após a descontinuação do tratamento, com exceção dos achados neuronais no gânglio da raiz dorsal lombar e na coluna dorsal. A ausência de degeneração neuronal em andamento nos gânglios periféricos e a presença apenas de alterações degenerativas secundárias nas fibras nervosas e axônios é consistente com a ausência de toxicidade persistente.

Com base em estudos em animais, ixazomibe não cruza a barreira hemato-encefálica. Adicionalmente, os estudos não clínicos de farmacologia de segurança e as avaliações tanto *in vitro* (em canais hERG) como *in vivo* não demonstraram efeitos do ixazomibe nas funções cardiovascular e respiratória.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Não há contraindicações para o uso de NINLARO.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Trombocitopenia

Trombocitopenia foi relatada com ixazomibe, com ocorrência típica de nadir de plaquetas durante os dias 14-21 de cada ciclo de 28 dias de tratamento e recuperação para o valor basal no início do próximo ciclo. Três por cento dos pacientes no esquema do ixazomibe e 1% dos pacientes no esquema do placebo apresentaram contagem de plaquetas $\leq 10.000/\text{mm}^3$ durante o tratamento. Menos de 1% dos pacientes em ambos os regimes tiveram contagem de plaquetas $\leq 5.000/\text{mm}^3$ durante o tratamento. A trombocitopenia resultou em descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em <1% dos pacientes no esquema de ixazomibe e 2% dos pacientes no esquema do placebo.

A trombocitopenia não resultou em aumento de eventos hemorrágicos ou da transfusão de plaquetas.

Monitorar a contagem de plaquetas pelo menos uma vez por mês durante o tratamento com ixazomibe. Considerar o monitoramento mais frequente durante os três primeiros ciclos de acordo com a bula de lenalidomida. Controlar a trombocitopenia com modificações da dose (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR) e transfusões de plaquetas conforme as diretrizes médicas padrão.

Toxicidades gastrointestinais

Diarreia, náusea e vômito foram relatados com ixazomibe e, ocasionalmente, exigiram o uso de medicamentos antieméticos e antidiarreicos, e cuidados de suporte. A diarreia resultou em descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em 1% dos pacientes no esquema do ixazomibe e <1% nos pacientes no esquema do placebo. Ajustar a dose para sintomas graves (Grau 3-4) (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Reações Cutâneas

Erupções cutâneas foram relatadas com ixazomibe. A erupção cutânea deve ser tratada com cuidados de suporte ou com modificação da dose quando Grau 2 ou superior (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR). A síndrome de Stevens-Johnson também foi relatada com ixazomibe. No caso de ocorrência de Síndrome de Stevens-Johnson, descontinuar ixazomibe.

Hepatotoxicidade

Lesões hepáticas induzidas por fármacos, lesões hepatocelulares, esteatose hepática, hepatite colestática e hepatotoxicidade têm sido relatadas raramente com NINLARO (citrato de ixazomibe). As enzimas hepáticas devem ser monitorizadas regularmente e a dose deve ser ajustada quando os sintomas atingirem grau 3 ou 4.

Tromboprolifaxia

O tromboembolismo é uma reação adversa que pode ser observada em pacientes que fazem uso de lenalidomida. Portanto, a tromboprolifaxia é recomendada em pacientes a serem tratados com NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona e deve basear-se numa avaliação dos riscos subjacentes e do estado clínico do paciente.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria C de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez

Ixazomibe pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas com base no seu mecanismo de ação e achados em animais. Mulheres com potencial reprodutivo devem ser avisadas para evitar a gravidez durante o tratamento com ixazomibe. Se ixazomibe for usado durante a gravidez ou se a paciente se tornar grávida durante o tratamento com ixazomibe, a paciente deve ser informada do risco potencial para o feto. Avisar mulheres com potencial reprodutivo de que elas devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com ixazomibe e durante 90 dias após a dose final. Mulheres que usam contraceptivos hormonais devem utilizar adicionalmente um método contraceptivo de barreira (ver Dados não-clínicos de segurança).

Não há dados disponíveis em humanos com relação ao potencial efeito de ixazomibe na gravidez ou no desenvolvimento do embrião ou feto. Entretanto, estudos em brio-fetais em animais demonstraram que ixazomibe tem potencial para causar letalidade embrio-fetal. As mulheres devem ser informadas sobre o potencial risco para o feto e para evitar a gravidez enquanto estiverem sob tratamento com ixazomibe.

Ixazomibe não é recomendado durante a gravidez e em mulheres em idade fértil que não utilizam métodos contraceptivos.

Os pacientes do sexo masculino e feminino em idade fértil devem usar medidas contraceptivas eficazes durante o tratamento e por 90 dias após o seu término. Quando ixazomibe é administrado em conjunto com a dexametasona, que é conhecida por ser um indutor fraco a moderado do CYP3A4, bem como de outras enzimas e transportadores, o risco de diminuição da eficácia de contraceptivos orais deve ser considerado. Mulheres que usam contraceptivos hormonais orais devem utilizar adicionalmente um método contraceptivo de barreira.

Em estudos de determinação da dose em ratas (0,6 mg/kg; 3,6 mg/m²) e coelhas (1,0 mg/kg; 12 mg/m²) grávidas, houve redução do peso fetal, uma tendência para diminuição da viabilidade fetal e/ou aumento de perdas pós-implantação. No entanto, estes achados não foram reproduzidos claramente em estudos definitivos e foram observados apenas em doses tóxicas para as mães (doses que causaram redução do peso corporal e/ou do consumo de alimentos). No estudo definitivo em coelhos foram observados aumentos nas variações/anormalidades do esqueleto fetal (vértebras caudais, número de vértebras lombares e costelas supranumerárias completas) em dose $\geq 0,3$ mg/kg (3,6 mg/m²), que também foram associadas com toxicidade materna. Uma dose de 0,1 mg/kg (1,2 mg/m²) não resultou em toxicidade materna ou causou efeitos nos embriões/fetos.

Amamentação

Não se sabe se ixazomibe ou seus metabólitos são excretados no leite humano. Muitos fármacos são excretados no leite humano e, como resultado, pode haver um potencial para eventos adversos em lactantes. A amamentação deve ser descontinuada.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com ixazomibe; entretanto, em estudos não clínicos em ratos e cães não foram observados efeitos nos órgãos reprodutores de machos ou fêmeas (veja "Dados não-clínicos de segurança").

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não há dados sobre o efeito de ixazomibe na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Foram observadas fadiga e tonturas em estudos clínicos. Os pacientes devem ser aconselhados a não dirigir veículos ou utilizar máquinas se sentirem algum destes sintomas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Indutores fortes de CYP3A4

A administração concomitante de indutores fortes de CYP3A4 (como rifampicina, fenitoína, carbamazepina e erva de São João) com ixazomibe não é recomendada (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Inibidores fortes de CYP3A4

Não é necessário modificar a dose de ixazomibe na administração concomitante com inibidores fortes de CYP3A4 (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Inibidores fortes de CYP1A2

Não é necessário modificar a dose de ixazomibe na administração concomitante com inibidores fortes de CYP1A2 (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Interação com alimentos

A administração com uma refeição de alto teor de gordura diminuiu a ASC do ixazomibe em 28% comparado com a administração após uma noite de jejum. Ixazomibe deve ser tomado pelo menos uma hora antes ou duas horas depois da ingestão de alimentos (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR).

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

A cápsula não deve ser removida até pouco antes da administração.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas de NINLARO são cor de laranja claro (4 mg), cinza claro (3 mg) ou rosa claro (2,3 mg).

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

A dose inicial recomendada de NINLARO é uma cápsula de 4 mg administrada por via oral, uma vez por semana nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose inicial recomendada de lenalidomida é 25 mg, administrada diariamente nos Dias 1 até 21 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose inicial recomendada de dexametasona é 40 mg, administrada nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

Tabela 3: Esquema posológico para NINLARO tomado com lenalidomida e dexametasona

✓ Tomada do medicamento

	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Dia 1	Dias 2-7	Dia 8	Dias 9-14	Dia 15	Dias 16-21	Dia 22	Dias 23-28
NINLARO	✓		✓		✓			
lenalidomida	✓	✓ Diário	✓	✓ Diário	✓	✓ Diário		
dexametasona	✓		✓		✓		✓	

O tratamento deve ser mantido até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Para informações adicionais relacionadas à lenalidomida e à dexametasona consulte as respectivas bulas.

Método de administração

Antes de iniciar um novo ciclo de tratamento:

- A contagem absoluta de neutrófilos deve ser $\geq 1.000/\text{mm}^3$.
- A contagem de plaquetas deve ser $\geq 75.000/\text{mm}^3$.
- As toxicidades não hematológicas devem, a critério médico, estar em geral recuperadas para a condição do paciente no momento basal ou \leq Grau 1.

NINLARO deve ser tomado aproximadamente na mesma hora nos dias 1, 8 e 15, pelo menos uma hora antes ou pelos menos duas horas depois da ingestão de alimentos. A cápsula inteira deve ser deglutida, com água. A cápsula não deve ser esmagada, mastigada ou aberta.

NINLARO é citotóxico. As cápsulas não devem ser abertas ou trituradas. O contato direto com o conteúdo da cápsula deve ser evitado. Em caso de rompimento da cápsula, evitar contato direto do conteúdo da cápsula com a pele ou olhos. Se ocorrer contato com a pele, lave abundantemente com água e sabão. Se houver contato com os olhos, lave abundantemente com água.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Doses atrasadas ou esquecidas

Caso haja atraso ou esquecimento de uma dose de NINLARO, a dose deve ser tomada apenas se a próxima dose estiver programada para depois de 72 horas ou mais. Uma dose esquecida não deve ser tomada nas 72 horas que antecedem a próxima dose programada. Uma dose duplicada não deve ser tomada para compensar a dose esquecida.

Se o paciente vomitar após a tomada da dose, ele não deve repetir a dose. O paciente deve prosseguir com a administração na hora programada para a próxima dose.

Modificações da dose

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Os passos para a redução da dose de NINLARO em combinação com lenalidomida e dexametasona são fornecidos na Tabela 4 e as orientações para a modificação da dose estão na Tabela 5.

Tabela 4: Passos para a redução da dose de NINLARO, devido a eventos adversos em combinação com lenalidomida e dexametasona

Dose inicial recomendada*	Primeira redução para	Segunda redução para	Descontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Dose menor recomendada de uma cápsula de 3 mg para pacientes com comprometimento hepático moderado ou grave, comprometimento renal grave ou estágio final de doença renal que necessita de diálise.

Uma abordagem de modificação alternada da dose é recomendada para NINLARO (citrato de ixazomibe) e lenalidomida na presença de toxicidades coincidentes de trombocitopenia e erupção cutânea. Para estas toxicidades, o primeiro passo para a modificação da dose é suspender/reduzir a lenalidomida. Veja na bula do produto os passos para a redução da dose da lenalidomida para estas toxicidades e neutropenia.

Tabela 5: Orientações para a modificação da dose de NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Toxicidades Hematológicas	Ações Recomendadas
Trombocitopenia (contagem de plaquetas)	
Contagem de plaquetas $< 30.000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender NINLARO e a lenalidomida até contagem de plaquetas $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • Após a recuperação, reiniciar a lenalidomida na dose menor mais próxima, de acordo com a bula do produto, e reiniciar NINLARO em sua dose mais recente. • Se a contagem de plaquetas cair para $< 30.000/\text{mm}^3$ novamente, suspender NINLARO e a lenalidomida até contagem de plaquetas $\geq 30.000/\text{mm}^3$.

	<ul style="list-style-type: none"> • Após a recuperação, reiniciar NINLARO na dose menor mais próxima e reiniciar a lenalidomida em sua dose mais recente*.
Neutropenia (Contagem absoluta de neutrófilos)	
Contagem absoluta de neutrófilos < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender NINLARO e lenalidomida até contagem absoluta de neutrófilos $\geq 500 / \text{mm}^3$. Considere adicionar G-CSF de acordo com as diretrizes clínicas. • Após a recuperação, reiniciar a lenalidomida na dose menor mais próxima de acordo a bula do produto e reiniciar NINLARO em sua dose mais recente. • Se a contagem absoluta de neutrófilos cair para < 500 / mm³ novamente, suspender NINLARO e lenalidomida até a contagem absoluta de neutrófilos $\geq 500 / \text{mm}^3$. • Após a recuperação, reiniciar NINLARO na dose menor mais próxima e reiniciar a lenalidomida em sua dose mais recente.*
Toxicidade Não Hematológicas	Ações Recomendadas
Erupção cutânea	
Grau ^a 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender a lenalidomida até a recuperação da erupção cutânea para Grau ≤ 1. • Após a recuperação, reiniciar a lenalidomida na dose menor mais próxima, de acordo com a bula do produto. • Se ocorrer erupção cutânea de Grau 2 ou 3 novamente, suspender NINLARO e a lenalidomida até a recuperação para Grau ≤ 1. • Após a recuperação, reiniciar NINLARO na dose menor mais próxima e reiniciar a lenalidomida em sua dose mais recente.*
Grau 4	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar o esquema de tratamento.
Neuropatia periférica	Ações Recomendadas
Neuropatia Periférica de Grau 1 com Dor ou Neuropatia Periférica de Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender NINLARO até a recuperação da neuropatia periférica para Grau ≤ 1 sem dor ou condição basal do paciente. • Após a recuperação, reiniciar NINLARO em sua dose mais recente.
Neuropatia Periférica de Grau 2 com Dor ou Neuropatia Periférica de Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender NINLARO. As toxicidades devem se recuperar no geral, a critério médico, para a condição basal do paciente ou Grau ≤ 1 antes de reiniciar NINLARO. • Após a recuperação, reiniciar NINLARO na dose menor mais próxima.
Neuropatia Periférica de Grau 4	Descontinuar o esquema de tratamento.
Outras Toxicidades Não Hematológicas	Ações Recomendadas
Outras Toxicidades Não Hematológicas de Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender NINLARO. As toxicidades devem se recuperar no geral, a critério médico, para a condição basal do paciente ou Grau ≤ 1 antes de reiniciar NINLARO. • Se atribuível a ixazomibe, reiniciar NINLARO após a recuperação, na dose menor mais

* Para ocorrências adicionais, alternar a modificação da dose de lenalidomida e de ixazomibe.

^a Pontuação baseada nos Critérios de Terminologia Comum do Instituto Nacional do Câncer (CTCAE) Versão 4.03

Medicamentos concomitantes

A profilaxia antiviral deve ser administrada em pacientes que estão sendo tratados com NINLARO para diminuir o risco de reativação de herpes zoster. Os pacientes incluídos em estudos com NINLARO que receberam profilaxia antiviral tiveram uma menor incidência de infecção por herpes zoster em comparação com os pacientes que não receberam profilaxia.

Populações de Pacientes Especiais

Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose de NINLARO para pacientes acima de 65 anos de idade com base nos resultados da análise da farmacocinética populacional.

Nos estudos de NINLARO, não foram observadas diferenças clinicamente significantes na segurança e eficácia entre os pacientes com menos de 65 anos de idade e pacientes com 65 anos de idade ou mais velhos.

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia de NINLARO não foram estabelecidas em menores de 18 anos de idade. Não há dados disponíveis.

Comprometimento da função hepática

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Não é necessário ajustar a dose de NINLARO para pacientes com comprometimento hepático leve (bilirrubina total \leq limite superior da normalidade (LSN) e aspartato aminotransferase (AST) $>$ LSN ou bilirrubina total $>$ 1-1,5 vezes o LSN e qualquer AST) com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional. Uma dose menor de uma cápsula de 3 mg é recomendada para pacientes com comprometimento hepático moderado (bilirrubina total $>$ 1,5-3 vezes o LSN) ou grave (bilirrubina total $>$ 3 vezes o LSN) com base nos resultados de um estudo de farmacocinética (veja “Propriedades farmacocinéticas”).

Comprometimento da função renal

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Não é necessário ajustar a dose de NINLARO para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado (depuração de creatinina \geq 30 mL/min) com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional. Uma dose menor de uma cápsula de 3 mg é recomendada para pacientes com comprometimento renal grave (depuração de creatinina $<$ 30 mL/min) ou em estágio final da doença renal que necessita de diálise com base nos resultados de um estudo de farmacocinética. NINLARO não é eliminado durante o procedimento de diálise e, portanto, pode ser administrado independentemente do momento da diálise (veja “Propriedades farmacocinéticas”).

Veja na bula do produto as recomendações posológicas da lenalidomida para pacientes com comprometimento renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O perfil de segurança de NINLARO é baseado em dados de estudos clínicos e experiências de pós-comercialização disponíveis até o momento.

Estudos clínicos

As frequências das reações adversas descritas abaixo foram determinadas com base em dados de segurança de estudos clínicos de fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo.

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que receberam pelo menos um tratamento anterior

Dados de segurança agrupados para a terapia em combinação com lenalidomida e dexametasona são dos estudos TOURMALINE-MM1 (C16010) e Estudo de Continuação do estudo 16010 da China, os quais incluíram 835 pacientes com mieloma múltiplo recidivado e/ou refratário, que receberam NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona (esquema do ixazomibe; N=418) ou placebo em combinação com lenalidomida e dexametasona (esquema do placebo; N=417).

Na análise final para a terapia combinada com lenalidomida e dexametasona do estudo TOURMALINE MM1 (C16010) as reações adversas relatadas com maior frequência (\geq 20%) no esquema de NINLARO e placebo foram diarreia (47% vs. 38%), trombocitopenia (41% vs. 24%), constipação (31% vs. 24%), infecção do trato

respiratório superior (28% vs. 24%), neuropatia periférica (28% vs. 22%), náusea (28% vs. 20%), dor lombar (25% vs. 21%), erupções cutâneas (25% vs. 15%), edema periférico (24% vs. 19%), vômito (23% vs. 12%) e bronquite (20% vs. 15%). Reações adversas graves relatadas em $\geq 2\%$ dos pacientes incluíram diarreia (3%), trombocitopenia (2%) e bronquite (2%). Um ou mais dos três medicamentos foi descontinuado em 3% dos pacientes que relataram neuropatia periférica e em 2% dos pacientes que relataram diarreia ou trombocitopenia no esquema de NINLARO. Para todas as outras reações adversas, um ou mais dos três medicamentos foi descontinuado em $\leq 1\%$ dos pacientes no esquema de NINLARO.

A convenção a seguir é usada para a classificação da frequência de uma reação adversa a medicamento (RAM) e é baseada nas diretrizes do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$); não conhecida (não pode ser estimada dos dados disponíveis).

Reação muito comum ($\geq 1/10$): infecção do trato respiratório superior como nasofaringite, sinusite e faringite, bronquite, trombocitopenia*, neuropatias periféricas*, diarreia, constipação, náusea, vômito, erupção cutânea*, dor lombar e edema periférico.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): herpes zoster.

As reações adversas de grau 3 muito comuns incluíram trombocitopenia*. As reações adversas de grau 3 comuns incluíram infecção do trato respiratório superior, bronquite, herpes zoster, neuropatias periféricas*, diarreia, náusea, erupção cutânea* e edema periférico. As reações adversas de grau 3 incomuns incluíram constipação, vômito e dor lombar. Trombocitopenia* de Grau 4 foi comum.

*representa um agrupamento dos termos preferidos

Trombocitopenia

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Trombocitopenia de grau 3 foi reportada em 13% dos pacientes no esquema de NINLARO comparado a 7% dos pacientes no esquema de placebo. Trombocitopenia de grau 4 foi reportada em 8% dos pacientes no esquema de NINLARO comparado a 5% dos pacientes no esquema de placebo. Reações adversas graves de trombocitopenia foram reportadas em 2% dos pacientes em ambos regimes (NINLARO e placebo).

Erupção cutânea

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

O tipo mais comum de erupção cutânea relatado em ambos os esquemas incluiu erupção cutânea maculo-papular e macular.

Erupção cutânea ocorreu em 19% dos pacientes no esquema de NINLARO comparado a 11% dos pacientes no esquema do placebo. A maioria dos eventos de erupção cutânea era de grau 1 (10% no esquema de ixazomibe e 7% no esquema de placebo) ou grau 2 (6% no esquema de ixazomibe e 3% no esquema de placebo).

Erupção cutânea de grau 3 foi relatada em 3% dos pacientes no regime de NINLARO em comparação a 2% dos pacientes no regime de placebo. Reações adversas graves de erupção cutânea foram relatadas em $< 1\%$ dos pacientes no regime de NINLARO; nenhum paciente que recebeu o regime de placebo relatou uma reação adversa grave de erupção cutânea.

A erupção cutânea resultou na descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em $< 1\%$ dos pacientes em ambos os esquemas.

Eventos cutâneos foram relatados com a lenalidomida e a dexametasona (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR para orientações para modificação de dose).

Neuropatia periférica

Neuropatias periféricas incluíram relatos de neuropatia periférica sensorial, neuropatia periférica sensitivo-motora, neuropatia periférica motora e neuropatia periférica não especificada.

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

A maioria das reações adversas de neuropatia periférica foi de grau 1 (18% no esquema de ixazomibe e 14% no esquema de placebo) e Grau 2 (8% no esquema de ixazomibe e 5% no esquema de placebo).

Reações adversas de neuropatia periférica de Grau 3 foram relatadas em 2% dos pacientes no regime de NINLARO e 1% dos pacientes no regime de placebo; não houve reações adversas graves. A reação relatada com maior frequência foi neuropatia periférica sensorial (21% e 15% no esquema de NINLARO e de placebo, respectivamente). Neuropatia periférica motora não foi relatada comumente em nenhum dos esquemas ($< 1\%$). A neuropatia periférica resultou em descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em 1% dos pacientes em ambos os esquemas (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR para orientações para modificação de dose).

Edema periférico

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Edema periférico de grau 3 foi reportado em 2% e < 1% dos pacientes recebendo NINLARO e placebo, respectivamente. Reações adversas graves de edema periférico foram reportadas em < 1% dos pacientes do ambos esquemas (veja POSOLOGIA E MODO DE USAR para orientações para modificação de dose).

Distúrbios oculares

NINLARO (citrato de ixazomibe) em combinação com lenalidomida e dexametasona

Distúrbios oculares foram relatados com muitos termos preferidos diferentes, mas no agregado, a frequência foi de 26% em pacientes no regime de NINLARO e 16% dos pacientes no regime placebo. As reações adversas mais frequentes foram visão turva (6% no regime NINLARO e 3% no regime placebo), olho seco (5% no regime de NINLARO e 1% no regime placebo) e conjuntivite (6% no NINLARO e 1% no regime placebo). Foram notificadas reações adversas de grau 3 em 2% dos pacientes no regime de NINLARO e 1% no regime placebo.

Outros Eventos Adversos

Fora dos estudos de fase 3, os seguintes eventos adversos graves, para os quais a causalidade não foi estabelecida, foram relatados raramente: dermatose neutrofilica aguda febril (síndrome de Sweet), mielite transversa, síndrome de encefalopatia posterior reversível, síndrome de lise tumoral e púrpura trombocitopênica trombótica.

No estudo pivotal de fase 3, insuficiência hepática, incluindo hepatotoxicidade e alterações enzimáticas, ocorreu com uma taxa similar entre os regimes de NINLARO (6%) e placebo (5%).

Pós-comercialização

Reações adversas clinicamente significativas, se não reportadas acima, estão listadas a qui:

Desordens do sistema sanguíneo e linfático: microangiopatia trombótica.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos: síndrome de Stevens-Johnson.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Superdose foi relatada em pacientes que utilizam NINLARO. Os sintomas de superdose geralmente são consistentes com os riscos já conhecidos para NINLARO (ver REAÇÕES ADVERSAS). Relatos de superdose acidental tem sido associados a eventos adversos graves, como náuseas severas, vômitos, diarreia, trombocitopenia, neuropatia periférica, pneumonia aspirativa, falência múltipla de órgãos e morte.

Não há um antídoto específico conhecido para a superdose de NINLARO. No evento de uma superdose, monitorar de perto o paciente para reações adversas (ver REAÇÕES ADVERSAS) e fornecer cuidados de suporte apropriados.

Os profissionais da saúde devem instruir os pacientes e seus cuidadores de que apenas uma dose de NINLARO deve ser administrada por vez, e somente no intervalo prescrito (uma cápsula, uma vez por semana, nos dias 1, 8 e 15, a cada ciclo de 28 dias). A importância de seguir todas as instruções com relação à posologia deve ser discutida com os pacientes no início do tratamento.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0278

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado por:

Haupt Pharma Amareg GmbH

Regensburg, Alemanha

Embalador por:

Anderson Brecon (UK) Limited

Talgarth, Powys, País de Gales, Reino Unido

OU

Embalado (emb. primária) por:

Anderson Brecon (UK) Limited
Talgarth, Powys, País de Gales, Reino Unido

Embalado (emb. secundária) por:

Anderson Brecon (UK) Limited
Hay-On-Wye, Hereford, Reino Unido

Vide cartucho

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



NI_CAPS_0620_0122_VPS