

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NINLARO 2,3 mg capsule rigide
NINLARO 3 mg capsule rigide
NINLARO 4 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NINLARO 2,3 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 2,3 mg di ixazomib (sotto forma di 3,3 mg di ixazomib citrato)

NINLARO 3 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 3 mg di ixazomib (sotto forma di 4,3 mg di ixazomib citrato)

NINLARO 4 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 4 mg di ixazomib (sotto forma di 5,7 mg di ixazomib citrato)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

NINLARO 2,3 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, di colore rosa chiaro, misura 4, contrassegnata dalle diciture "Takeda" sulla testa e "2.3 mg" sul corpo, in inchiostro nero.

NINLARO 3 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, di colore grigio chiaro, misura 4, contrassegnata dalle diciture "Takeda" sulla testa e "3 mg" sul corpo, in inchiostro nero.

NINLARO 4 mg capsule rigide

Capsula rigida di gelatina, di colore arancione chiaro, misura 3, contrassegnata dalle diciture "Takeda" sulla testa e "4 mg" sul corpo, in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NINLARO è indicato, in associazione con lenalidomide e desametasone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da mieloma multiplo sottoposti ad almeno una precedente terapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato sotto il controllo di un medico esperto nella gestione del mieloma multiplo.

Posologia

La dose iniziale raccomandata di ixazomib è di 4 mg somministrati per via orale una volta alla settimana nei Giorni 1, 8 e 15 di un ciclo di trattamento di 28 giorni.

La dose iniziale raccomandata di lenalidomide è di 25 mg somministrati una volta al giorno dal Giorno 1 al Giorno 21 di un ciclo di trattamento di 28 giorni.

La dose iniziale raccomandata di desametasone è di 40 mg somministrati nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di un ciclo di trattamento di 28 giorni.

Schema di dosaggio: assunzione di ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone

Ciclo di 28 giorni (4 settimane)								
	Settimana 1		Settimana 2		Settimana 3		Settimana 4	
	Giorno 1	Giorni da 2 a 7	Giorno 8	Giorni da 9 a 14	Giorno 15	Giorni da 16 a 21	Giorno 22	Giorni da 23 a 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ ogni giorno	✓	✓ ogni giorno	✓	✓ ogni giorno		
Desametasone	✓		✓		✓		✓	

✓ = Assunzione del farmaco

Per ulteriori informazioni su lenalidomide e desametasone, fare riferimento ai rispettivi Riassunti delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Prima di cominciare un nuovo ciclo di terapia:

- La conta assoluta dei neutrofili deve essere $\geq 1.000/\text{mm}^3$.
- La conta piastrinica deve essere $\geq 75.000/\text{mm}^3$.
- Di norma le tossicità non ematologiche del paziente devono essere, a giudizio del medico, regredite alle condizioni basali o al Grado ≤ 1 .

Il trattamento deve proseguire fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabili. Il trattamento con ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone per più di 24 cicli deve basarsi su una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio, in quanto i dati disponibili sulla tollerabilità e la tossicità oltre il 24 ciclo di trattamento sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Posticipazione o mancata assunzione delle dosi

Nel caso in cui una dose di ixazomib dovesse essere dimenticata o posticipata, la dose dovrà essere recuperata solo se la successiva è prevista dopo ≥ 72 ore. Non assumere una dose dimenticata se mancano meno di 72 ore alla dose successiva programmata. Non assumere una dose doppia per compensare una dose dimenticata.

Se il paziente vomita dopo la somministrazione di una dose, non dovrà assumerla nuovamente, ma dovrà riprendere dalla dose successiva programmata.

Modifiche della dose

Nella Tabella 1 e nella Tabella 2 sono riportate rispettivamente i livelli di riduzione della dose di ixazomib e le linee guida per la modifica della dose.

Tabella 1: Livelli di riduzione della dose di ixazomib

Dose iniziale raccomandata*	Prima riduzione a	Seconda riduzione a	Interruzione
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*La dose ridotta di 3 mg è raccomandata in presenza di compromissione epatica moderata o severa, compromissione renale severa o insufficienza renale terminale (ESRD) con necessità di dialisi.

Per le tossicità sovrapposte (trombocitopenia, neutropenia e rash) si raccomanda di alternare la modifica della dose tra ixazomib e lenalidomide. In presenza di queste tossicità, il primo livello di modifica della dose consiste nella sospensione/riduzione della lenalidomide. Fare riferimento all'RCP della lenalidomide, paragrafo 4.2, per i livelli di riduzione della dose in presenza di queste tossicità.

Tabella 2: Linee guida per la modifica della dose di ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone

Tossicità ematologiche	Azioni raccomandate
Trombocitopenia (conta piastrinica)	
Conta piastrinica < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la somministrazione di ixazomib e lenalidomide fino a quando la conta piastrinica non torna a un valore $\geq 30.000/\text{mm}^3$. Dopo il recupero, riprendere la somministrazione di lenalidomide alla dose immediatamente inferiore, secondo le indicazioni contenute nell'RCP di lenalidomide, e riprendere la somministrazione di ixazomib all'ultima dose assunta. Se la conta piastrinica scende nuovamente a un valore < 30.000/mm³, sospendere la somministrazione di ixazomib e lenalidomide fino a quando la conta piastrinica non torna a un valore $\geq 30.000/\text{mm}^3$. Dopo il recupero, riprendere la somministrazione di ixazomib alla dose immediatamente inferiore e la somministrazione di lenalidomide all'ultima dose assunta.*
Neutropenia (conta assoluta dei neutrofili)	
Conta assoluta dei neutrofili < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere la somministrazione di ixazomib e lenalidomide fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non è $\geq 500/\text{mm}^3$. Valutare la possibilità di somministrare in aggiunta G-CSF, secondo le linee guida cliniche. Dopo il recupero, riprendere la somministrazione di lenalidomide alla dose immediatamente inferiore, secondo le indicazioni di prescrizione di lenalidomide, e riprendere la somministrazione di ixazomib all'ultima dose assunta. Se la conta assoluta dei neutrofili scende nuovamente a un valore < 500/mm³, sospendere la somministrazione di ixazomib e lenalidomide fino a quando la conta assoluta dei neutrofili non torna a un valore $\geq 500/\text{mm}^3$. Dopo il recupero, riprendere la somministrazione di ixazomib alla dose immediatamente inferiore e la somministrazione di lenalidomide all'ultima dose assunta.*

Tossicità non ematologiche	Azioni raccomandate
Rash	
Grado [†] 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la somministrazione di lenalidomide fino a quando il rash non regredisce al Grado ≤ 1. • Dopo la risoluzione, riprendere la somministrazione di lenalidomide alla dose immediatamente inferiore, secondo le indicazioni dell'RCP di lenalidomide. • Se si manifesta nuovamente un rash di Grado 2 o 3, sospendere la somministrazione di ixazomib e lenalidomide fino a quando il rash non regredisce al Grado ≤ 1. • Dopo la risoluzione, riprendere la somministrazione di ixazomib alla dose immediatamente inferiore e la somministrazione di lenalidomide all'ultima dose assunta.*
Grado 4	Interrompere il regime terapeutico.
Neuropatia periferica	
Neuropatia periferica di Grado 1 con dolore o neuropatia periferica di Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la somministrazione di ixazomib fino a quando la neuropatia periferica non regredisce al Grado ≤ 1 senza dolore o alle condizioni basali del paziente. • Dopo la risoluzione, riprendere la somministrazione di ixazomib all'ultima dose assunta.
Neuropatia periferica di Grado 2 con dolore o neuropatia periferica di Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la somministrazione di ixazomib. Di norma le tossicità del paziente devono, a giudizio del medico, regredire alle condizioni basali o al Grado ≤ 1 prima di riprendere la somministrazione di ixazomib. • Dopo la risoluzione, riprendere la somministrazione di ixazomib alla dose immediatamente inferiore.
Neuropatia periferica di Grado 4	Interrompere il regime terapeutico.
Altre tossicità non ematologiche	
Altre tossicità non ematologiche di Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Sospendere la somministrazione di ixazomib. Di norma le tossicità del paziente devono, a giudizio del medico, regredire alle condizioni basali o al massimo al Grado 1 prima di riprendere la somministrazione di ixazomib. • Se tali tossicità sono ascrivibili a ixazomib, riprendere la somministrazione di ixazomib alla dose immediatamente inferiore dopo il recupero del paziente.

*In caso di ulteriori manifestazioni, alternare la modifica della dose tra lenalidomide e ixazomib.

[†]Classificazione basata sul Common Terminology Criteria (CTCAE) del National Cancer Institute, versione 4.03.

Medicinali concomitanti

Valutare la possibilità di una profilassi antivirale nei pazienti trattati con ixazomib al fine di ridurre il rischio di riattivazione dell'herpes zoster. Fra i pazienti inclusi negli studi con ixazomib e sottoposti a profilassi antivirale, l'incidenza di infezione da herpes zoster è risultata inferiore rispetto ai pazienti non sottoposti a profilassi.

Nei pazienti trattati con ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone si raccomanda una profilassi antitrombotica basata sulla valutazione del rischio basale del paziente e delle sue condizioni cliniche.

Nel caso sia necessaria l'assunzione concomitante di altri medicinali, fare riferimento agli RCP vigenti di lenalidomide e desametasone.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ixazomib nei pazienti di età superiore ai 65 anni.

Tra i pazienti di età > 75 anni sono stati segnalati 13 casi (28%) di interruzione nel regime di trattamento con ixazomib e 10 casi (16%) nel regime con placebo. Tra i pazienti di età > 75 anni sono stati osservati 10 casi (21%) di aritmia cardiaca nel regime con ixazomib e 9 casi (15%) nel regime con placebo.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ixazomib nei pazienti con compromissione epatica lieve [bilirubina totale \leq al limite superiore di normalità (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST) > ULN oppure bilirubina totale > 1-1,5 x ULN e qualsiasi valore di AST]. In pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale > 1,5-3 x ULN) o severa (bilirubina totale > 3 x ULN), a dose ridotta di 3 mg è raccomandata (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di ixazomib nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina \geq 30 ml/min). In presenza di compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) o insufficienza renale terminale (ESRD) con necessità di dialisi, la dose ridotta di 3 mg è raccomandata. ixazomib non è dializzabile e pertanto può essere somministrato indipendentemente dalle tempistiche in cui viene effettuata la dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Fare riferimento all'RCP della lenalidomide per le raccomandazioni posologiche nei pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di ixazomib nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ixazomib è per uso orale.

Ixazomib deve essere assunto approssimativamente alla stessa ora nei Giorni 1, 8 e 15 di ogni ciclo di trattamento, almeno 1 ora prima o almeno 2 ore dopo i pasti (vedere paragrafo 5.2). La capsula deve essere ingerita intera con acqua. La capsula non deve essere schiacciata, masticata né aperta (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Poiché ixazomib viene somministrato in associazione con lenalidomide e desametasone, fare riferimento ai rispettivi RCP per ulteriori controindicazioni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché ixazomib viene somministrato in associazione con lenalidomide e desametasone, fare riferimento ai rispettivi RCP per ulteriori avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.

Trombocitopenia

Con ixazomib sono stati segnalati casi di trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8), con nadir delle piastrine in genere tra i giorni 14-21 di ogni ciclo di 28 giorni e ritorno ai valori basali entro l'inizio del ciclo successivo (vedere paragrafo 4.8).

Durante il trattamento con ixazomib è necessario monitorare la conta piastrinica almeno una volta al mese. Valutare la possibilità di un monitoraggio più frequente durante i primi tre cicli di trattamento, come anche indicato nell'RCP della lenalidomide. La trombocitopenia può essere gestita mediante una modifica della dose (vedere paragrafo 4.2) e trasfusioni di piastrine secondo le linee guida cliniche standard.

Tossicità gastrointestinali

Con ixazomib sono stati segnalati casi di diarrea, stipsi, nausea e vomito che hanno richiesto occasionalmente il ricorso ad antiemetici, antidiarroici e a terapie di supporto (vedere paragrafo 4.8). In caso di sintomi severi (Grado 3-4) è necessario procedere a un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2). In caso di eventi gastrointestinali severi si raccomanda di monitorare i livelli sierici di potassio.

Neuropatia periferica

Con ixazomib sono stati segnalati casi di neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.8). È necessario monitorare i pazienti per rilevare eventuali sintomi di neuropatia periferica. In pazienti con neuropatia periferica di nuova insorgenza o peggioramento di neuropatia periferica preesistente, potrebbe essere necessaria una modifica della dose (vedere paragrafo 4.2).

Edema periferico

Con ixazomib sono stati segnalati casi di edema periferico (vedere paragrafo 4.8). Occorre valutare i pazienti alla ricerca delle cause soggiacenti e fornire, se necessario, delle cure di supporto. In caso di sintomi di Grado 3 o 4, la dose di desametasone dovrà essere modificata in base alle relative informazioni di prescrizione o alle informazioni di prescrizione per ixazomib (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni cutanee

Con ixazomib sono stati segnalati casi di rash (vedere paragrafo 4.8). I casi di rash devono essere gestiti con cure di supporto o, se di grado pari o superiori a 2, con una modifica della dose, (vedere paragrafo 4.2). Con ixazomib sono stati segnalati anche casi di sindrome di Stevens-Johnson (vedere paragrafo 4.8). In presenza di sindrome di Stevens-Johnson, il trattamento con ixazomib deve essere interrotto.

Microangiopatia trombotica

In pazienti che hanno ricevuto ixazomib sono stati riportati casi di microangiopatia trombotica (TMA), inclusa porpora trombotica trombocitopenica (TTP). Alcuni di questi eventi sono stati fatali. Si deve monitorare l'eventuale insorgenza di segni e sintomi di TMA. Se si sospetta una diagnosi di TMA, interrompere il trattamento con ixazomib e valutare i pazienti per una possibile TMA. Se viene esclusa la diagnosi di TMA, è possibile riprendere il trattamento con ixazomib. Non è noto se è sicuro riprendere la terapia con ixazomib in pazienti che hanno manifestato TMA in precedenza.

Epatotossicità

Con ixazomib sono stati segnalati casi infrequenti di danno epatico da farmaci, danno epatocellulare, steatosi epatica, colestasi epatica ed epatotossicità (vedere paragrafo 4.8). È necessario monitorare con regolarità i livelli degli enzimi epatici e modificare la dose in presenza di sintomi di Grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza

Le donne devono evitare una gravidanza durante il trattamento con ixazomib. Se ixazomib viene utilizzato in gravidanza, o se la paziente rimane incinta durante la terapia con ixazomib, è necessario che sia informata dei potenziali rischi esistenti per il feto.

Le donne in età fertile devono adottare metodi di contraccezione altamente efficaci durante la terapia con ixazomib e per 90 giorni dopo la fine del trattamento (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono adottare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Sindrome da encefalopatia posteriore reversibile

In pazienti che assumevano ixazomib si è verificata la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES). PRES è un disturbo neurologico raro, reversibile, che si può manifestare con crisi epilettiche, ipertensione, cefalea, alterazioni della coscienza e disturbi del visus. Per confermare la diagnosi, sono utilizzate indagini radiologiche cerebrali, in preferenza la Risonanza Magnetica Nucleare. Sospendere ixazomib nei pazienti che sviluppano PRES.

Potenti Induttori del CYP3A

Gli induttori potenti del CYP3A possono ridurre l'efficacia di ixazomib; pertanto, evitare la co-somministrazione di potenti induttori quali carbamazepina, fenitoina, rifampicina e iperico (*Hypericum perforatum*) (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Se la co-somministrazione con un potente induttore del CYP3A non può essere evitata, monitorare strettamente il paziente per confermare che la malattia sia sotto controllo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Inibitori del CYP

La co-somministrazione di ixazomib e claritromicina, un potente inibitore del CYP3A, non ha provocato alterazioni clinicamente significative durante l'esposizione sistemica a ixazomib. La C_{max} di ixazomib è diminuita del 4% e l'AUC è aumentata dell'11%. Pertanto, non sono necessarie modifiche della dose quando ixazomib viene co-somministrato con potenti inibitori del CYP3A.

La co-somministrazione di ixazomib e potenti inibitori del CYP1A2 non ha provocato alterazioni clinicamente significative durante l'esposizione sistemica a ixazomib, in base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione. Pertanto, non sono necessarie modifiche della dose quando ixazomib viene co-somministrato con potenti inibitori del CYP1A2.

Induttori del CYP

La co-somministrazione di ixazomib e rifampicina ha ridotto la C_{max} di ixazomib del 54% e l'AUC del 74%. Pertanto, la co-somministrazione di potenti induttori del CYP3A e ixazomib non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Effetti di ixazomib su altri medicinali

Ixazomib non è un inibitore reversibile o tempo-dipendente dei CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5. Ixazomib non ha indotto l'attività enzimatica di CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5 né la corrispondente comparsa di proteine immunoreattive. Non si ritiene che ixazomib dia luogo a interazioni tra farmaci tramite l'inibizione o l'induzione dei CYP.

Interazioni basate su proteine di trasporto

Ixazomib è un substrato a bassa affinità della P-gp. Ixazomib non è un substrato di BCRP, MRP2 o delle OATP epatiche. Ixazomib non è un inibitore di P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2-K. Non si ritiene che ixazomib dia luogo a interazioni tra farmaci mediate da proteine di trasporto.

Contraccettivi orali

Quando ixazomib viene somministrato in associazione con desametasone, noto per essere un induttore debole-moderato del CYP3A4, o con altri enzimi e altre proteine di trasporto, è necessario prendere in considerazione il rischio di una riduzione dell'efficacia della contraccezione orale. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono adottare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Poiché ixazomib viene somministrato in associazione con lenalidomide e desametasone, fare riferimento ai rispettivi RCP per ulteriori informazioni su fertilità, gravidanza e allattamento.

Donne in età fertile/Contraccezione maschile e femminile

I pazienti e le pazienti in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e nei 90 giorni successivi al trattamento. Ixazomib non è raccomandato in donne potenzialmente fertili che non usano misure contraccettive.

Quando ixazomib viene somministrato in associazione con desametasone, noto per essere un induttore debole-moderato del CYP3A4, o con altri enzimi ed altre proteine di trasporto, è necessario prendere in considerazione il rischio di una riduzione dell'efficacia della contraccezione orale. Pertanto, le donne che utilizzano contraccettivi ormonali orali devono adottare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera.

Gravidanza

Ixazomib non è raccomandato durante la gravidanza poiché può causare danni al feto se somministrato a una donna in gravidanza. Pertanto le donne devono evitare una gravidanza durante il trattamento con ixazomib.

Non esistono dati relativi all'uso di ixazomib in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Ixazomib viene somministrato in associazione con lenalidomide, un farmaco strutturalmente affine alla talidomide, nota sostanza teratogena per l'uomo e responsabile di difetti congeniti severi potenzialmente letali. Se la lenalidomide viene assunta durante la gravidanza, è prevedibile un effetto teratogeno nell'uomo. Tutte le pazienti devono attenersi alle condizioni previste dal Piano di prevenzione della gravidanza, tranne in caso di dati attendibili che dimostrino la mancanza di fertilità. Fare riferimento al vigente RCP aggiornato della lenalidomide.

Allattamento

Non è noto se ixazomib o suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non sono disponibili dati sugli animali. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso e pertanto l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con ixazomib.

Ixazomib viene somministrato in associazione con lenalidomide e, a causa dell'uso di lenalidomide, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con ixazomib (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ixazomib altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Durante le sperimentazioni cliniche sono stati osservati stanchezza e capogiri. È necessario avvisare i pazienti di non guidare né usare macchinari nel caso in cui si manifestino questi sintomi.

4.8 Effetti indesiderati

Poiché ixazomib viene somministrato in associazione con lenalidomide e desametasone, fare riferimento ai rispettivi RCP per ulteriori effetti indesiderati.

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di NINLARO si basa sui dati disponibili degli studi clinici e sull'esperienza post-marketing finora acquisita. Le frequenze delle reazioni avverse descritte di seguito e nella Tabella 3 sono state stabilite in base ai dati ottenuti dagli studi clinici.

Salvo diversamente indicato, i dati presentati di seguito sono i dati aggregati sulla sicurezza dello studio pivotale globale di fase III C16010 (n = 720) e dello studio in doppio cieco, controllato con placebo, C16010 China Continuation Study (n = 115). Le reazioni avverse segnalate più di frequente ($\geq 20\%$) nei 418 pazienti trattati con il regime contenente ixazomib e nei 417 pazienti nel regime con placebo sono state: diarrea (47% vs 38%), trombocitopenia (41% vs 24%), neutropenia (37% vs 36%), stipsi (31% vs 24%), infezioni delle vie aeree superiori (28% vs 24%), neuropatia periferica (28% vs 22%), nausea (28% vs 20%), dolore alla schiena (25% vs 21%), rash (25% vs 15%), edema periferico (24% vs 19%), vomito (23% vs 12%) e bronchite (20% vs 15%). Le reazioni avverse serie segnalate in $\geq 2\%$ dei pazienti hanno incluso diarrea (3%), trombocitopenia (2%) e bronchite (2%).

Tabella delle reazioni avverse

Per classificare la frequenza di una reazione avversa al farmaco (ADR) si applicano le seguenti convenzioni: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni classificazione per sistemi ed organi, le reazioni avverse al farmaco sono elencate per frequenza, iniziando dalle reazioni avverse più frequenti. Entro ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono elencate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3: Reazioni avverse nei pazienti trattati con ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone (tutti i gradi, Grado 3 e Grado 4)

Classificazione per sistemi e organi / Reazioni avverse	Reazioni avverse (tutti i gradi)	Reazioni avverse di Grado 3	Reazioni avverse di Grado 4
Infezioni ed infestazioni			
Infezioni delle vie aeree superiori	Molto comune	Comune	
Bronchite	Molto comune	Comune	
Herpes zoster	Comune	Comune	
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Trombocitopenia*	Molto comune	Molto comune	Comune
Neutropenia*	Molto comune	Molto comune	Comune
Microangiopatia trombotica	Raro		Raro
Porpora trombotica trombocitopenica [†]	Raro	Raro	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Sindrome da lisi tumorale [†]	Raro	Raro	Raro
Patologie del sistema nervoso			
Neuropatie periferiche*	Molto comune	Comune	
Disturbi da encefalopatia posteriore reversibile* [†]	Raro	Raro	Raro
Mielite trasversa [†]	Raro	Raro	
Patologie gastrointestinali			
Diarrea	Molto comune	Comune	
Stipsi	Molto comune	Non comune	
Nausea	Molto comune	Comune	
Vomito	Molto comune	Non comune	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Rash*	Molto comune	Comune	
Sindrome di Stevens-Johnson [†]	Raro	Raro	
Dermatosi neutrofila febbrile acuta	Raro	Raro	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Mal di schiena	Molto comune	Non comune	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Edema periferico	Molto comune	Comune	

Nota: le reazioni avverse al farmaco incluse sotto forma di termini preferiti si basano sulla versione 23.0 di MedDRA.

*Il termine descrive un raggruppamento di termini preferiti.

[†]Segnalata al di fuori degli studi di fase 3

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Interruzioni del trattamento

Per ogni reazione avversa, ≤ 3% dei pazienti nel regime con ixazomib ha interrotto l'assunzione di uno o più dei tre medicinali.

Trombocitopenia

Durante il trattamento, il 2% dei pazienti trattati in entrambi i regimi, sia quello contenente ixazomib che quello contenente placebo, hanno presentato una conta piastrinica ≤ 10.000/mm³. Meno dell'1% dei pazienti ha presentato una conta piastrinica ≤ 5.000/mm³ durante il trattamento con entrambi i regimi. La presenza di trombocitopenia ha comportato l'interruzione di uno o più dei tre farmaci nel 2% dei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib e nel 3% dei pazienti trattati con il regime

contenente placebo. La trombocitopenia non ha causato un aumento della frequenza degli eventi emorragici o delle trasfusioni di piastrine.

Tossicità gastrointestinali

La presenza di diarrea ha comportato l'interruzione di uno o più dei tre medicinali nel 2% dei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib e nell'1% dei pazienti trattati con il regime contenente placebo.

Rash

Si sono verificati casi di rash nel 25% dei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib rispetto al 15% dei pazienti trattati con il regime contenente placebo. La forma di rash più comune segnalata in entrambi i regimi è stata di tipo maculo-papulare e maculare. Un rash di Grado 3 è stato segnalato nel 3% dei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib rispetto al 2% dei pazienti trattati con il regime contenente placebo. La comparsa di rash ha comportato l'interruzione di uno o più dei tre medicinali in meno dell'1% dei pazienti con entrambi i regimi.

Neuropatia periferica

Si sono verificati casi di neuropatia periferica nel 28% dei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib rispetto al 22% dei pazienti trattati con il regime contenente placebo. Sono state segnalate reazioni avverse di neuropatia periferica di Grado 3 nel 2% dei pazienti nel regime contenente ixazomib rispetto all'1% nel regime contenente placebo. La reazione segnalata con maggiore frequenza è stata la neuropatia periferica sensoriale (nel 21% e nel 15% dei pazienti trattati rispettivamente con il regime contenente ixazomib e placebo). Con nessuno dei due regimi sono stati segnalati casi frequenti di neuropatia periferica motoria (< 1%). La presenza di neuropatia periferica ha comportato l'interruzione di uno o più dei tre farmaci nel 3% dei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib rispetto a meno dell'1% dei pazienti trattati con il regime contenente placebo.

Patologie dell'occhio

Nonostante siano state segnalate patologie dell'occhio con molti differenti termini preferiti, la loro frequenza in forma aggregata è risultata del 34% fra i pazienti trattati con il regime contenente ixazomib e del 28% fra i pazienti trattati con il regime contenente placebo. Le reazioni avverse più comuni sono state: visione offuscata (6% nel regime con ixazomib e 5% nel regime con placebo), secchezza oculare (6% nel regime con ixazomib e 1% nel regime con placebo), congiuntivite (8% nel regime con ixazomib e 2% nel regime con placebo) e cataratta (13% nel regime con ixazomib e 17% nel regime con placebo). Reazioni avverse di Grado 3 sono state segnalate nel 6% dei pazienti nel regime con ixazomib e nell'8% dei pazienti nel regime con placebo.

Altre reazioni avverse

In base ai dati aggregati raccolti dallo studio pivotale globale di fase III C16010 (n = 720) e dallo studio in doppio cieco, controllato con placebo C16010 China Continuation Study (n = 115), nei regimi con ixazomib e con placebo si sono verificate con frequenza simile le seguenti reazioni avverse: stanchezza (28% vs 26%), riduzione dell'appetito (13% vs 11%), ipotensione (5% vs 4%), scompenso cardiaco[†] (5% per entrambi i trattamenti), aritmia[†] (17% vs 16%) e compromissione epatica con alterazioni enzimatiche[†] (11% vs 9%).

La frequenza di eventi avversi severi (Grado 3-4) di ipokaliemia è stata maggiore nel regime contenente ixazomib (7%) rispetto al regime contenente placebo (2%).

Tra i pazienti in terapia con l'associazione di ixazomib, lenalidomide e desametasone sono stati segnalati rari casi di polmonite di origine micotica o virale con conseguente *exitus*.

[†] Quesiti MedDRA standardizzati (SMQ)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio nei pazienti che hanno assunto NINLARO. I sintomi del sovradosaggio sono generalmente in linea con i rischi noti associati a NINLARO (vedere paragrafo 4.8). Un sovradosaggio di 12 mg (assunti in un'unica dose) ha causato eventi avversi gravi, quali nausea grave, polmonite da aspirazione, insufficienza multiorgano e morte.

Non sono noti antidoti specifici in caso di sovradosaggio di ixazomib. In caso di sovradosaggio, tenere sotto stretta osservazione il paziente per la comparsa di reazioni avverse (paragrafo 4.8) e fornire adeguate terapie di supporto. Ixazomib non è dializzabile (vedere paragrafo 5.2).

I casi di sovradosaggio sono stati più comuni nei pazienti che iniziavano il trattamento con NINLARO. L'importanza di seguire attentamente tutte le istruzioni sulle dosi da assumere deve essere discussa con i pazienti che iniziano il trattamento. Istruire i pazienti ad assumere il dosaggio raccomandato come indicato poiché il sovradosaggio ha causato decessi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XG03

Meccanismo d'azione

Il profarmaco ixazomib citrato è una sostanza che, in condizioni fisiologiche, si idrolizza rapidamente trasformandosi nella forma biologicamente attiva, ixazomib.

Ixazomib è un inibitore orale del proteasoma, altamente selettivo e reversibile. Ixazomib si lega preferenzialmente alla sub-unità beta 5 del proteasoma 20S, inibendone l'attività chimotripsino-simile.

Ixazomib ha indotto l'apoptosi in diverse tipologie di cellule tumorali *in vitro*. Ixazomib ha dimostrato citotossicità *in vitro* su cellule mielomatose di pazienti in recidiva dopo numerose precedenti terapie, tra cui bortezomib, lenalidomide e desametasone. L'associazione di ixazomib e lenalidomide ha dimostrato un effetto citotossico sinergico su svariate linee cellulari di mieloma. *In vivo*, ixazomib ha dimostrato di possedere attività antitumorale in vari modelli di xenotrapianto tumorale, compresi modelli di mieloma multiplo. *In vitro*, ixazomib ha esibito un effetto sulle linee cellulari presenti nel microambiente del midollo osseo, come le cellule dell'endotelio vascolare, gli osteoclasti e gli osteoblasti.

Elettrofisiologia cardiaca

Dai risultati di un'analisi farmacocinetica-farmacodinamica dei dati ottenuti da 245 pazienti, ixazomib non ha prolungato l'intervallo QTc a esposizioni clinicamente rilevanti. Alla dose di 4 mg, la variazione media del QTcF rispetto al basale è stata calcolata a 0,07 ms (IC al 90%; -0,22, 0,36) in base a un'analisi basata su modelli. L'impossibilità di evidenziare un rapporto tra la concentrazione di ixazomib e l'intervallo RR sembra indicare l'assenza di effetti clinicamente significativi di ixazomib sulla frequenza cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di ixazomib in associazione con lenalidomide e desametasone sono state valutate in uno studio di superiorità di fase III, multicentrico, internazionale, randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo (C16010), condotto su pazienti affetti da mieloma multiplo recidivato e/o refrattario e sottoposti ad almeno una precedente terapia. In totale, 722 pazienti (popolazione *intent-to-treat* [ITT]) sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere un'associazione di ixazomib, lenalidomide e desametasone (N = 360; regime con ixazomib) oppure placebo, lenalidomide e desametasone (N = 362; regime con placebo) fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabile.

Nello studio sono stati arruolati pazienti con mieloma multiplo refrattario, inclusi quelli con refrattarietà primaria, pazienti ricaduti in seguito a precedente terapia ed infine i pazienti che erano ricaduti e anche refrattari a qualsiasi precedente terapia. Sono stati considerati eleggibili all'arruolamento i pazienti che avevano cambiato terapia prima della progressione della malattia, nonché i pazienti con malattie cardiovascolari sotto controllo. Da questo studio di fase III sono stati esclusi i pazienti refrattari alla lenalidomide o agli inibitori del proteasoma e i pazienti sottoposti a più di tre precedenti terapie. Per le finalità dello studio, la malattia refrattaria è stata definita come progressione in corso di trattamento o entro 60 giorni dall'assunzione dell'ultima dose di lenalidomide o di un inibitore del proteasoma. Poiché i dati disponibili per questi pazienti sono limitati, si raccomanda un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici prima di iniziare il regime contenente ixazomib.

Per tutti i pazienti in entrambi i gruppi di trattamento è stata raccomandata una profilassi antitrombotica, secondo quanto previsto dall'RCP della lenalidomide. Ai pazienti sono stati somministrati, come terapia di profilassi e/o per la gestione dei sintomi, altri farmaci concomitanti come antiemetici, antivirali e antistaminici, a discrezione del medico.

I pazienti hanno assunto una dose di ixazomib 4 mg o di placebo nei Giorni 1, 8 e 15 insieme a lenalidomide (25 mg) dal Giorno 1 al Giorno 21 e desametasone (40 mg) nei Giorni 1, 8, 15 e 22 di un ciclo di 28 giorni. Ai pazienti con compromissione renale è stata somministrata una dose iniziale di lenalidomide secondo quanto previsto dal relativo RCP. Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia o comparsa di tossicità inaccettabili.

I dati demografici e le caratteristiche della malattia al basale erano bilanciati e sovrapponibili tra i due bracci dello studio. L'età mediana era di 66 anni, con un intervallo di 38-91 anni; il 58% dei pazienti aveva più di 65 anni. Il 57% dei pazienti era di genere maschile. L'85% della popolazione era caucasica, il 9% asiatica e il 2% nera. Il 93% dei pazienti presentava un performance status ECOG di 0-1 e il 12% uno stadio di malattia al basale III ISS (N = 90). Il 25% dei pazienti aveva una clearance della creatinina < 60 ml/min. Il 23% dei pazienti era affetto da malattia delle catene leggere e nel 12% dei casi la malattia era misurabile solo mediante dosaggio delle catene leggere libere. Il 19% presentava anomalie citogenetiche ad alto rischio (del[17], t[4;14], t[14;16], N = 137), il 10% (N = 69) presentava l'anomalia del(17) e il 34% (N = 247) presentava amplificazione 1q. In precedenza i pazienti avevano ricevuto da una a tre terapie (mediana: 1), inclusi trattamenti pregressi con bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), talidomide (45%), lenalidomide (12%) e melfalan (81%). Il 57% dei pazienti era stato già sottoposto a un trapianto di cellule staminali. Il 77% dei pazienti era in recidiva dopo essere stato sottoposto alle precedenti terapie, mentre l'11% era refrattario alle precedenti terapie. La condizione di refrattarietà primaria, cioè malattia stabile o progressione di malattia come migliore risposta dopo tutte le precedenti terapie, è stata documentata nel 6% dei pazienti.

L'endpoint primario era rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo quanto stabilito dai Consensus Uniform Response Criteria dell'International Myeloma Working Group (IMWG) del 2011, e valutato da un comitato di revisione indipendente (IRC) che ha lavorato in cieco, basandosi sui risultati ottenuti dal laboratorio centrale. La risposta è stata valutata ogni 4 settimane, fino a progressione della malattia. All'analisi primaria (durata mediana del follow-up: 14,7 mesi, con mediana di 13 cicli) è stata riscontrata una differenza della PFS statisticamente significativa tra i

bracci di trattamento. I risultati relativi alla PFS sono riassunti nella Tabella 4 e nella Figura 1. Il miglioramento della PFS nel regime con ixazomib è stato confermato dai miglioramenti del tasso di risposta globale.

Tabella 4: Sopravvivenza libera da progressione e risultati della risposta in pazienti con mieloma multiplo trattati con ixazomib o placebo in associazione con lenalidomide e desametasone (popolazione *intent-to-treat*, analisi primaria)

	Ixazomib + lenalidomide e desametasone (N = 360)	Placebo + lenalidomide e desametasone (N = 362)
Sopravvivenza libera da progressione		
Eventi, n. (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (mesi)	20,6	14,7
valore <i>p</i> *	0,012	
Rapporto di rischio (Hazard ratio) [†] (IC al 95%)	0,74 (0,59-0,94)	
Tasso di risposta globale (ORR)[‡], n. (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Categoria di risposta, n. (%)		
Risposta completa (CR)	42 (11,7)	24 (6,6)
Risposta parziale molto buona (VGPR)	131 (36,4)	117 (32,3)
Risposta parziale (PR)	109 (30,3)	118 (32,6)
Tempo alla risposta, mesi		
Mediana	1,1	1,9
Durata della risposta[§], mesi		
Mediana	20,5	15,0

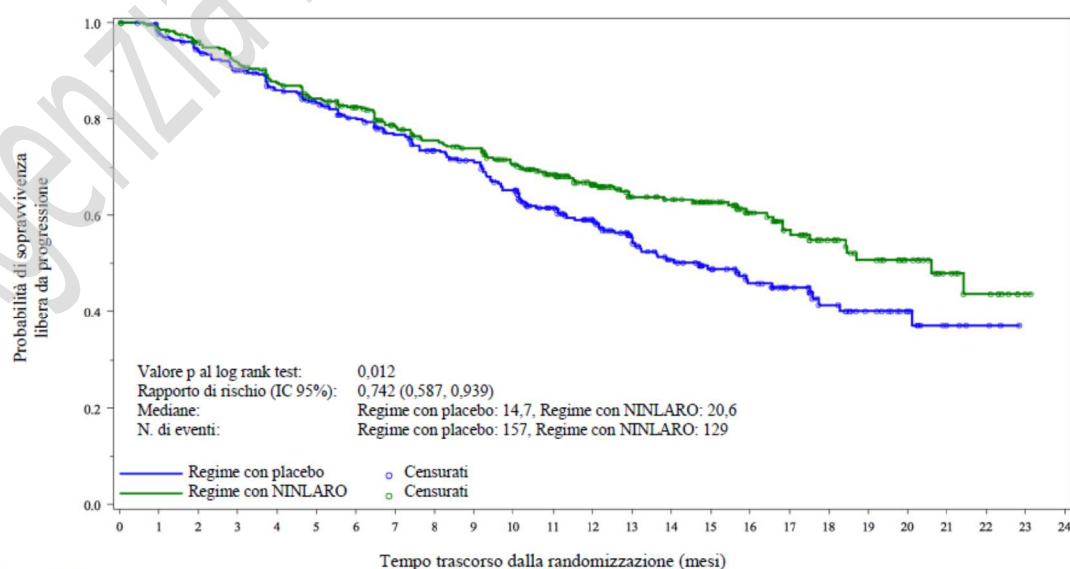
*Il valore *p* si basa sul log-rank test stratificato.

[†]Il rapporto di rischio (hazard ratio, HR) si basa su un modello di regressione a rischi proporzionali di Cox stratificato. Un rapporto di rischio inferiore a 1 indica un vantaggio a favore del regime con ixazomib.

[‡]ORR = CR+VGPR+PR

[§]Basata sul numero di pazienti rispondenti nella popolazione con risposta valutabile.

Figura 1: Diagramma di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione nella popolazione *intent-to-treat* (analisi primaria)



Numero di pz. a rischio:	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0	
Regime con placebo																										
Regime con NINLARO	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0	0

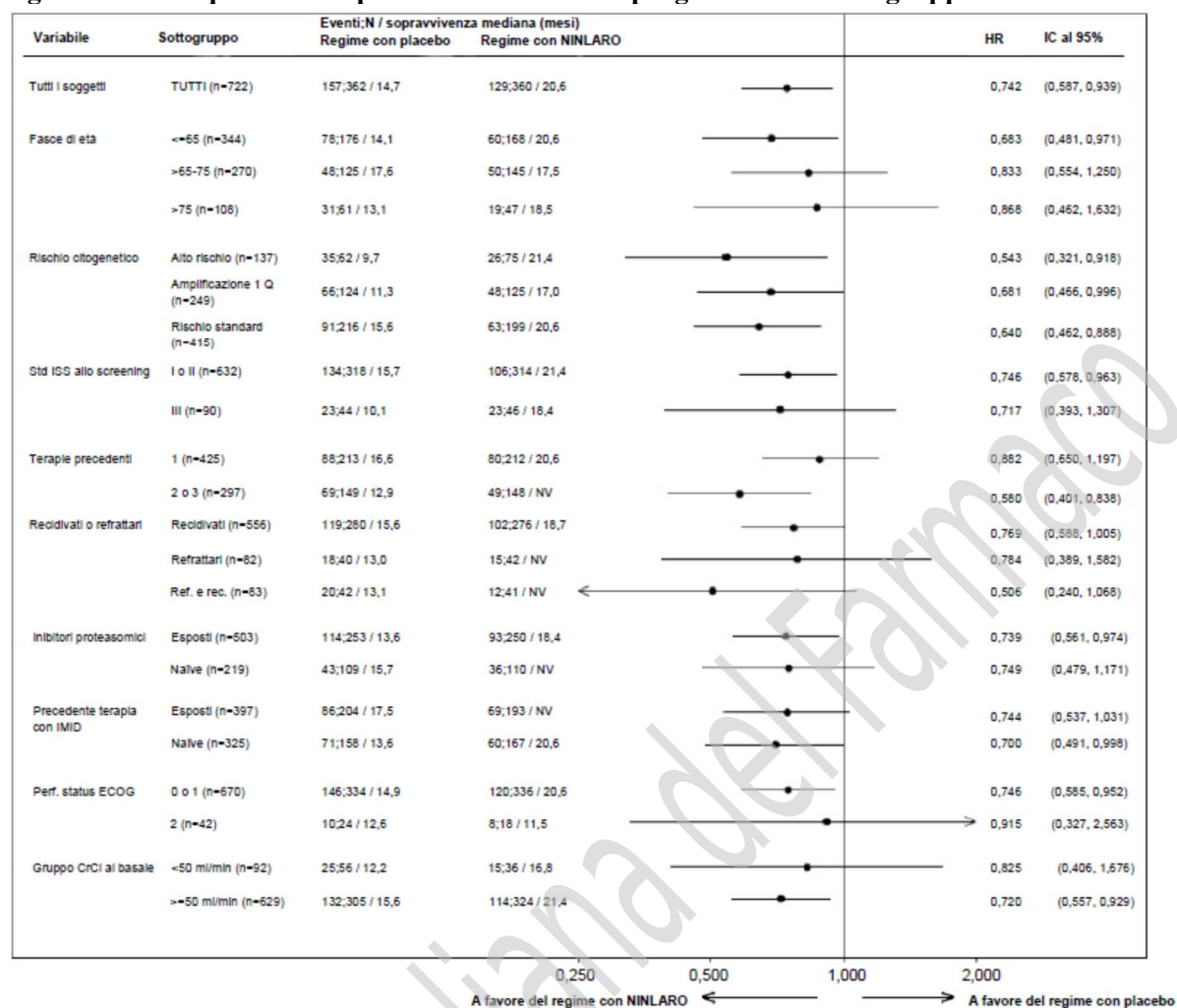
È stata eseguita una seconda analisi, non inferenziale, della PFS con un follow-up mediano di 23 mesi. Durante questa analisi, la PFS mediana stimata nella popolazione ITT è stata di 20 mesi nel gruppo di pazienti trattati con il regime contenente ixazomib e 15,9 mesi nel gruppo di pazienti trattati con il regime contenente placebo (HR = 0,82 [IC al 95% (0,67, 1,0)]). Per i pazienti sottoposti in precedenza a una sola terapia, la PFS mediana è stata di 18,7 mesi nel regime con ixazomib e 17,6 mesi nel regime con placebo (HR = 0,99). Per i pazienti sottoposti in precedenza a 2 o 3 terapie, la PFS è stata di 22,0 mesi nel regime con ixazomib e 13,0 mesi nel regime con placebo (HR = 0,62).

Nell'analisi finale per OS con un follow-up di durata mediana corrispondente a circa 85 mesi, l'OS mediana nella popolazione ITT è stata di 53,6 mesi per i pazienti trattati con il regime contenente ixazomib e 51,6 mesi per i pazienti trattati con il regime contenente placebo (HR = 0,94 [IC al 95%: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Per i pazienti sottoposti in precedenza a una sola terapia, l'OS mediana è stata di 54,3 mesi nel regime con ixazomib e 58,3 mesi nel regime con placebo (HR = 1,02 [IC al 95%: 0,80, 1,29]). Per i pazienti sottoposti in precedenza a 2 a 3 terapie, l'OS mediana è stata di 53,0 mesi nel regime con ixazomib e 43,0 mesi nel regime con placebo (HR = 0,85 [IC al 95%: 0,64, 1,11]).

Uno studio di fase III randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo (n = 115) è stato condotto in Cina con un disegno e criteri di eleggibilità simili. Molti dei pazienti arruolati che in questo studio presentavano alla diagnosi iniziale una malattia in fase avanzata di stadio III secondo Durie-Salmon (69%), erano già stati sottoposti ad almeno 2 terapie precedenti (60%) e risultavano refrattari alla talidomide (63%). All'analisi primaria (follow-up mediano di 8 mesi con una mediana di 6 cicli di trattamento), la PFS mediana era di 6,7 mesi nel regime con ixazomib rispetto a 4 mesi nel regime con placebo (valore p = 0,035, HR = 0,60). All'analisi finale per OS con un follow-up mediano di 19,8 mesi, la OS era migliorata nei pazienti trattati con il regime contenente ixazomib rispetto al placebo [valore p = 0,0014, HR = 0,42, IC al 95%: 0,242, 0,726]).

Poiché il mieloma multiplo è una malattia eterogenea, nello studio di fase III (C16010) i benefici della terapia possono variare tra i sottogruppi (vedere Figura 2).

Figura 2: Forest plot della sopravvivenza libera da progressione in sottogruppi



Nello studio di fase III (C16010), 10 pazienti (5 in ogni gruppo di trattamento) presentavano una compromissione renale severa al basale. Dei 5 pazienti trattati con il regime contenente ixazomib, uno ha ottenuto una risposta parziale confermata e 3 una malattia stabile confermata (comunque 2 erano risposte parziali non confermate e 1 una risposta parziale molto buona non confermata). Dei 5 pazienti trattati con il regime contenente placebo, 2 hanno ottenuto una risposta parziale molto buona confermata.

La qualità di vita, valutata in base ai punteggi ottenuti da questionari sullo stato di salute globale (EORTC QLQ-C30 e MY-20), è stata mantenuta durante il trattamento ed è risultata sovrapponibile nei due gruppi terapeutici nello studio di fase III (C16010).

Popolazione pediatrica

L'Agencia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con ixazomib in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il mieloma multiplo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale, il picco di concentrazione plasmatica di ixazomib è stato raggiunto circa un'ora dopo l'assunzione. La biodisponibilità orale assoluta media è del 58%. L'AUC di ixazomib aumenta in modo proporzionale alla dose per valori compresi tra 0,2mg e 10,6 mg.

La somministrazione insieme a un pasto ad alto contenuto lipidico riduce l'AUC di ixazomib del 28% rispetto alla somministrazione a digiuno la mattina (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Ixazomib si lega per il 99% alle proteine plasmatiche e viene distribuito all'interno degli eritrociti con un rapporto tra AUC sangue-plasma pari a 10. Il volume di distribuzione allo stato di equilibrio è 543 L.

Biotrasformazione

In seguito a somministrazione orale di una dose radiomarcata, il 70% del materiale totale relativo al farmaco presente nel plasma era rappresentato da ixazomib. Si ritiene che il principale meccanismo di clearance di ixazomib sia la metabolizzazione ad opera di vari enzimi CYP e proteine non-CYP. A concentrazioni di ixazomib clinicamente rilevanti, gli studi in vitro con isoenzimi del citocromo P450 espressi da cDNA umano indicano che nessun isoenzima CYP specifico contribuisce in modo preponderante al metabolismo di ixazomib, e che le proteine non-CYP svolgono un ruolo nel metabolismo complessivo. A concentrazioni superiori a quelle osservate negli studi clinici, ixazomib è stato metabolizzato da più isoforme CYP con contributi stimati di 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) e 2C9 (< 1%).

Eliminazione

Ixazomib mostra un profilo di eliminazione multi-esponenziale. In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance (CL) sistemica era circa 1,86 L/h, con una variabilità interindividuale del 44%. L'emivita terminale ($t_{1/2}$) di ixazomib era di 9,5 giorni. Con una somministrazione settimanale per via orale, al Giorno 15 è stato osservato un accumulo all'incirca doppio nell'AUC.

Escrezione

In seguito a somministrazione orale di una dose singola di ^{14}C -ixazomib a 5 pazienti con tumore in stadio avanzato, il 62% della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine e il 22% nelle feci. La forma invariata di ixazomib rappresentava meno del 3,5% della dose somministrata rintracciata nelle urine.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

La farmacocinetica di ixazomib è simile nei pazienti con funzionalità epatica normale e nei pazienti con compromissione epatica lieve (bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN oppure bilirubina totale $>$ 1-1,5 x ULN e qualsiasi valore di AST), secondo i risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica di popolazione.

La farmacocinetica di ixazomib è stata caratterizzata nei pazienti con funzionalità epatica normale a una dose di 4 mg (N = 12), nei pazienti con compromissione epatica moderata (bilirubina totale $>$ 1,5-3 x ULN; N = 13) a una dose di 2,3 mg o in caso di compromissione epatica severa (bilirubina totale $>$ 3 x ULN, N = 18) a una dose di 1,5 mg. L'AUC dose-normalizzata della frazione non legata del farmaco è risultata del 27% superiore nei pazienti con compromissione epatica moderata o severa, rispetto ai pazienti con funzionalità epatica normale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di ixazomib è simile nei pazienti con funzionalità renale normale e nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina \geq 30 ml/min), secondo i risultati ottenuti da un'analisi farmacocinetica di popolazione.

La farmacocinetica di ixazomib è stata caratterizzata a una dose di 3 mg nei pazienti con funzionalità renale normale (clearance della creatinina ≥ 90 ml/min, N = 18), nei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min, N = 14) o nei pazienti con ESRD e necessità di dialisi (N = 6). L'AUC della frazione non legata del farmaco è risultata del 38% superiore nei pazienti con compromissione renale severa o ESRD con necessità di dialisi, rispetto ai pazienti con funzionalità renale normale. Le concentrazioni pre-filtro e post-filtro di ixazomib misurate durante le sedute di emodialisi sono risultate simili, a indicare che ixazomib non è dializzabile (vedere paragrafo 4.2).

Età, sesso, etnia

In base ai risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione, non sono stati riscontrati effetti clinicamente significativi dovuti a fattori quali età (23-91 anni), genere, superficie corporea ($1,2-2,7$ m²) o etnia sulla clearance di ixazomib. L'AUC mediana è risultata del 35% superiore nei pazienti di origine asiatica; tuttavia, le AUC di ixazomib nei pazienti caucasici e asiatici sono risultate in parte coincidenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità

Ixazomib non ha mostrato attività mutagena in un test di mutazione batterica inversa (test di Ames) né attività clastogena in un test del micronucleo sul midollo osseo nei topi. Ixazomib è risultato positivo in un test di clastogenicità *in vitro* sui linfociti del sangue periferico umano. Tuttavia, ixazomib è risultato negativo in un test di Ames eseguito *in vivo* sui topi, in cui è stata valutata la percentuale di DNA danneggiato nello stomaco e nel fegato. Pertanto, le evidenze indicano che ixazomib non è considerato un farmaco con un rischio genotossico.

Sviluppo riproduttivo ed embriofetale

Ixazomib ha causato tossicità embriofetale in ratti e conigli femmina gravidi solo a dosi tossiche per la madre e ad esposizioni leggermente superiori a quelle osservate nei pazienti che assumono la dose raccomandata. Non sono stati condotti studi con ixazomib sulla fertilità e lo sviluppo nelle prime fasi embrionali, né studi di tossicologia pre- e post-natale; sono state eseguite tuttavia analisi sui tessuti riproduttivi negli studi di tossicità generale. Non sono emersi effetti dovuti al trattamento con ixazomib sugli organi riproduttivi maschili o femminili in studi condotti sui ratti (durata fino a 6 mesi) e sui cani (durata fino a 9 mesi).

Tossicologia e/o farmacologia animale

In studi di tossicità a dosi ripetute e con cicli multipli condotti su ratti e cani, i principali organi bersaglio sono stati l'apparato gastrointestinale, i tessuti linfatici e il sistema nervoso. In uno studio della durata di 9 mesi (10 cicli) condotto su cani a cui è stato somministrato il farmaco per via orale con una posologia che riproduceva il regime clinico (cicli di 28 giorni), sono stati osservati effetti neuronali microscopici, generalmente trascurabili e solo a dosi di 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Dopo l'interruzione del trattamento, la maggioranza dei reperti relativi agli organi bersaglio ha dimostrato un recupero da parziale a totale, ad eccezione dei reperti neuronali nei gangli spinali lombari e nel cordone dorsale.

In seguito a somministrazione orale, uno studio sulla distribuzione tissutale nei ratti ha evidenziato che i tessuti cerebrali e spinali erano quelli con i livelli più bassi, a indicare che la penetrazione di ixazomib attraverso la barriera ematoencefalica sembra essere limitata. Tuttavia, la rilevanza di questi dati per l'uomo è sconosciuta.

Gli studi preclinici farmacologici di sicurezza, eseguiti sia *in vitro* (sui canali hERG) sia *in vivo* (su cani seguiti con telemetria dopo somministrazione di una singola dose orale) non hanno evidenziato

effetti dovuti a ixazomib sulle funzioni cardiovascolari o respiratorie con un'AUC superiore a 8 volte il valore clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

NINLARO 2,3 mg capsule rigide

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Talco

Involucro delle capsule

Gelatina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Propilenglicole
Idrossido di potassio
Ossido di ferro nero (E172)

NINLARO 3 mg capsule rigide

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Talco

Involucro delle capsule

Gelatina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca
Propilenglicole
Idrossido di potassio
Ossido di ferro nero (E172)

NINLARO 4 mg capsule rigide

Contenuto delle capsule

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Talco

Involucro delle capsule

Gelatina
Diossido di titanio (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca

Propilenglicole

Iodossido di potassio

Ossido di ferro nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC-alluminio/alluminio, contenente una capsula, sigillato all'interno di una confezione pieghevole.

Ogni scatola contiene tre confezioni pieghevoli singole con blister.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ixazomib è citotossico. Rimuovere la capsula solo immediatamente prima della somministrazione. Le capsule non devono essere aperte né schiacciate. Evitare il contatto diretto con il contenuto della capsula. In caso di rottura della capsula, evitare di sollevare la polvere durante la pulizia. In caso di contatto, lavare accuratamente con acqua e sapone.

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 novembre 2016

Data del rinnovo più recente: 12 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Dublin 22
D22 XR57
Irlanda

Takeda GmbH
Production Site Singen
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2)

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- Su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- Ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14-a del Regolamento (CE) 726/2004 e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
C16019: al fine di approfondire ulteriormente l'efficacia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire dati aggiuntivi su OS/PFS2, quando si saranno verificati approssimativamente 200 decessi, dallo studio di fase III randomizzato in doppio cieco e controllato con placebo di ixazomib come terapia di mantenimento in pazienti affetti da mieloma multiplo dopo SCT.	Settembre 2023
NSMM-5001: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà condurre uno studio internazionale prospettico osservazionale e non interventistico su pazienti affetti da mieloma multiplo e presentare una relazione con l'analisi finale quando si prevede che si saranno verificati almeno 110 eventi di PFS in soggetti prospetticamente esposti a ixazomib.	Luglio 2022