

Нинларо — Ninlaro (иксазомиб)

В комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии.

Владелец регистрационного удостоверения: TAKEDA PHARMA, A/S (Дания)

Произведено: HAUPT PHARMA AMAREG, GmbH (Германия)

Упаковано: ANDERSONBRECON (UK), Limited (Великобритания) или ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ООО (Россия)

Выпускающий контроль качества: TAKEDA PHARMA, A/S (Дания) или ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ООО (Россия)

Контакты для обращений: ТАКЕДА (Япония)

Код АТХ: L01XX50 (Ixazomib)

Активное вещество: иксазомиб (ixazomib) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата Нинларо[®]

Капсулы твердые желатиновые, №4; корпус капсулы светло-розового цвета, крышечка капсулы светло-розового цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «2.3 mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами; содержимое капсул — порошок от белого до желтовато-белого цвета.

	1 капс.
иксазомиба цитрат	3.29 мг,
что соответствует содержанию иксазомиба	2.3 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 65.66 мг, тальк — 0.7 мг, магния стеарат — 0.35 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин — 36.83 мг, титана диоксид — 1.14 мг, краситель железа оксид красный — 0.03 мг, чернила черные 10A2 (шеллак, пропиленгликоль, калия гидроксид, краситель оксид железа черный) — следовые количества.

1 шт. — блистеры (1) — обложки картонные (1) — пачки картонные с защитной наклейкой.

1 шт. — блистеры (1) — обложки картонные (1) — пачки картонные (3) — пачки картонные общие с защитной наклейкой.

Капсулы твердые желатиновые, №4; корпус капсулы светло-серого цвета, крышечка капсулы светло-серого цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «3 mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами; содержимое капсул — порошок от белого до желтовато-белого цвета.

	1 капс.
иксазомиба цитрат	4.3 мг,
что соответствует содержанию иксазомиба	3 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 64.65 мг, тальк — 0.7 мг, магния стеарат — 0.35 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин — 37.07 мг, титана диоксид — 0.89 мг, краситель железа оксид черный — 0.05 мг, чернила черные 10A2 (шеллак, пропиленгликоль, калия гидроксид, краситель оксид железа черный) — следовые количества.

1 шт. — блистеры (1) — обложки картонные (1) — пачки картонные с защитной наклейкой.

1 шт. — блистеры (1) — обложки картонные (1) — пачки картонные (3) — пачки картонные общие с защитной наклейкой.

Капсулы твердые желатиновые, №3; корпус капсулы светло-оранжевого цвета, крышечка капсулы светло-оранжевого цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «4 mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами; содержимое капсул — порошок от белого до желтовато-белого

цвета.

	1 капс.
иксазомиба цитрат	5.7 мг,
что соответствует содержанию иксазомиба	4 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая — 107.5 мг, тальк — 1.2 мг, магния стеарат — 0.6 мг.

Состав оболочки капсулы: желатин — 46.53 мг, титана диоксид — 1.13 мг, краситель железа оксид красный — 0.03 мг, краситель железа оксид желтый — 0.32 мг, чернила черные 10A2 (шеллак, пропиленгликоль, калия гидроксид, краситель оксид железа черный) — следовые количества.

1 шт. — блистеры (1) — обложки картонные (1) — пачки картонные с защитной наклейкой.

1 шт. — блистеры (1) — обложки картонные (1) — пачки картонные (3) — пачки картонные общие с защитной наклейкой.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство

Фармакологическое действие

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

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

Кардиоэлектрофизиология

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

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь медиана времени достижения C_{max} иксазомиба в плазме составляла 1 ч. Значение абсолютной биодоступности после перорального приема составляло 58% по результатам популяционного анализа фармакокинетики.

AUC иксазомиба увеличивается дозозависимым образом в диапазоне доз от 0.2 до 10.6 мг. Исследование влияния приема пищи, проведенное у пациентов, получавших однократную дозу 4 мг иксазомиба, показало, что пища с высоким содержанием жиров понижала AUC иксазомиба на 28% и C_{max} на 69%.

Распределение

Связывание иксазомиба с белками плазмы составляет 99%, распределяется в эритроциты происходит с соотношением «кровь-плазма», составляющем 10. V_d в равновесном состоянии составляет 543 л.

Метаболизм

После перорального приема дозы с радиоизотопной меткой иксазомиб представлял 70% всего связанного с препаратом радиоактивного материала в плазме. Основным механизмом выведения иксазомиба считают метаболизм под действием множественных ферментов CYP и не-CYP белков. При клинически значимых уровнях концентрации иксазомиба исследования *in vitro* с использованием изоферментов цитохрома P450, полученных на основе человеческой комплементарной ДНК, показали, что не существует специфического изофермента CYP, преимущественно участвующего в метаболизме иксазомиба. При концентрациях более высоких, чем

клинические, иксазомиб подвергался метаболизму под действием многих изоформ CYP с оценочными долями участия: 3A4 (42%), 1A2 (26%), 2B6 (16%), 2C8 (6%), 2D6 (5%), 2C19 (5 %) и 2C9 (< 1%).

Выведение

По результатам популяционного анализа фармакокинетики системный клиренс составлял около 1.9 л/ч с изменчивостью индивидуальных значений величиной 44%. $T_{1/2}$ иксазомиба в конечной фазе составлял 9.5 сут. После еженедельного перорального применения отношение накопления было определено как двукратное.

После перорального приема однократной дозы ^{14}C -иксазомиба у 5 пациентов с распространенной злокачественной опухолью 62% поступившей радиоактивности было выведено с мочой и 22% с калом. Неизмененный иксазомиб, выведенный с мочой, составлял <3.5% введенной дозы.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, этническая принадлежность. Не наблюдалось клинически значимого влияния возраста (в диапазоне 23-91 года), пола, площади поверхности тела (диапазон 1.2-2.7 м²) или расовой принадлежности на клиренс иксазомиба на основании популяционного анализа фармакокинетики.

Нарушения функции печени. Фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (общий билирубин \leq ВГН и АСТ>ВГН, или общий билирубин >1-1.5×ВГН и любое значение АСТ) на основании популяционного анализа фармакокинетики.

Фармакокинетические данные были описаны у пациентов с нормальной функцией печени при приеме иксазомиба в дозе 4 мг (n=12), с умеренными нарушениями функции печени при дозе 2.3 мг (общий билирубин >1.5-3×ВГН, n=13) или тяжелыми нарушениями функции печени при дозе 1.5 мг (общий билирубин > 3 × ВГН, n=18). Нормализованные по дозе средние значения AUC были на 20% выше у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению с пациентами с нормальной

функцией печени.

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

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

Показания препарата Нинларо[®]

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