

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

NINLARO 2,3 mg σκληρά καψάκια
NINLARO 3 mg σκληρά καψάκια
NINLARO 4 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

NINLARO 2,3 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 2,3 mg ιξαζομίμπης (ως 3,3 mg κιτρικής ιξαζομίμπης)

NINLARO 3 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 3 mg ιξαζομίμπης (ως 4,3 mg κιτρικής ιξαζομίμπης)

NINLARO 4 mg σκληρά καψάκια

Κάθε καψάκιο περιέχει 4 mg ιξαζομίμπης (ως 5,7 mg κιτρικής ιξαζομίμπης)

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

NINLARO 2,3 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης χρώματος ροζ ανοικτού, μεγέθους 4, με τις ενδείξεις «Takeda» στο κάλυμμα και «2.3 mg» στο σώμα με μελάνι χρώματος μαύρου.

NINLARO 3 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης χρώματος γκρί ανοικτού, μεγέθους 4, με τις ενδείξεις «Takeda» στο κάλυμμα και «3 mg» στο σώμα με μελάνι χρώματος μαύρου.

NINLARO 4 mg σκληρά καψάκια

Σκληρό καψάκιο ζελατίνης χρώματος πορτοκαλί ανοικτού, μεγέθους 3, με τις ενδείξεις «Takeda» στο κάλυμμα και «4 mg» στο σώμα με μελάνι χρώματος μαύρου.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το NINLARO σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει και να παρακολουθείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διαχείριση του πολλαπλού μυελώματος.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη αρχική δόση της ιξαζομίμπης είναι 4 mg χορηγούμενα από του στόματος μία φορά την εβδομάδα τις Ημέρες 1, 8 και 15 ενός 28ήμερου κύκλου θεραπείας.

Η συνιστώμενη αρχική δόση λεναλιδομίδης είναι 25 mg χορηγούμενα καθημερινά τις Ημέρες 1 έως 21 ενός 28ήμερου κύκλου θεραπείας.

Η συνιστώμενη αρχική δόση δεξαμεθαζόνης είναι 40 mg χορηγούμενα τις Ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός 28ήμερου κύκλου θεραπείας.

Δοσολογικό σχήμα: Η ιξαζομίμπη λαμβανόμενη με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη

28ήμερος κύκλος (κύκλος 4 εβδομάδων)								
	Εβδομάδα 1		Εβδομάδα 2		Εβδομάδα 3		Εβδομάδα 4	
	Ημέρα 1	Ημέρες 2 έως 7	Ημέρα 8	Ημέρες 9 έως 14	Ημέρα 15	Ημέρες 16 έως 21	Ημέρα 22	Ημέρες 23 έως 28
Ιξαζομίμπη	✓		✓		✓			
Λεναλιδομίδα	✓	✓ Καθη-μερινά	✓	✓ Καθη-μερινά	✓	✓ Καθη-μερινά		
Δεξαμεθαζόνη	✓		✓		✓		✓	

✓ = λήψη φαρμακευτικού προϊόντος

Για πρόσθετες πληροφορίες αναφορικά με τη λεναλιδομίδα και τη δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Πριν από την εκκίνηση ενός νέου κύκλου θεραπείας:

- Ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων θα πρέπει να είναι $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να είναι $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- Οι μη αιματολογικές τοξικότητες θα πρέπει, κατά την κρίση του ιατρού, να έχουν γενικά επανέλθει στην κατάσταση του ασθενή κατά την έναρξη της θεραπείας ή σε βαθμό ≤ 1 .

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι να παρατηρηθεί εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Η θεραπεία με ιξαζομίμπη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη για διάστημα περισσότερο από 24 κύκλους πρέπει να βασίζεται σε εξατομικευμένη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κίνδυνου, επειδή τα δεδομένα σχετικά με την ανοχή και την τοξικότητα για διάστημα πέραν των 24 κύκλων είναι περιορισμένα (βλ. παράγραφο 5.1).

Καθυστερημένες ή παραλειφθείσες δόσεις

Σε περίπτωση που η λήψη μιας δόσης της ιξαζομίμπης καθυστερήσει ή παραλειφθεί, η δόση θα πρέπει να ληφθεί, μόνο εάν η επόμενη προγραμματισμένη δόση απέχει ≥ 72 ώρες. Μια δόση που παραλείφθηκε δεν πρέπει να ληφθεί εντός 72 ωρών από την επόμενη προγραμματισμένη δόση. Δεν πρέπει να ληφθεί διπλή δόση για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

Εάν ένας ασθενής παρουσιάσει έμετο μετά τη λήψη μιας δόσης, ο ασθενής δεν πρέπει να επαναλάβει τη δόση αλλά πρέπει να συνεχίσει το δοσολογικό σχήμα με λήψη την ώρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης.

Τροποποιήσεις της δόσης

Τα βήματα μείωσης της δόσης της ιξαζομίμπης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και οι κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης της δόσης παρέχονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Βήματα μείωσης της δόσης της ιξαζομίμπης

Συνιστώμενη αρχική δόση*	Πρώτη μείωση σε	Δεύτερη μείωση σε	Διακοπή
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Συνιστώμενη μειωμένη δόση 3 mg επί παρουσίας μέτριας ή βαριάς ηπατικής δυσλειτουργίας, σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας ή νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (NNTΣ) που απαιτεί αιμοδιύλιση.

Για επικαλυπτόμενες τοξικότητες θρομβοπενίας, ουδετεροπενίας και εξανθήματος, συνιστάται προσέγγιση εναλλασσόμενης τροποποίησης της δόσης για την ιξαζομίμπη και τη λεναλιδομίδη. Για αυτές τις τοξικότητες, το πρώτο βήμα τροποποίησης είναι η διακοπή/μείωση της λεναλιδομίδης. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ της λεναλιδομίδης για τα βήματα μείωσης της δόσης για αυτές τις τοξικότητες.

Πίνακας 2: Κατευθυντήριες γραμμές τροποποίησης της δόσης για την ιξαζομίμπη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη

Αιματολογικές τοξικότητες	Συνιστώμενες ενέργειες
Θρομβοπενία (αριθμός αιμοπεταλίων)	
Αριθμός αιμοπεταλίων < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none">• Διακόψτε την ιξαζομίμπη και τη λεναλιδομίδη μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $\geq 30.000/\text{mm}^3$.• Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε τη λεναλιδομίδη με την επόμενη χαμηλότερη δόση σύμφωνα με την ΠΧΠ της και συνεχίστε την ιξαζομίμπη με την πιο πρόσφατη δόση της.• Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειωθεί ξανά σε < 30.000/mm³, διακόψτε την ιξαζομίμπη και τη λεναλιδομίδη, μέχρι ο αριθμός των αιμοπεταλίων να είναι $\geq 30.000/\text{mm}^3$.• Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε την ιξαζομίμπη με την επόμενη χαμηλότερη δόση και συνεχίστε τη λεναλιδομίδη με την πιο πρόσφατη δόση της.*
Ουδετεροπενία (απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων)	
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none">• Διακόψτε την ιξαζομίμπη και τη λεναλιδομίδη μέχρι ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων να είναι $\geq 500/\text{mm}^3$. Εξετάστε το ενδεχόμενο προσθήκης G-CSF σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες γραμμές.• Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε τη λεναλιδομίδη με την επόμενη χαμηλότερη δόση σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγογράφησης της και συνεχίστε την ιξαζομίμπη με την πιο πρόσφατη δόση της.• Εάν ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων μειωθεί ξανά σε < 500/mm³, διακόψτε την ιξαζομίμπη και τη λεναλιδομίδη μέχρι ο απόλυτος αριθμός των ουδετερόφιλων να είναι $\geq 500/\text{mm}^3$.• Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε την ιξαζομίμπη με την επόμενη χαμηλότερη δόση και συνεχίστε τη λεναλιδομίδη με την πιο πρόσφατη δόση της.*

Μη αιματολογικές τοξικότητες	Συνιστώμενες ενέργειες
Εξάνθημα	
Βαθμός [†] 2 ή 3	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε τη λεναλιδομίδη, μέχρι το εξάνθημα να υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1. • Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε τη λεναλιδομίδη με την επόμενη χαμηλότερη δόση σύμφωνα με την ΠΧΠ της. • Εάν εμφανιστεί ξανά εξάνθημα βαθμού 2 ή 3, διακόψτε την ιξαζομίμη και τη λεναλιδομίδη, μέχρι το εξάνθημα να υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1. • Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε την ιξαζομίμη με την επόμενη χαμηλότερη δόση και συνεχίστε τη λεναλιδομίδη με την πιο πρόσφατη δόση της.*
Βαθμός 4	Διακόψτε το θεραπευτικό σχήμα.
Περιφερική νευροπάθεια	
Περιφερική νευροπάθεια βαθμού 1 με πόνο ή περιφερική νευροπάθεια βαθμού 2	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε την ιξαζομίμη μέχρι η περιφερική νευροπάθεια να υποχωρήσει σε βαθμό ≤ 1 χωρίς πόνο ή στην κατάσταση του ασθενή κατά την έναρξη της θεραπείας. • Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε την ιξαζομίμη στην πιο πρόσφατη δόση της.
Περιφερική νευροπάθεια βαθμού 2 με πόνο ή περιφερική νευροπάθεια βαθμού 3	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε την ιξαζομίμη. Οι τοξικότητες πρέπει, κατά την κρίση του ιατρού, να επανέλθουν γενικά στην κατάσταση του ασθενή κατά την έναρξη της θεραπείας ή να υποχωρήσουν σε βαθμό ≤ 1, πριν τη συνέχιση της ιξαζομίμης. • Μετά την αποκατάσταση, συνεχίστε της ιξαζομίμης με την επόμενη χαμηλότερη δόση.
Περιφερική νευροπάθεια βαθμού 4	Διακόψτε το θεραπευτικό σχήμα.
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες	
Άλλες μη αιματολογικές τοξικότητες βαθμού 3 ή 4	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε την ιξαζομίμη. Οι τοξικότητες πρέπει, κατά την κρίση του ιατρού, να επανέλθουν γενικά στην κατάσταση του ασθενή κατά την έναρξη της θεραπείας ή σε βαθμό 1 το πολύ πριν τη συνέχιση της ιξαζομίμης. • Εάν μπορούν να αποδοθούν στην ιξαζομίμη, συνεχίστε της ιξαζομίμης με την επόμενη χαμηλότερη δόση μετά την αποκατάσταση.

*Σε σχέση με περαιτέρω εμφανίσεις τοξικότητων, τροποποιείτε εναλλασσόμενα τη δόση της λεναλιδομίδης και της ιξαζομίμης.

[†]Βαθμολογία με βάση τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου των ΗΠΑ [National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE)], Έκδοση 4.03

Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιξαζομίμη, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αντιτικής προφύλαξης, προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος επανενεργοποίησης έρπητα ζωστήρα. Ασθενείς που περιελήφθησαν σε μελέτες με ιξαζομίμη και που έλαβαν αντιτική προφύλαξη παρουσίασαν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν προφύλαξη.

Θρομβοπροφύλαξη συνιστάται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιξαζομίμη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη και πρέπει να βασίζεται σε αξιολόγηση των υποκείμενων κινδύνων και της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Για άλλα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα που ενδέχεται να απαιτούνται, ανατρέξτε στις τρέχουσες ΠΧΠ της λεναλιδομίδης και της δεξαμεθαζόνης.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ιξαζομίμπης για ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών αναφέρθηκε σε 13 ασθενείς (28%) στο σχήμα της ιξαζομίμπης και σε 10 ασθενείς (16%) στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου. Καρδιακές αρρυθμίες σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών παρατηρήθηκαν σε 10 ασθενείς (21%) στο σχήμα της ιξαζομίμπης και σε 9 ασθενείς (15%) στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της ιξαζομίμπης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη \leq ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ΑΦΟ) και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > ΑΦΟ ή ολική χολερυθρίνη > 1-1,5 x ΑΦΟ και οποιαδήποτε τιμή της AST). Η μειωμένη δόση των 3 mg συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια (ολική χολερυθρίνη > 1,5-3 x ΑΦΟ) ή σοβαρή (ολική χολερυθρίνη > 3 x ΑΦΟ) ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης της ιξαζομίμπης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης \geq 30 ml/min). Η μειωμένη δόση των 3 mg συνιστάται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου (NNTΣ) που απαιτεί αιμοδιύλιση. Η ιξαζομίμπη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση και, συνεπώς, μπορεί να χορηγηθεί ανεξάρτητα από τον χρόνο της αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ανατρέξτε στην ΠΧΠ της λεναλιδομίδης για συστάσεις δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ιξαζομίμπης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Η ιξαζομίμπη προορίζεται για από του στόματος χρήση.

Η ιξαζομίμπη πρέπει να λαμβάνεται περίπου την ίδια ώρα τις Ημέρες 1, 8 και 15 κάθε κύκλου θεραπείας, τουλάχιστον 1 ώρα πριν ή τουλάχιστον 2 ώρες μετά από τροφή (βλ. παράγραφο 5.2). Το καψάκιο πρέπει να καταπίνεται ολόκληρο με νερό. Δεν πρέπει να θρυμματίζεται, να μασιέται ή να ανοίγεται (βλ. παράγραφο 6.6).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Επειδή η ιξαζομίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδα και δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στις ΠΧΠ για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα για πρόσθετες αντενδείξεις.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επειδή η ιξαζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στις ΠΧΠ για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα για πρόσθετες ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.

Θρομβοπενία

Με την ιξαζομίμη έχει αναφερθεί θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.8) με τα ναδίρ των αιμοπεταλίων να παρατηρούνται τυπικά μεταξύ των Ημερών 14-21 κάθε 28ήμερου κύκλου και αποκατάσταση στην τιμή κατά την έναρξη της θεραπείας μέχρι την αρχή του επόμενου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιξαζομίμη, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον μία φορά τον μήνα. Το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης πρέπει να εξετάζεται κατά τη διάρκεια των τριών πρώτων κύκλων σύμφωνα με την ΠΧΠ της λεναλιδομίδης. Η διαχείριση της θρομβοπενίας μπορεί να επιτευχθεί με τροποποιήσεις της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2) και μεταγγίσεις αιμοπεταλίων σύμφωνα με τις συνήθεις ιατρικές κατευθυντήριες γραμμές.

Γαστρεντερικές τοξικότητες

Με την ιξαζομίμη έχουν αναφερθεί διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία και έμετος, που περιστασιακά απαιτούν χρήση αντιεμετικών και αντιδιαρροϊκών φαρμακευτικών προϊόντων και υποστηρικτική φροντίδα (βλ. παράγραφο 4.8). Για σοβαρά συμπτώματα (βαθμού 3-4), η δόση πρέπει να προσαρμόζεται (βλ. παράγραφο 4.2). Σε περίπτωση σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων, συνιστάται παρακολούθηση του επιπέδου καλίου στον ορό.

Περιφερική νευροπάθεια

Με την ιξαζομίμη έχει αναφερθεί περιφερική νευροπάθεια (βλ. παράγραφο 4.8). Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται για συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενη περιφερική νευροπάθεια ενδέχεται να απαιτούν τροποποίηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Περιφερικό οίδημα

Με την ιξαζομίμη έχει αναφερθεί περιφερικό οίδημα (βλ. παράγραφο 4.8). Ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται για υποκείμενες αιτίες και να λαμβάνει υποστηρικτική φροντίδα, όπως απαιτείται. Η δόση δεξαμεθαζόνης θα πρέπει να προσαρμόζεται σύμφωνα με τις πληροφορίες συνταγολόγησής της ή της ιξαζομίμης για συμπτώματα βαθμού 3 ή 4, (βλ. παράγραφο 4.2).

Δερματικές αντιδράσεις

Με την ιξαζομίμη έχει αναφερθεί εξάνθημα (βλ. παράγραφο 4.8). Το εξάνθημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με υποστηρικτική φροντίδα ή με τροποποίησης της δόσης, εάν είναι βαθμού 2 ή μεγαλύτερου (βλ. παράγραφο 4.2).

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Έχουν αναφερθεί περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (ΘΜΑ), συμπεριλαμβανομένης της θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας (ΘΘΠ), σε ασθενείς που έλαβαν ιξαζομίμη. Ορισμένα από αυτά τα συμβάντα είχαν θανατηφόρα έκβαση. Θα πρέπει να γίνεται παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα ΘΜΑ. Εάν πιθανολογείται διάγνωση, διακόψτε την ιξαζομίμη και αξιολογήστε τους ασθενείς για πιθανή ΘΜΑ. Εάν αποκλειστεί η διάγνωση ΘΜΑ, μπορεί να ξεκινήσει ξανά η χορήγηση ιξαζομίμης. Η ασφάλεια επανέναρξης της θεραπείας με ιξαζομίμη σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει στο παρελθόν ΘΜΑ δεν είναι γνωστή.

Ηπατοτοξικότητα

Με την ιξαζομίμη έχουν σπάνια αναφερθεί φαρμακογενής ηπατική βλάβη, ηπατοκυτταρική βλάβη, ηπατική στεάτωση, χολοστατική ηπατίτιδα και ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Τα ηπατικά ένζυμα θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά και η δόση να προσαρμόζεται για συμπτώματα βαθμού 3 ή 4 (βλ. παράγραφο 4.2).

Κύηση

Οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία με ιξαζομίμη. Εάν η ιξαζομίμη χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της κύησης ή εάν η ασθενής μείνει έγκυος, ενόσω λαμβάνει ιξαζομίμη, η ασθενής πρέπει να ενημερωθεί σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν μια μέθοδο αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας ενόσω λαμβάνουν ιξαζομίμη και για 90 ημέρες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει επιπρόσθετα να χρησιμοποιούν μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ιξαζομίμη έχει παρατηρηθεί σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ). Το ΣΟΑΕ είναι μια σπάνια, αναστρέψιμη, νευρολογική διαταραχή η οποία μπορεί να παρουσιαστεί με σπασμούς, υπέρταση, κεφαλαλγία, μεταβολή της συνείδησης και διαταραχές της όρασης. Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης χρησιμοποιείται απεικόνιση του εγκεφάλου, κατά προτίμηση Μαγνητική Τομογραφία. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν ΣΟΑΕ, διακόψτε την ιξαζομίμη.

Ισχυροί επαγωγείς του CYP3A

Οι ισχυροί επαγωγείς ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα της ιξαζομίμης και, συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A, όπως καρβαμαζεπίνης, φαινοτοΐνης, ριφαμπικίνης και βότανου του Αγ. Ιωάννη (*Hypericum perforatum*) πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2). Εάν η συγχορήγηση με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A δεν μπορεί να αποφευχθεί, παρακολουθείτε στενά τους ασθενείς για τον έλεγχο της νόσου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Αναστολείς των CYP

Η συγχορήγηση της ιξαζομίμης με κλαριθρομυκίνη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A, δεν επέφερε κλινικά σημαντική μεταβολή της συστηματικής έκθεσης στην ιξαζομίμη. Η C_{max} της ιξαζομίμης μειώθηκε κατά 4% και η AUC αυξήθηκε κατά 11%. Συνεπώς, δεν απαιτείται μεταβολή της δόσης της ιξαζομίμης σε περίπτωση συγχορήγησης ισχυρών αναστολέων του CYP3A.

Με βάση αποτελέσματα μιας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής (ΦΚ) ανάλυσης, η συγχορήγηση ιξαζομίμης με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 δεν επέφερε κλινικά σημαντική μεταβολή της συστηματικής έκθεσης στην ιξαζομίμη. Συνεπώς, δεν απαιτείται μεταβολή της δόσης της ιξαζομίμης σε περίπτωση συγχορήγησης ισχυρών αναστολέων του CYP1A2.

Επαγωγείς των CYP

Η συγχορήγηση της ιξαζομίμπης με ριφαμπικίνη μείωσε τη C_{max} της ιξαζομίμπης κατά 54% και την AUC κατά 74%. Συνεπώς, η συγχορήγηση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A με ιξαζομίμπη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Επίδραση της ιξαζομίμπης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ιξαζομίμπη δεν είναι αναστρέψιμος ή χρονοεξαρτώμενος αναστολέας των CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ή 3A4/5. Η ιξαζομίμπη δεν επήγαγε τη δραστηριότητα των CYP1A2, CYP2B6 και CYP3A4/5 ή αντίστοιχα επίπεδα ανοσοαντιδραστικών πρωτεϊνών. Η ιξαζομίμπη δεν αναμένεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μέσω αναστολής ή επαγωγής CYP.

Αλληλεπιδράσεις βασιζόμενες σε μεταφορέα

Η ιξαζομίμπη αποτελεί χαμηλής συγγένειας υπόστρωμα της P-gr. Η ιξαζομίμπη δεν αποτελεί υπόστρωμα των BCRP, MRP2 ή των ηπατικών OATP. Η ιξαζομίμπη δεν αποτελεί αναστολέα των P-gr, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2-K. Η ιξαζομίμπη δεν αναμένεται να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων μέσω της μεσολάβησης μεταφορέα.

Από του στόματος αντισυλληπτικά

Όταν η ιξαζομίμπη χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, η οποία είναι γνωστό ότι είναι ασθενής έως μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 καθώς και άλλων ενζύμων και μεταφορέων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών. Οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει επιπρόσθετα να χρησιμοποιούν μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Επειδή η ιξαζομίμπη χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στις ΠΧΠ για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα για πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη γονιμότητα, την κύηση και τη γαλουχία.

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι άνδρες και γυναίκες ασθενείς που μπορούν να αποκτήσουν παιδιά πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για 90 ημέρες μετά τη θεραπεία. Η ιξαζομίμπη δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Όταν η ιξαζομίμπη χορηγείται μαζί με δεξαμεθαζόνη, η οποία είναι γνωστό ότι είναι ασθενής έως μέτριος επαγωγέας του CYP3A4 καθώς και άλλων ενζύμων και μεταφορέων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος μειωμένης αποτελεσματικότητας των από του στόματος αντισυλληπτικών. Επομένως, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν από του στόματος ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει επιπρόσθετα να χρησιμοποιούν μια αντισυλληπτική μέθοδο φραγμού.

Κύηση

Η ιξαζομίμπη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς μπορεί να προκαλέσει εμβρυϊκή βλάβη, όταν χορηγείται σε έγκυο. Συνεπώς, οι γυναίκες πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία με ιξαζομίμπη.

Δεν διατίθενται δεδομένα για τη χρήση της του ιξαζομίμπης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η ιξαζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη. Η λεναλιδομίδη είναι δομικά συγγενής με τη θαλιδομίδη. Η θαλιδομίδη είναι γνωστή τερατογόνος για τον άνθρωπο δραστική ουσία που προκαλεί σοβαρές, απειλητικές για τη ζωή συγγενείς διαμαρτίες. Εάν η λεναλιδομίδη ληφθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αναμένεται τερατογόνος δράση στον άνθρωπο. Οι προϋποθέσεις του Προγράμματος Πρόληψης της Εγκυμοσύνης για τη λεναλιδομίδη πρέπει να πληρούνται για όλους τους ασθενείς, εκτός εάν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία ότι ο ασθενής δεν μπορεί να αποκτήσει παιδιά. Ανατρέξτε στην τρέχουσα ΠΧΠ της λεναλιδομίδης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ιξαζομίμη ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ζώα. Ο κίνδυνος στα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί και συνεπώς ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται.

Η ιξαζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται λόγω της χρήσης λεναλιδομίδης.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με ιξαζομίμη (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ιξαζομίμη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Σε κλινικές δοκιμές έχουν παρατηρηθεί κόπωση και ζάλη. Πρέπει να δίνεται η συμβουλή στους ασθενείς να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, εάν παρουσιάσουν κάποιο από αυτά τα συμπτώματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Επειδή η ιξαζομίμη χορηγείται σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα για πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Το προφίλ ασφάλειας του NINLARO βασίζεται στα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές και την έως σήμερα εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και στον πίνακα 3 έχουν καθοριστεί με βάση δεδομένα που παράχθηκαν σε κλινικές δοκιμές.

Εάν δεν αναφέρεται διαφορετικά, τα δεδομένα που παρουσιάζονται παρακάτω είναι τα συγκεντρωτικά δεδομένα για την ασφάλεια από τη βασική, παγκόσμια μελέτη φάσης 3 C16010 (n = 720) και τη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέχειας C16010 China (n = 115). Οι συχνότερα αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 20\%$) σε 417 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το θεραπευτικό σχήμα της ιξαζομίδης και 418 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το θεραπευτικό σχήμα του εικονικού φαρμάκου ήταν διάρροια (39% έναντι 32%), θρομβοπενία (33% έναντι 21%), ουδετεροπενία (33% έναντι 30%), δυσκοιλιότητα (30% έναντι 22%), περιφερική νευροπάθεια (25% έναντι 20%), ναυτία (23% έναντι 18%), περιφερικό οίδημα (23% έναντι 17%), έμετος (20% έναντι 10%) και λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (21% έναντι 16%). Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε $\geq 2\%$ των ασθενών συμπεριλάμβαναν θρομβοπενία (2%) και διάρροια (2%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ακόλουθη σύμβαση χρησιμοποιείται για την κατάταξη της συχνότητας μιας ανεπιθύμητης ενέργειας (ΑΕ): πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας/οργανικού συστήματος, οι ΑΕΦ κατατάσσονται κατά

συχνότητα, με πρώτες τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται με σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ιξαζομίμη σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (όλων των βαθμών, βαθμού 3 και βαθμού 4)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / Ανεπιθύμητη ενέργεια	Ανεπιθύμητες ενέργειες (όλων των βαθμών)	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3	Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 4
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	
Έρπης ζωστήρας	Συχνές	Συχνές	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος			
Θρομβοπενία*	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Ουδετεροπενία*	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές	Συχνές
Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια	Σπάνιες		Σπάνιες
Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα†	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης			
Σύνδρομο λύσης του όγκου†	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος			
Περιφερικές νευροπάθειες*	Πολύ συχνές	Συχνές	
Διαταραχές οπίσθιας αναστρέψιμης λευκοεγκεφαλοπάθειας*†	Σπάνιες	Σπάνιες	Σπάνιες
Εγκάρσια μυελίτιδα†	Σπάνιες	Σπάνιες	
Διαταραχές του γαστρεντερικού			
Διάρροια	Πολύ συχνές	Συχνές	
Ναυτία	Πολύ συχνές	Συχνές	
Έμετος	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			
Εξάνθημα*	Πολύ συχνές	Συχνές	
Σύνδρομο Stevens-Johnson†	Σπάνιες	Σπάνιες	
Οξεία εμπύρετη ουδετεροφιλική δερμάτωση	Σπάνιες	Σπάνιες	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			
Οσφυαλγία	Πολύ συχνές	Όχι συχνές	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης			
Οίδημα περιφερικό	Πολύ συχνές	Συχνές	

Προσοχή: Οι ΑΕΦ που συμπεριλαμβάνονται ως προτιμώμενοι όροι βασίζονται στο MedDRA, έκδοση 16.0

* Αντιπροσωπεύει ομαδοποίηση προτιμώμενων όρων

† Έχει αναφερθεί εκτός των μελετών φάσης 3

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διακοπές της θεραπείας

Για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια, ένα ή περισσότερα εκ των τριών φαρμακευτικών προϊόντων διακόπηκε σε $\leq 1\%$ των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμης.

Θρομβοπενία

Τρία τοις εκατό των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμης και 1% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου είχαν αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 10.000/\text{mm}^3$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Λιγότεροι από 1% των ασθενών και στα δύο σχήματα είχαν αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 5.000/\text{mm}^3$ κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θρομβοπενία είχε ως αποτέλεσμα διακοπή ενός ή περισσότερων από τα

τρία φαρμακευτικά προϊόντα σε < 1% των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμπης και 1% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου. Η θρομβοπενία δεν επέφερε αύξηση των αιμορραγικών συμβάντων ή των μεταγγίσεων αιμοπεταλίων.

Γαστρεντερικές τοξικότητες

Η διάρροια είχε ως αποτέλεσμα διακοπή ενός ή περισσότερων από τα τρία φαρμακευτικά προϊόντα σε 1% των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμπης και < 1% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου.

Εξάνθημα

Εξάνθημα παρουσιάστηκε στο 18% των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμπης σε σύγκριση με το 10% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου. Ο πιο συχνός τύπος εξανθήματος που αναφέρθηκε και στα δύο σχήματα ήταν κηλιδοβλατιδώδες και κηλιδώδες εξάνθημα. Εξάνθημα βαθμού 3 παρουσιάστηκε στο 2% των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμπης σε σύγκριση με το 1% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου. Το εξάνθημα είχε ως αποτέλεσμα διακοπή ενός ή περισσότερων από τα τρία φαρμακευτικά προϊόντα σε < 1% των ασθενών και στα δύο σχήματα.

Περιφερική νευροπάθεια

Περιφερική νευροπάθεια παρουσιάστηκε στο 25% των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμπης σε σύγκριση με το 20% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου. Ανεπιθύμητες ενέργειες περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 2% των ασθενών και στα δύο σχήματα. Η πιο συχνά αναφερθείσα αντίδραση ήταν περιφερική αισθητική νευροπάθεια (16% και 12% στο σχήμα της ιξαζομίμπης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα). Περιφερική κινητική νευροπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά σε κανένα από τα δύο σχήματα (< 1%). Η περιφερική νευροπάθεια είχε ως αποτέλεσμα διακοπή ενός ή περισσότερων από τα τρία φαρμακευτικά προϊόντα σε 1% των ασθενών στο σχήμα της ιξαζομίμπης σε σύγκριση με < 1% των ασθενών στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου.

Οφθαλμικές διαταραχές

Οφθαλμικές διαταραχές αναφέρθηκαν με πολλούς διαφορετικούς προτιμώμενους όρους αλλά, αθροιστικά, η συχνότητα ήταν 24% σε ασθενείς στο σχήμα της ιξαζομίμπης και 15% σε ασθενείς στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θάμβος όρασης (5% στο σχήμα της ιξαζομίμπης και 4% στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου), ξηροφθαλμία (4% στο σχήμα της ιξαζομίμπης και 1% στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου), επιπεφυκίτιδα (5% στο σχήμα της ιξαζομίμπης και 1% στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου) και καταρράκτης (4% στο σχήμα της ιξαζομίμπης και 5% στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου). Ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 αναφέρθηκαν στο 2% των ασθενών και στα δύο σχήματα.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Στο συγκεντρωτικό σύνολο δεδομένων από τη βασική, παγκόσμια μελέτη φάσης 3 C16010 (n = 720) και τη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη συνέχειας C16010 China (n = 115), εμφανίστηκαν οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες με παρόμοια συχνότητα στα σχήματα της ιξαζομίμπης και του εικονικού φαρμάκου: κόπωση (26% έναντι 24%), μειωμένη όρεξη (12% έναντι 9%), υπόταση (4% στο καθένα), καρδιακή ανεπάρκεια[†] (3% στο καθένα), αρρυθμία[†] (12% έναντι 11%) και ηπατική δυσλειτουργία συμπεριλαμβανομένων μεταβολών των ηπατικών ενζύμων[†] (8% έναντι 6%).

Η συχνότητα των σοβαρών (βαθμού 3-4) συμβάντων υποκαλιαμίας ήταν υψηλότερη στο σχήμα της ιξαζομίμπης (5%) από ό,τι στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου (< 1%).

Πνευμονία από μύκητες και ιογενής πνευμονία με θανατηφόρα έκβαση αναφέρθηκαν σπάνια σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν ο συνδυασμός ιξαζομίμπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης.

† Τυποποιημένοι όροι MedDRA (Standardised MedDRA Queries, SMQs)

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω

Ελλάδα

του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 213 2040380/337
Φαξ: + 30 210 6549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

4.9 Υπερδοσολογία

Έχει αναφερθεί υπερδοσολογία σε ασθενείς που λαμβάνουν NINLARO. Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας είναι γενικά συνεπή με τους γνωστούς κινδύνους του NINLARO (βλ. παράγραφο 4.8). Η υπερδοσολογία των 12 mg (λαμβανόμενα εφάπαξ) έχει οδηγήσει σε σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως σοβαρή ναυτία, πνευμονία από εισρόφιση, ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων και θάνατο.

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία της ιξαζομίμης. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, παρακολουθείτε στενά τον ασθενή για ανεπιθύμητες ενέργειες (παράγραφος 4.8) και παρέχετε κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα. Η ιξαζομίμη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 5.2).

Οι υπερδοσολογίες ήταν πιο συχνές σε ασθενείς που ξεκινούσαν θεραπεία με NINLARO. Η σημασία της προσεκτικής τήρησης όλων των οδηγιών δοσολογίας θα πρέπει να συζητηθεί με τους ασθενείς που ξεκινούν τη θεραπεία. Ενημερώστε τους ασθενείς ότι πρέπει να λαμβάνουν τη συνιστώμενη δοσολογία σύμφωνα με τις οδηγίες, καθώς η υπερδοσολογία έχει οδηγήσει σε θανάτους.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XG03

Μηχανισμός δράσης

Η κιτρική ιξαζομίμη, ένα προφάρμακο, είναι μια ουσία που υδρολύεται ταχέως υπό φυσιολογικές συνθήκες στη βιολογικά δραστική μορφή της, την ιξαζομίμη.

Η ιξαζομίμπη είναι ένας από του στόματος χορηγούμενος, υψηλά εκλεκτικός και αναστρέψιμος αναστολέας πρωτεασώματος. Η ιξαζομίμπη δεσμεύει εκλεκτικά και αναστέλλει την παρόμοια με εκείνη της χυμοθρυψίνης δράση της υπομονάδας β5 του πρωτεασώματος 20S.

Η ιξαζομίμπη επήγαγε απόπτωση αρκετών τύπων καρκινικών κυττάρων *in vitro*. Η ιξαζομίμπη επέδειξε *in vitro* κυτταροτοξικότητα έναντι μυελωματικών κυττάρων από ασθενείς που είχαν υποτροπιάσει μετά από πολλαπλές προηγούμενες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της βορτεζομίμπης, της λεναλιδομίδης και της δεξαμεθαζόνης. Ο συνδυασμός ιξαζομίμπης και λεναλιδομίδης εμφάνισε συνεργιστικές κυτταροτοξικές δράσεις σε κυτταρικές σειρές πολλαπλού μυελώματος. *In vivo*, η ιξαζομίμπη εμφάνισε αντιογκική δραστηριότητα σε διάφορα μοντέλα ξеноμοσχευμάτων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων μοντέλων πολλαπλού μυελώματος. *In vitro*, η ιξαζομίμπη επηρέασε κυτταρικούς τύπους που βρίσκονται στο μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένων αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, οστεοκλαστών και οστεοβλαστών.

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Με βάση τα αποτελέσματα μιας φαρμακοκινητικής-φαρμακοδυναμικής ανάλυσης δεδομένων από 245 ασθενείς, η ιξαζομίμπη δεν παρέτεινε το διάστημα QTc σε κλινικά συναφείς εκθέσεις. Στη δόση των 4 mg, η μέση μεταβολή του QTcF από την έναρξη της θεραπείας εκτιμήθηκε μέσω ανάλυσης βάσει μοντέλου ότι είναι 0,07 msec (90% CI: -0,22, 0,36). Δεν υπήρξε ευδιάκριτη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ιξαζομίμπης και του διαστήματος RR, γεγονός που υποδηλώνει απουσία κλινικά σημαντικής επίδρασης της ιξαζομίμπης στον καρδιακό ρυθμό.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της ιξαζομίμπης σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη αξιολογήθηκε σε μια διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη ανωτερότητας φάσης 3 (C16010), σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή/και ανθεκτικό στη θεραπεία πολλαπλό μυέλωμα που είχαν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία. Συνολικά 722 ασθενείς (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας [ITT]) τυχαιοποιήθηκαν με λόγο 1:1 να λάβουν είτε τον συνδυασμό ιξαζομίμπης, λεναλιδομίδης και δεξαμεθαζόνης (N = 360, σχήμα ιξαζομίμπης) είτε εικονικό φάρμακο, λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (N = 362, σχήμα εικονικού φαρμάκου), έως ότου παρατηρήθηκε εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη δοκιμή είχαν πολλαπλό μυέλωμα που ήταν ανθεκτικό στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του πρωτοπαθώς ανθεκτικού μυελώματος, είχε υποτροπιάσει μετά από προηγούμενη θεραπεία ή είχε υποτροπιάσει και ήταν ανθεκτικό σε οποιαδήποτε προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς που άλλαξαν θεραπείες πριν από την εξέλιξη της νόσου ήταν κατάλληλοι για να ενταχθούν στη μελέτη, όπως επίσης και οι ασθενείς με ελεγχόμενες καρδιαγγειακές παθήσεις. Η μελέτη Φάσης 3 απέκλεισε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονταν στη θεραπεία με λεναλιδομίδη ή αναστολείς πρωτεασώματος και ασθενείς που έλαβαν περισσότερες από τρεις προηγούμενες θεραπείες. Για τους σκοπούς αυτής της μελέτης, η ανθεκτική στη θεραπεία νόσος ορίστηκε ως εξέλιξη της νόσου κατά τη θεραπεία ή εξέλιξη εντός 60 ημερών από την τελευταία δόση λεναλιδομίδης ή αναστολέα πρωτεασώματος. Επειδή τα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς είναι περιορισμένα, απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους πριν από την έναρξη του σχήματος με ιξαζομίμπη.

Θρομβοπροφύλαξη συστήθηκε για όλους τους ασθενείς και στις δύο ομάδες θεραπείας σύμφωνα με την ΠΧΠ της λεναλιδομίδης. Συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αντιεμετικά, αντιυικά και αντισταμινικά φαρμακευτικά προϊόντα χορηγήθηκαν στους ασθενείς κατά την κρίση του ιατρού ως προφύλαξη ή/και διαχείριση των συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς έλαβαν ιξαζομίμπη 4 mg ή εικονικό φάρμακο τις ημέρες 1, 8 και 15 συν λεναλιδομίδη (25 mg) τις ημέρες 1 έως και 21 και δεξαμεθαζόνη (40 mg) τις ημέρες 1, 8, 15 και 22 ενός 28ήμερου κύκλου. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έλαβαν αρχική δόση λεναλιδομίδης σύμφωνα με την ΠΧΠ της. Η θεραπεία συνεχίστηκε, έως ότου παρατηρήθηκε εξέλιξη της νόσου ή μη αποδεκτές τοξικότητες.

Τα δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν ισορροπημένα και συγκρίσιμα μεταξύ των σχημάτων της μελέτης. Η διάμεση ηλικία ήταν 66 έτη, με εύρος 38 - 91 έτη. Πενήντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών ήταν ηλικίας άνω των 65 ετών. Πενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών ήταν άνδρες. Ογδόντα πέντε τοις εκατό του πληθυσμού ήταν Λευκοί, 9% Ασιάτες και 2% Μαύροι. Ενενήντα τρία τοις εκατό των ασθενών είχαν κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG 0-1 και 12% (N = 90) είχαν νόσο σταδίου III κατά ISS κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Εικοσιπέντε τοις εκατό των ασθενών είχαν κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min. Εικοσιτρία τοις εκατό των ασθενών είχαν νόσο ελαφρών αλύσεων και 12% των ασθενών είχαν μετρήσιμη νόσο με δοκιμασία ελεύθερων ελαφρών αλύσεων μόνο. Δεκαεννέα τοις εκατό είχε κυτταρογενετικές ανωμαλίες υψηλού κινδύνου (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10% είχε del(17) (N = 69) και 34% είχε ενίσχυση του 1q (1q21) (N = 247). Οι ασθενείς έλαβαν μία έως τρεις προηγούμενες θεραπείες (διάμεση τιμή 1), συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θεραπείας με βορτεζομίμη (69%), καρφιλοζομίμη (< 1%), θαλιδομίδη (45%), λεναλιδομίδη (12%), μελφαλάνη (81%). Πενήντα επτά τοις εκατό των ασθενών είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων. Εβδομήντα επτά τοις εκατό των ασθενών υποτροπίασαν μετά από προηγούμενες θεραπείες και 11% δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενες θεραπείες. Πρωτοπαθώς ανθεκτικό, οριζόμενο ως μέγιστη ανταπόκριση σταθερής νόσου ή εξέλιξης της νόσου σε όλες τις προηγούμενες γραμμές θεραπείας, καταγράφηκε στο 6% των ασθενών.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη [progression-free survival (PFS)] σύμφωνα με τη Συμφωνία του 2011 από τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για το Μυέλωμα [International Myeloma Working Group (IMWG)] για Ομοίμορφα Κριτήρια Ανταπόκρισης, όπως αξιολογήθηκε από τυφλή ανεξάρτητη επιτροπή αναθεώρησης (IRC) με βάση κεντρικά εργαστηριακά αποτελέσματα. Η ανταπόκριση αξιολογούνταν κάθε 4 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Στην κύρια ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση 14,7 μήνες και διάμεσος αριθμός κύκλων 13), η PFS ήταν στατιστικά σημαντικά διαφορετική μεταξύ των κλάδων θεραπείας. Τα αποτελέσματα για την PFS συνοψίζονται στον Πίνακα 4 και την Εικόνα 1. Η βελτίωση της PFS στο σχήμα της ιξαζομίμης υποστηρίχθηκε από βελτιώσεις στο συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη και την ανταπόκριση σε ασθενείς με πολλαπλό μυέλωμα που λάμβαναν ιξαζομίμη ή εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

	ιξαζομίμη + λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (N = 360)	εικονικό φάρμακο + λεναλιδομίδη και δεξαμεθαζόνη (N = 362)
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη		
Συμβάντα, n(%)	129 (36)	157 (43)
Διάμεση τιμή (μήνες)	20,6	14,7
Τιμή p*	0,012	
Λόγος κινδύνου [†] (95% CI)	0,74 (0,59, 0,94)	
Συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Κατηγορία ανταπόκρισης, n (%)		
Πλήρης ανταπόκριση	42 (11,7)	24 (6,6)
Πολύ καλή μερική ανταπόκριση	131 (36,4)	117 (32,3)
Μερική ανταπόκριση	109 (30,3)	118 (32,6)
Χρόνος έως την ανταπόκριση, μήνες		
Διάμεση τιμή	1,1	1,9
Διάρκεια της ανταπόκρισης[§], μήνες		
Διάμεση τιμή	20,5	15,0

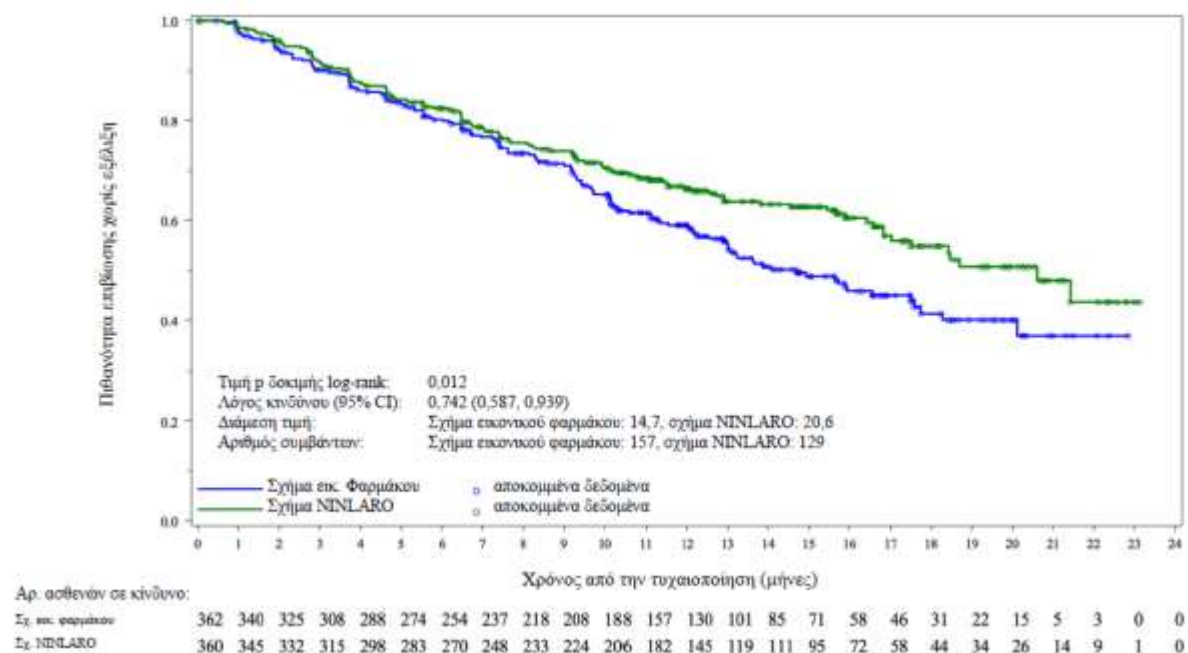
*Η τιμή p βασίζεται σε στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank.

[†]Ο λόγος κινδύνου βασίζεται σε στρωματοποιημένο μοντέλο παλινδρόμησης Cox αναλογικού κινδύνου. Λόγος κινδύνου μικρότερος του 1 υποδεικνύει πλεονέκτημα για το σχήμα της ιξαζομίμης.

[‡]ORR = CR+VGPR+PR

§Με βάση τους ανταποκρινόμενους ασθενείς στον πληθυσμό αξιολογήσιμης ανταπόκρισης

Εικόνα 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας

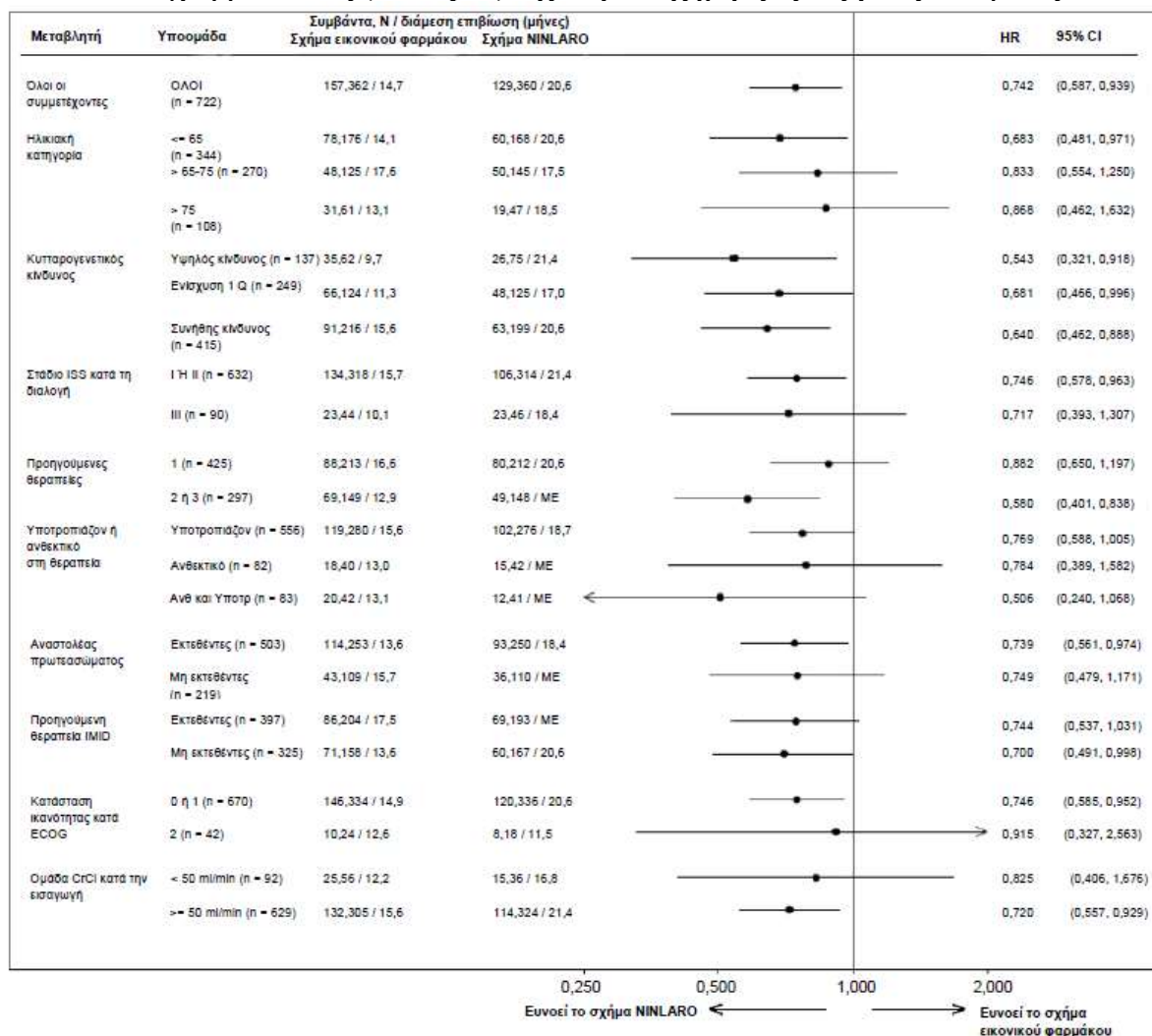


Μια προγραμματισμένη ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση [overall survival (OS)] σε διάμεση παρακολούθηση 23 μηνών διεξήχθη με το 35% των απαιτούμενων για την τελική ανάλυση OS θανάτων στον πληθυσμό ITT. Υπήρξαν 81 θάνατοι στο σχήμα ιζαζομίμπης και 90 θάνατοι στο σχήμα εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση συνολική επιβίωση δεν είχε επιτευχθεί σε κανένα σχήμα. Σε αυτή την ανάλυση, η εκτιμώμενη διάμεση PFS ήταν 20 μήνες στο σχήμα της ιζαζομίμπης και 15,9 μήνες στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου (HR = 0,82 [95% CI (0,67, 1,0)]) στον πληθυσμό ITT.

Μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης 3 διεξήχθη στην Κίνα (N = 115) με παρόμοιο σχεδιασμό μελέτης και κριτήρια επιλεξιμότητας. Πολλοί από τους ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν προχωρημένη νόσο με στάδιο III κατά Durie-Salmon (69%) κατά την αρχική διάγνωση και ιστορικό θεραπείας που συμπεριλάμβανε λήψη τουλάχιστον 2 προηγούμενων θεραπειών (60%) και ανθεκτικότητα στη θαλιδομίδη (63%). Στην κύρια ανάλυση (διάμεση παρακολούθηση 8 μηνών και διάμεσος αριθμός κύκλων 6), η διάμεση PFS ήταν 6,7 μήνες στο σχήμα της ιζαζομίμπης σε σύγκριση με 4 μήνες στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου (τιμή p = 0,035, HR = 0,60). Στην τελική ανάλυση για την OS σε διάμεση παρακολούθηση 19,8 μηνών, η OS ήταν βελτιωμένη στους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το σχήμα της ιζαζομίμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο [τιμή p = 0,0014, HR = 0,42, 95% CI: 0,242, 0,726].

Επειδή το πολλαπλό μνέλωμα είναι ετερογενής νόσος, το όφελος ενδέχεται να διαφέρει μεταξύ των υποομάδων στη μελέτη φάσης 3 (C16010) (βλ. Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Διάγραμμα δάσους (forest plot) της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη στις υποομάδες



Στη μελέτη Φάσης 3 (C16010), 10 ασθενείς (5 σε κάθε θεραπευτικό σχήμα) είχαν σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία κατά την εισαγωγή στη μελέτη. Από τους 5 ασθενείς στο σχήμα της ιξαζομίμπης, ένας ασθενής είχε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση και 3 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη σταθερή νόσο. (Ωστόσο, 2 ασθενείς είχαν μη επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση και 1 ασθενής είχε μη επιβεβαιωμένη πολύ καλή μερική ανταπόκριση.) Από τους 5 ασθενείς στο σχήμα του εικονικού φαρμάκου, 2 ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη πολύ καλή μερική ανταπόκριση.

Η ποιότητα ζωής, όπως αξιολογήθηκε μέσω βαθμολογιών συνολικής κατάστασης της υγείας (EORTC QLQ-C30 και MY-20) διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ήταν παρόμοια και για τα δύο θεραπευτικά σχήματα στη μελέτη φάσης 3 (C16010).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με ιξαζομίμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο πολλαπλό μνέλωμα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόματος, οι μέγιστες συγκεντρώσεις της ιξαζομίμπης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν περίπου μία ώρα μετά τη χορήγηση. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μετά την από στόματος χορήγηση είναι 58%. Η AUC της ιξαζομίμπης αυξάνεται με τρόπο ανάλογο προς τη δόση στην περιοχή δόσεων 0,2-10,6 mg.

Η χορήγηση με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε την AUC της ιξαζομίμπης κατά 28% σε σύγκριση με τη χορήγηση μετά από ολονύκτια νηστεία (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Η ιξαζομίμπη συνδέεται σε ποσοστό 99% σε πρωτεΐνες του πλάσματος και κατανέμεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια με λόγο AUC αίματος προς πλάσματος 10. Ο όγκος κατανομής σε συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης είναι 543 l.

Βιομετασχηματισμός

Μετά από χορήγηση ραδιοεπισημασμένης δόσης από του στόματος, η ιξαζομίμπη αντιπροσώπευε το 70% του συνολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού στο πλάσμα. Ο μεταβολισμός από έναν αριθμό CYP ενζύμων και μη CYP πρωτεϊνών αναμένεται να είναι ο κύριος μηχανισμός κάθαρσης για την ιξαζομίμπη. Σε κλινικά συναφείς συγκεντρώσεις ιξαζομίμπης, μελέτες *in vitro* με χρήση ανθρώπινων cDNA-εκφραζόμενων ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 δείχνουν ότι στο μεταβολισμό της ιξαζομίμπης δεν συμβάλλει κυρίαρχα κάποιο ειδικό CYP ισοένζυμο και ότι μη CYP πρωτεΐνες συμβάλλουν στον συνολικό μεταβολισμό. Σε συγκεντρώσεις που υπερβαίνουν τις συγκεντρώσεις που παρατηρούνται κλινικά, η ιξαζομίμπη μεταβολίστηκε από πολλές ισομορφές του CYP με εκτιμώμενες σχετικές συμβολές των 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) και 2C9 (< 1%).

Αποβολή

Η ιξαζομίμπη παρουσιάζει πολυεκθετικό προφίλ διάθεσης. Με βάση μια ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η συστηματική κάθαρση (CL) ήταν κατά προσέγγιση 1,86 l/ώρα με μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων 44%. Ο τελικός χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) της ιξαζομίμπης ήταν 9,5 ημέρες. Κατά προσέγγιση διπλάσια συσσώρευση στην AUC παρατηρήθηκε με εβδομαδιαία από του στόματος χορήγηση την Ημέρα 15.

Απέκκριση

Μετά από χορήγηση μεμονωμένης από του στόματος δόσης ¹⁴C-ιξαζομίμπης σε 5 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, 62% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα και 22% στα κόπρανα. Η αμετάβλητη ιξαζομίμπη αντιπροσώπευε < 3,5% της χορηγηθείσας δόσης που ανακτήθηκε στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ΦΚ της ιξαζομίμπης είναι παρόμοια σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (ολική χολερυθρίνη \leq ΑΦΟ και AST > ΑΦΟ ή ολική χολερυθρίνη > 1-1,5 x ΑΦΟ και οποιαδήποτε AST) με βάση τα αποτελέσματα μιας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής.

Η ΦΚ της ιξαζομίμπης χαρακτηρίστηκε σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία στα 4 mg (N = 12), μέτρια ηπατική δυσλειτουργία στα 2,3 mg (ολική χολερυθρίνη > 1,5-3 x ΑΦΟ, N = 13) ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία στα 1,5 mg (ολική χολερυθρίνη > 3 x ΑΦΟ, N = 18). Η κανονικοποιημένη ως προς τη δόση AUC της μη δεσμευμένης ουσίας ήταν 27% υψηλότερη στους ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η ΦΚ της ιξαζομίμπης είναι παρόμοια σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 30 ml/min) με βάση τα αποτελέσματα ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής.

Η ΦΚ της ιξαζομίμπης χαρακτηρίστηκε σε δόση 3 mg σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≥ 90 ml/min, N = 18), σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, N = 14) ή NNTΣ που απαιτούσε αιμοδιύλιση (N = 6). Η AUC της μη δεσμευμένης ουσίας ήταν 38% υψηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή NNTΣ που απαιτούσε αιμοδιύλιση σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι συγκεντρώσεις της ιξαζομίμπης που μετρήθηκαν πριν και μετά τη συσκευή αιμοδιύλισης κατά τη διάρκεια της συνεδρίας αιμοδιύλισης ήταν παρόμοιες, υποδεικνύοντας ότι η ιξαζομίμπη δεν απομακρύνεται με αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.2).

Ηλικία, φύλο, φυλή

Δεν υπήρξε κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας (23-91 έτη), του φύλου, του εμβαδού επιφάνειας σώματος (1,2-2,7 m²) ή της φυλής στην κάθαρση της ιξαζομίμπης με βάση τα αποτελέσματα ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής. Η μέση AUC ήταν 35% υψηλότερη σε Ασιάτες ασθενείς. Ωστόσο, υπήρχε επικάλυψη της AUC της ιξαζομίμπης στους Λευκούς ασθενείς και στους Ασιάτες ασθενείς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μεταλλαξογένεση

Η ιξαζομίμπη δεν ήταν μεταλλαξογόνος σε μια δοκιμασία ανάστροφης μετάλλαξης σε βακτήρια (δοκιμασία κατά Ames) ή κλαστογόνος σε δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών σε μύες. Η ιξαζομίμπη ήταν θετική σε μια *in vitro* δοκιμή κλαστογονικότητας σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος. Ωστόσο, η ιξαζομίμπη ήταν αρνητική σε *in vivo* δοκιμασία κομήτη (comet) σε μύες, στην οποία αξιολογήθηκε το ποσοστό των θραυσμάτων DNA στο στομάχι και στο ήπαρ. Συνεπώς, η βαρύτητα της απόδειξης καταδεικνύει ότι η ιξαζομίμπη δεν θεωρείται ότι παρουσιάζει γονιδιοτοξικό κίνδυνο.

Αναπαραγωγή και εμβρυϊκή ανάπτυξη

Η ιξαζομίμπη προκάλεσε εμβρυϊκή τοξικότητα σε κυοφορούντες αρουραίους και κονίλους μόνο σε δόσεις τοξικές για τη μητέρα και σε εκθέσεις που ήταν ελαφρώς υψηλότερες αυτών που παρατηρούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης και προ- και μεταγεννητικής τοξικολογίας με την ιξαζομίμπη, αλλά πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση αναπαραγωγικών ιστών κατά τις γενικές μελέτες τοξικότητας. Δεν υπήρξαν επιδράσεις οφειλόμενες στη θεραπεία με ιξαζομίμπη στα όργανα αναπαραγωγής των αρσενικών και των θηλυκών σε μελέτες διάρκειας έως 6 μήνες σε αρουραίους και έως 9 μήνες σε σκύλους.

Τοξικολογία ή/και φαρμακολογία σε ζώα

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων πολλών κύκλων σε αρουραίους και σκύλους, τα κύρια όργανα-στόχοι συμπεριλάμβαναν την γαστρεντερική οδό, τους λεμφοειδείς ιστούς και το νευρικό σύστημα. Στη μελέτη διάρκειας 9 μηνών (10 κύκλων) σε σκύλους, με χορήγηση από του στόματος που εμμείτο το κλινικό σχήμα (28ήμερος κύκλος) οι μικροσκοπικές νευρωνικές επιδράσεις ήταν γενικά ελάχιστης φύσης και παρατηρήθηκαν μόνο στα 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Η πλειοψηφία των ευρημάτων στα όργανα στόχους κατέδειξε μερική έως πλήρη αποκατάσταση μετά τη διακοπή της θεραπείας, με εξαίρεση τα νευρωνικά ευρήματα στο οσφυϊκό ραχιαίο γάγγλιο των ριζών και στην ραχιαία στήλη.

Μετά από χορήγηση από του στόματος, μια μελέτη κατανομής στους ιστούς σε αρουραίους αποκάλυψε ότι ο εγκέφαλος και ο νωτιαίος μυελός ήταν μεταξύ των ιστών με τα χαμηλότερα επίπεδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η διείσδυση της ιξαζομίμπης δια μέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού φαίνεται να είναι περιορισμένη. Ωστόσο, η συνάφεια προς τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Μη κλινικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και *in vitro* (σε διαύλους hERG) και και *in vivo* (σε τηλεμετρούμενους σκύλους μετά από εφάπαξ χορήγηση από του στόματος) δεν κατέδειξε επιδράσεις της ιξαζομίμπης στην καρδιαγγειακή ή την αναπνευστική λειτουργία σε AUC περισσότερο από 8 φορές μεγαλύτερη της κλινικής τιμής.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

NINLARO 2,3 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκης

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκας
Προπυλενογλυκόλη
Καλίου υδροξείδιο
Σιδήρου οξείδιο, μαύρο (E172)

NINLARO 3 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκης

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, μαύρο (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκας
Προπυλενογλυκόλη
Καλίου υδροξείδιο
Σιδήρου οξείδιο, μαύρο (E172)

NINLARO 4 mg σκληρά καψάκια

Περιεχόμενο καψακίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μαγνήσιο στεατικό
Τάλκης

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)
Σιδήρου οξείδιο, κίτρινο (E172)
Σιδήρου οξείδιο, ερυθρό (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκας
Προπυλενογλυκόλη
Καλίου υδροξείδιο
Σιδήρου οξείδιο, μαύρο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C. Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, για να προστατεύεται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη PVC-Αλουμινίου /Αλουμινίου σφραγισμένη μέσα σε συσκευασία καρτέλας που περιέχει ένα καψάκιο.

Τρεις συσκευασίες καρτέλας της μίας κυψέλης έκαστη είναι συσκευασμένες σε ένα κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η ιξαζομίμη είναι κυτταροτοξικό. Το καψάκιο δεν πρέπει να αφαιρείται μέχρι μόλις πριν τη χορήγηση. Τα καψάκια δεν πρέπει να ανοίγονται ή να θρυμματίζονται. Η άμεση επαφή με το περιεχόμενο του καψακίου πρέπει να αποφεύγεται. Σε περίπτωση που το καψάκιο σπάσει, αποφύγετε να σηκώσετε σκόνη κατά τον καθαρισμό. Εάν υπάρξει επαφή, πλύνετε επιμελώς με σαπούνι και νερό.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 21 Νοεμβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Νοεμβρίου 2020

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03/2021

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΤΡΟΠΟΣ ΔΙΑΘΕΣΗΣ

Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

	Ενδεικτική Νοσοκομειακή Τιμή	Ενδεικτική Λιανική Τιμή
NINLARO 4 mg σκληρά καψάκια	5.146 €	6.188 €
NINLARO 3 mg σκληρά καψάκια	5.146 €	6.188 €
NINLARO 2.3 mg σκληρά καψάκια	5.146 €	6.188 €