



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-16806717-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-16806717-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MYVITLA / IXAZOMIB CITRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / IXAZOMIB CITRATO 2,3 mg, 3 mg y 4 mg; aprobada por Certificado N° 58.472.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TAKEDA PHARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MYVITLA / IXAZOMIB CITRATO, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS DURAS / IXAZOMIB CITRATO 2,3 mg, 3 mg y 4 mg; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2020-76412088-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-76412432-APN-DERM#ANMAT - IF-2020-76413155-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-76413298-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-76413431-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.472, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-16806717-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.12.22 18:05:01 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.12.22 18:05:07 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

MYVITLA®

IXAZOMIB 2,3 mg

1 ó 3 Cápsulas Duras*

Uso Oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

FÓRMULA

Citrato de Ixazomib 3,29 mg (equivalente a 2,3 mg de Ixazomib); Excipientes: Celulosa Microcristalina, Talco, Estearato de magnesio.

POSOLOGÍA: Según prescripción médica. **Leer el prospecto antes de su uso.**

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada. Producto citotóxico.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg, Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited, Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 (C1430DNN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.472

Lote N°:

Vto:

*El mismo texto aplica para la presentación de 1 ó 3 Cápsulas Duras



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16806717 ROT 2.3mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 10:20:19 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 10:20:20 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

MYVITLA®

IXAZOMIB 3 mg

1 ó 3 Cápsulas Duras*

Uso Oral

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Citrato de Ixazomib 4,30 mg (equivalente a 3,0 mg de Ixazomib); Excipientes: Celulosa Microcristalina, Talco, Estearato de Magnesio.

POSOLOGÍA: Según prescripción médica. **Leer el prospecto antes de su uso.**

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada. Producto citotóxico.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg, Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited, Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 (C1430DNN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.472

Lote N°:

Vto:

*El mismo texto aplica para la presentación de 1 ó 3 Cápsulas Duras



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16806717 ROT 3mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 10:20:50 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 10:20:50 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

MYVITLA®

IXAZOMIB 4 mg

1 ó 3 Cápsulas Duras*

Uso Oral

Industria Alemana

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA

Citrato de Ixazomib 5,7 mg (equivalente a 4 mg de Ixazomib); Excipientes: Celulosa Microcristalina, Talco, Estearato de Magnesio.

POSOLOGÍA: Según prescripción médica. **Leer el prospecto antes de su uso.**

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada. Producto citotóxico.

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg, Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited, Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 (C1430DNN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.472

Lote N°:

Vto:

*El mismo texto aplica para la presentación de 1 ó 3 Cápsulas Duras



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16806717 ROT 4mg

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 10:21:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 10:21:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MYVITLA®

IXAZOMIB

4 mg – 3 mg – 2,3 mg

Cápsulas Duras

Vía de administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cápsulas duras de 4 mg de MYVITLA

Cápsulas duras de 3 mg de MYVITLA

Cápsulas duras de 2,3 mg de MYVITLA

Componentes	4 mg	3 mg	2,3 mg
Citrato de Ixazomib (equivalente a Ixazomib)	5.7 (4,0)	4.30 (3,0)	3.29 (2,3)
Celulosa Microcristalina	107,5	64,65	65,66
Talco	1,2	0,70	0,70
Estearato de Magnesio	0,6	0,35	0,35
Peso total (mg)	115,0	70,00	70,00
Cubierta de la cápsula de gelatina dura impresa	-	-	-

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros antineoplásicos, Código ATC: L01XX50

INDICACIONES

MYVITLA está indicado en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Ixazomib es un inhibidor oral del proteasoma, altamente selectivo y reversible, que se une a e inhibe de manera preferencial la actividad de tipo quimotripsina de la subunidad beta 5 del proteasoma 20S.

Ixazomib indujo la apoptosis de varios tipos de células tumorales *in vitro*. El Ixazomib demostró citotoxicidad *in vitro* contra las células de mieloma de los pacientes que habían recaído después de tratamientos previos múltiples, incluyendo el Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona. La combinación de Ixazomib y Lenalidomida demostró poseer efectos citotóxicos sinérgicos en múltiples líneas celulares de mieloma. *In vivo*, además presentó actividad antitumoral en varios modelos de xenoinjerto tumoral, incluyendo modelos del mieloma múltiple.

Ixazomib también altera el microambiente de la médula ósea. *In vitro*, inhibió la proliferación de las células de mieloma co-cultivadas con células estromales de la médula ósea, y demostró un efecto anti-angiogénico en una valoración de formación del tubo capilar. Ixazomib promovió la osteoblastogénesis y la actividad de los osteoblastos, además inhibió la osteoclastogénesis y la resorción de osteoclastos *in vitro*. Asimismo, Ixazomib previno la pérdida ósea en un modelo de mieloma múltiple *in vivo* de ratón.

Electrofisiología cardiaca

MYVITLA no prolonga el intervalo QTc en exposiciones clínicamente relevantes basadas en los resultados de un análisis farmacocinético-farmacodinámico de datos de 245 pacientes. En la dosis de 4

mg, el cambio de la media a partir de los valores iniciales en QTcF está estimada en 0.07 msec (IC del 90%; -0.22, 0.36) del análisis basado en el modelo.

No se demostró una relación discernible entre la concentración de Ixazomib y el intervalo RR.

Eficacia y Seguridad Clínica (TOURMALINE-MM1)

La eficacia y seguridad de MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona se evaluó en un estudio de superioridad, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico fase 3 en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o resistente al tratamiento que recibieron al menos una línea de tratamiento previo. Un total de 722 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir la combinación de MYVITLA, Lenalidomida y Dexametasona (N=360; régimen de MYVITLA) o placebo, Lenalidomida y Dexametasona (N=362; régimen de placebo) hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó de acuerdo al número previo de tratamientos (1 vs 2 o 3), el Sistema Internacional de Estadificación (estadio I o II vs III) y tratamiento previo con un inhibidor de proteasoma (expuesto o no expuesto previamente). Los pacientes incluidos en el ensayo presentaban mieloma múltiple el cual fue diagnosticado por la presencia de la paraproteína en el suero, orina o por medio de mediciones de cadenas ligeras libres y se incluyeron pacientes cuya enfermedad era resistente al tratamiento, incluyendo una resistencia primaria (por ejemplo, nunca respondieron al tratamiento previo), tuvieron una recaída después de la primera terapia o tuvieron una recaída y fue resistente a cualquier tratamiento previo. También se incluyeron pacientes que cambiaron tratamientos antes de la progresión de la enfermedad, así como aquellos con trastornos cardiovasculares controlados. Los pacientes resistentes al tratamiento previo con Lenalidomida o inhibidores de proteasomas fueron excluidos del estudio.

Se recomendó la tromboprolifaxis para los pacientes en ambos grupos de tratamiento de acuerdo con la ficha técnica de la Lenalidomida. Los medicamentos concomitantes, como antieméticos, antivirales y antihistamínicos se administraron a los pacientes según el criterio del médico como profilaxis y/o manejo de los síntomas.

Los pacientes recibieron 4 mg de MYVITLA o placebo en los días 1, 8 y 15 más Lenalidomida (25 mg) en los días 1 hasta el 21 y Dexametasona (40 mg) en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. Los pacientes con insuficiencia renal recibieron una dosis inicial de Lenalidomida de acuerdo con las indicaciones de su ficha técnica. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o efectos secundarios inaceptables.

La tabla 1 resume las características iniciales del paciente y las características de la enfermedad en el estudio. Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban balanceadas y eran comparables entre los regímenes del estudio.

Tabla 1: Características iniciales del paciente y de la enfermedad (TOURMALINE-MM1)

	MYVITLA + Lenalidomida y Dexametasona (N = 360)	Placebo + Lenalidomida y Dexametasona (N= 362)
<i>Características Del Paciente</i>		
Mediana de edad en años (rango)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
Sexo (%) masculino/ femenino	58/42	56/44
Grupo de edad (% [≤ 65 / > 65 - ≤ 75 / > 75 años])	47/40/13	49/35/17
Raza n (%)		
Blanca	310 (86)	301 (83)
Negra	7 (2)	6 (2)
Asiática	30 (8)	34 (9)
Otra o no especificada	13 (4)	21 (6)
Estado de ejecución según el ECOG, n (%)		
0 o 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
Ausente	6 (2)	4 (1)
Depuración de creatinina, n (%)		
< 30 ml/min	5 (1)	5 (1)
30 a 59 ml/min	74 (21)	95 (26)
≥ 60 ml/min	281 (78)	261 (72)
<i>Características De La Enfermedad</i>		
Tipo de mieloma (%) IgG/ IgA/ cadena ligera libre	55/21/20	55/13/25
Estadio del mieloma según el ISS, n (%)		
Estadio I o II	315 (87)	320 (88)
Estadio III	45 (13)	42 (12)
Tratamientos previos n (%)		
Mediana (rango)	1 (1, 3)	1 (1,3)
1	224 (62)	217 (60)
2 o 3	136 (38)	145 (40)
Estado al inicio n (%)		
En recaída	276 (77)	280 (77)
Resistente al tratamiento*	42 (12)	40 (11)
En recaída y resistente al tratamiento	41 (11)	42 (12)
Tipo de tratamiento anterior n (%)		
Cualquier inhibidor de proteasoma [†]	249 (69)	253 (70)
Con bortezomib	248 (69)	250 (69)
Con carfilzomib	1 (< 1)	4 (1)
Cualquier fármaco inmunomodulador (IMiD) [†]	193 (54)	204 (56)
Con talidomida	157 (44)	170 (47)
Con lenalidomida	44 (12)	44 (12)
Con melfalán	293 (81)	291 (80)
Transplante de células madre	212 (59)	199 (55)
Citogenética		
Alto riesgo (eliminación del [17], t [4:14] y/o t [14:16] del (17)	75 (21) 36 (10)	62 (17) 33 (9)
Sin alto riesgo	285 (79)	300 (83)
Osteopatía con lesiones líticas presente al inicio del estudio	254 (71)	249 (69)

*Primaria resistente al tratamiento, definida como la mejor respuesta de la enfermedad estable o la evolución de la enfermedad en todas las líneas de tratamiento previo, se documentó en 7% y 6% de los pacientes en el régimen de MYVITLA y el de placebo, respectivamente.

[†]El sujeto representa una vez cada tipo de tratamiento.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) de acuerdo con los Criterios de Respuesta Uniforme del Consenso del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) 2011 como se evaluó a través de un comité de revisión encubierto e independiente (IRC) con base en los resultados del laboratorio central. La respuesta fue evaluada cada 4 semanas hasta la evolución de la enfermedad. En el primer análisis especificado previamente y en el final con propósito de análisis estadístico (la mediana de seguimiento de 14.7 meses y el número de ciclos de 13) el régimen de MYVITLA demostró resultados significativamente superiores con una mejora en la mediana de PFS de aproximadamente 6 meses. En este análisis, los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA vivieron significativamente más tiempo sin que su enfermedad empeorara comparados con otros pacientes en el régimen de placebo. La mejora en PFS en el régimen de Ixazomib fue apoyada por mejoras en la tasa de respuesta general. Los resultados de la PFS se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de la supervivencia libre de progresión y respuesta en pacientes de mieloma múltiple tratados con MYVITLA o placebo en combinación con Lenalidomida y Dexametasona (Población del análisis por intención de tratar) (TOURMALINE-MM1)

	MYVITLA + Lenalidomida y Dexametasona (N = 360)	Placebo + Lenalidomida y Dexametasona (N= 362)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meses)	20.6	14.7
valor de p*	0.012	
Razón de riesgo† (IC de 95%)	0.74 (0.587, 0.939)	
Tasa de respuesta global (ORR)*, n (%) (Revisión independiente)	282 (78.3)	259 (71.5)
Respuesta completa (CR) + Muy buena respuesta parcial (VGPR), n (%)	173 (48.1)	141 (39)
Categoría de la respuesta, n (%)		
CR	42 (11.7)	24 (6.6)
VGPR	131 (36.4)	117 (32.3)
Respuesta parcial (PR)	109 (30.3)	118 (32.6)
Tiempo de respuesta, meses		
Mediana	1.1	1.9
Duración de la respuesta‡, meses		
Mediana	20.5	15.0

*El valor p está basado en la prueba de rango logarítmico estratificada.

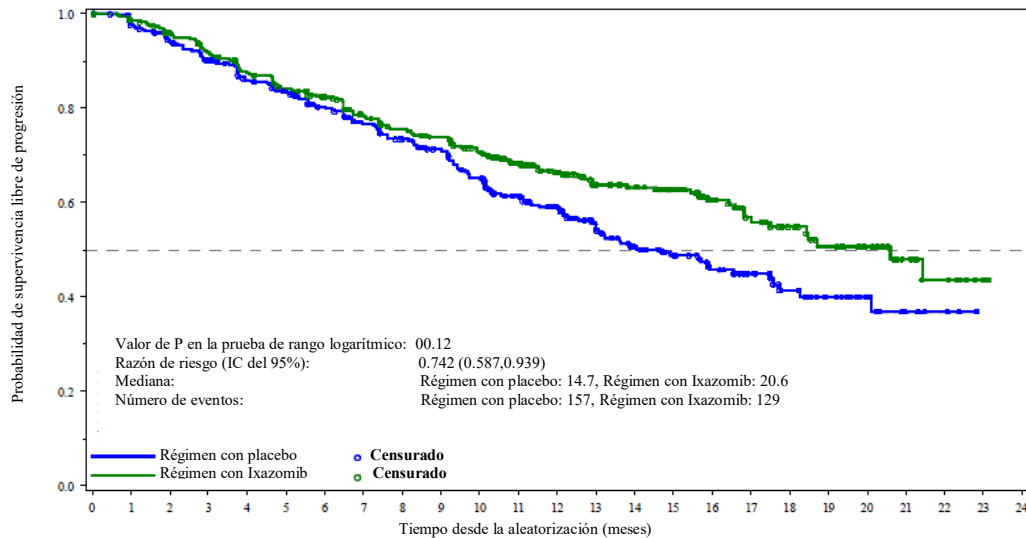
†La razón de riesgo está basado en un modelo de regresión de Cox estratificado de riesgo proporcional. Una razón de riesgo menor a 1 indica una ventaja para el régimen de MYVITLA.

*ORR= CR+PR incluyendo sRC y VGPR

‡Basado en los pacientes que responden en la población con respuesta evaluable

El régimen de MYVITLA demostró una mejora estadísticamente significativa en la mediana de la PFS comparada con el régimen placebo como se ve a continuación en la Figura 1.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar (TOURMALINE-MM1)



Número de pacientes en riesgo

Régimen con placebo	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
Régimen con Ixazomib	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

Se realizó un análisis provisorio planificado de OS (sobrevida global) de 23 meses de seguimiento con un 35% del número de muertes requerido para el análisis final de la OS; se registraron 81 muertes en el régimen de MYVITLA y 90 muertes en el régimen de placebo.-La mediana de supervivencia global no fue alcanzada en ninguno de los regímenes. Al mismo tiempo, se realizó un análisis no deductivo de la PFS. Los resultados (mediana estimada de PFS 20 meses para el régimen de Ixazomib y 15.9 meses para el régimen de placebo) fueron consistentes con la conclusión de efecto de tratamiento positivo tal como se demostró en el análisis primario de PFS.

Ciento treinta y siete pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo, tales como: eliminación del cromosoma 17: del (17), traslocación de los cromosomas 4 y 14: t (4:14), o de los cromosomas 14 y 16: t (14:16), se inscribieron en el estudio de fase 3. Sesenta y nueve de estos pacientes tenían del (17). El efecto del tratamiento fue positivo en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo. En el momento del análisis primario de la PFS, la mediana en los pacientes con del (17) fue de 21,4 meses en el régimen de MYVITLA en comparación con 9,7 meses en el régimen de placebo. La PFS mediana en la población en general de alto riesgo (del (17), t (4:14) y/o t (14:16)) también fue 21,4 meses en el régimen de MYVITLA en comparación con 9,7 meses en el régimen de placebo.

En el momento del análisis intermedio planificado de OS, se produjeron más muertes en pacientes con del (17) que recibieron el régimen de placebo (45%) en comparación con los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA (25%). Además, hubo más muertes en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo recibiendo el régimen de placebo (39%) en comparación con los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA (20%).

La calidad de vida según la evaluación de las puntuaciones globales de salud (EORTC QLQ-C30 y MY-20) se mantuvo durante el tratamiento y fue similar en ambos regímenes de tratamiento.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones máximas plasmáticas de Ixazomib se alcanzaron aproximadamente una hora después de la dosificación. La media de la biodisponibilidad oral absoluta es de 58%. La AUC del Ixazomib se incrementa en una dosis de manera proporcional sobre un rango de dosis de 0.2 a 10.6 mg.

La administración con una comida rica en grasas disminuyó la AUC del Ixazomib en un 28% en comparación con la administración después del ayuno nocturno.

Distribución

El Ixazomib se une al 99% de las proteínas plasmáticas y se distribuye en los eritrocitos con una razón de AUC sangre-plasma de 10. El volumen de distribución en estado estable es de 543 L.

Metabolismo

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, el 70% del material relacionado con el fármaco correspondió al Ixazomib. Se espera que el principal mecanismo para la depuración del Ixazomib sea el metabolismo por las múltiples enzimas de CYP y las proteínas no-CYP. A concentraciones clínicamente relevantes del Ixazomib, los estudios *in vitro* que emplean isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que ninguna enzima específica contribuye predominantemente para el metabolismo de Ixazomib y ninguna proteína CYP contribuye al metabolismo general. En concentraciones que exceden las observadas clínicamente, el Ixazomib fue metabolizado por múltiples isoformas de CYP con contribuciones relativas estimadas de 3A4 (42.3%), 1A2 (26.1%), 2B6 (16.0%), 2C8 (6.0%), 2D6 (4.8%), 2C19 (4.8%) y 2C9 (<1%).

Excreción

Tras la administración de una sola dosis oral de ¹⁴C-Ixazomib a 5 pacientes con cáncer avanzado, el 62% de la radiactividad administrada se excretó en la orina y el 22% en las heces. El Ixazomib sin cambios representó < 3.5% de la dosis administrada recuperada en la orina.

Eliminación

El Ixazomib exhibe un perfil de disposición multi-exponencial. Con base en un análisis de PK de la población, la depuración sistémica (CL) fue aproximadamente de 1.86 L/hr con una variabilidad interindividual del 44%. La semivida terminal ($t_{1/2}$) del Ixazomib fue de 9.5 días. Se observó la acumulación de aproximadamente 2 veces en la AUC con la dosis oral semanal en el día 15.

Poblaciones Especiales

Edad, Sexo, Raza

No se registró un efecto clínicamente significativo de la edad (rango 23-91 años), el sexo, el área de superficie corporal (rango 1.2-2.7 m²) o la raza en relación a la depuración de Ixazomib sobre la base del análisis PK de la población.

Insuficiencia Hepática

La PK del Ixazomib es similar en pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total $>$ 1-1.5 x ULN y cualquier AST) con base en los resultados de un análisis FK de la población.

La PK del Ixazomib se caracterizó en pacientes con función hepática normal a 4 mg (N=12), insuficiencia hepática moderada a 2.3 mg (bilirrubina total $>$ 1.5-3 x ULN, N=13) o insuficiencia hepática severa en 1.5 mg (bilirrubina total $>$ 3 x ULN, N=18). La AUC normalizada de la dosis sin consolidar fue 27% más alta en pacientes con insuficiencia hepática comparada con pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia Renal

La PK del Ixazomib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml/min) con base en los resultados de un análisis PK de la población.

La PK del Ixazomib se caracterizó utilizando una dosis de 3 mg en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina > 90 ml/min, N=18), insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min, N=14) o ERT que requiere diálisis (N=6). Sin consolidarse su AUC fue 38% más alta en pacientes con insuficiencia renal severa o ERT que necesitaba diálisis en comparación con pacientes con función renal normal. Las concentraciones de Ixazomib antes y después de la diálisis medida durante la sesión de hemodiálisis fueron similares, sugiriendo que el Ixazomib no es dializable.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros Medicamentos sobre MYVITLA

Inductores Potentes del CYP3A

La coadministración de MYVITLA con rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de Ixazomib en 54% y la AUC en 74%.

Inhibidores Potentes del CYP3A

La coadministración de MYVITLA con claritromicina no resultó en un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica al Ixazomib. La $C_{m\acute{a}x}$ de Ixazomib se redujo en un 4% y la AUC aumentó en un 11%.

Inhibidores Potentes del CYP1A2

La coadministración de MYVITLA con inhibidores potentes de CYP1A2 no resultó en un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica al Ixazomib con base en un análisis farmacocinético (PK) de la población.

Efecto de MYVITLA sobre otros Medicamentos

No se espera que MYVITLA produzca interacciones entre medicamentos por medio de la inhibición o inducción del CYP. Ixazomib no es un inhibidor reversible ni dependiente del tiempo de CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4/5. El Ixazomib no indujo la actividad de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5 o los niveles de la proteína inmunorreactiva correspondiente.

Interacciones basadas en el Transportador

No se espera que MYVITLA cause interacciones entre medicamentos mediadas por el transportador. El Ixazomib es un sustrato de baja afinidad a la glicoproteína P (P-gp). El Ixazomib no es un sustrato de BCRP, MRP2 y OATPs hepáticos. El Ixazomib no es un inhibidor de P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT)2, transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, MATE1 o MATE2-K.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La dosis inicial recomendada de MYVITLA es una cápsula de 4 mg administrada oralmente una vez a la semana en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg administrados diariamente en los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Programa de Dosificación: MYVITLA tomado con Lenalidomida y Dexametasona

Ingesta del medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)

	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2 a 7	Día 8	Días 9 a 14	Día 15	Días 16 a 21	Día 22	Días 23 a 28
MYVITLA	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
Lenalidomida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diario		
Dexametasona	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

Para obtener información adicional sobre la Lenalidomida y Dexametasona, referirse a la información de dichos productos.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1,000/\text{mm}^3$.
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75,000/\text{mm}^3$.
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, recuperarse en la condición inicial del paciente o \leq Grado 1.

El tratamiento debe continuar hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis aplazadas u olvidadas

En caso de que una dosis de MYVITLA sea olvidada o se aplaze, debe tomarse sólo si la siguiente dosis programada es ≥ 72 horas de distancia. Una dosis olvidada no debe tomarse dentro de las 72 horas de la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe repetirla. El tratamiento debe reanudarse en el momento de tomar la próxima dosis.

Modificaciones de la Dosis

Los pasos de reducción de la dosis de MYVITLA se presentan en la Tabla 3 y las indicaciones de modificación se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 3: Pasos para la reducción de la dosis de MYVITLA debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Suspender
4 mg	3 mg	2.3 mg	

*La dosis más baja recomendada es de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis.

Se recomienda un enfoque de modificación de dosis alternado para el MYVITLA y la Lenalidomida debido a las toxicidades de trombocitopenia y sarpullido que se sobreponen. Para estas toxicidades el primer paso de la modificación de dosis es suspender/reducir la Lenalidomida. Consulte los pasos para la reducción de dosis para estas toxicidades y neutropenia en la ficha técnica de la Lenalidomida.

Tabla 4: Indicaciones para la modificación de la dosis de MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Toxicidades hematológicas	Acciones recomendadas
Trombocitopenia (recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas $< 30,000/\text{mm}^3$	- Suspenda MYVITLA y la Lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30,000/\text{mm}^3$. - Después de la recuperación reanude la Lenalidomida en la próxima dosis más baja de acuerdo a su ficha técnica y reanude MYVITLA a su dosis más reciente. - Si el recuento de plaquetas disminuye a $< 30,000/\text{mm}^3$ de nuevo, suspenda MYVITLA y la Lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30,000/\text{mm}^3$.

	- Después de la recuperación, reanude MYVITLA a la próxima dosis más baja y reanude la Lenalidomida a su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones recomendadas
Sarpullido	
Grado [†] 2 o 3	- Suspenda la Lenalidomida hasta que el sarpullido se restablezca a \leq Grado 1. - Después de la recuperación, reanude la Lenalidomida a la siguiente dosis más baja según su ficha técnica. - Si se produce de nuevo sarpullido de grado 2 o 3, suspenda MYVITLA y la Lenalidomida hasta que el sarpullido se restablezca a \leq grado 1. - Después de la recuperación, reanude MYVITLA a la próxima dosis más baja y reanude la Lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Interrumpa el régimen de tratamiento
Neuropatía periférica	
Neuropatía periférica grado 1 con dolor o neuropatía periférica grado 2	- Suspenda MYVITLA hasta que la neuropatía periférica se restablezca a \leq Grado 1 sin dolor o sea el valor inicial del paciente. - Después del restablecimiento, reanude MYVITLA en su dosis más reciente.
Neuropatía periférica grado 2 con dolor o neuropatía periférica grado 3	- Suspender MYVITLA. Las toxicidades deben, a criterio del médico, generalmente restablecerse a la condición inicial del paciente o \leq a un Grado 1 antes de reanudar el tratamiento con MYVITLA. - Después del restablecimiento, reanude MYVITLA a la dosis próxima más baja.
Neuropatía periférica grado 4	Interrumpa el régimen de tratamiento
Otras toxicidades no hematológicas	
Otras Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4	- Suspender MYVITLA. Las toxicidades deben, a criterio del médico, en términos generales, volver a las condiciones del estado inicial del paciente o al Grado 1 o más bajo antes de reanudar la administración de MYVITLA. - Si la toxicidad se atribuye a MYVITLA, reanudar la administración de MYVITLA a la dosis siguiente más baja luego de la recuperación.

*Para incidentes adicionales, alterne la modificación de las dosis de Lenalidomida y MYVITLA.

[†]Clasificación basada en los Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE) versión 4.03.

Medicamentos Concomitantes

La profilaxis antiviral debe ser considerada en pacientes que están siendo tratados con Ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster. Los pacientes incluidos en los estudios con Ixazomib quienes recibieron profilaxis antiviral tenían una menor incidencia de la infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no recibieron profilaxis.

Poblaciones Especiales De Pacientes

Ancianos

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético (PK) de la población, no es necesario un ajuste de la dosis de MYVITLA para pacientes mayores de 65 años.

En estudios de MYVITLA, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre pacientes menores de 65 años y en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Población Pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MYVITLA en adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Insuficiencia Hepática

Los ajustes de dosis iniciales de Ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan a continuación:

Para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq al límite superior al normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ al LSN o bilirrubina total $>$ 1- 1.5 x LSN y cualquier AST): No se requiere un ajuste de dosis del MYVITLA.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1.5 a 3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ a 3 x LSN): 3 mg

Insuficiencia Renal

Los ajustes de dosis iniciales de Ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan a continuación:

Para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina \geq 30 ml/min): No se requiere un ajuste de dosis de MYVITLA.

Para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<$ a 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ERT) que requiere diálisis: 3 mg

MYVITLA no es dializable y por lo tanto puede ser administrado sin importar el tiempo de diálisis (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Consulte el resumen de las características de la Lenalidomida para las recomendaciones de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Método De Administración

MYVITLA debe tomarse una vez a la semana el mismo día y aproximadamente a la misma hora durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. MYVITLA debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida (ver sección propiedades farmacocinéticas). Se debe tragar la cápsula entera con agua. La cápsula No se debe triturar, masticarse, ni abrirse.

CONTRAINDICACIONES

No se conocen.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trombocitopenia

Se ha informado que se presenta trombocitopenia con MYVITLA con valores mínimos de plaquetas que ocurren típicamente entre los días 14 a 21 de cada ciclo de 28 días y el restablecimiento de los valores iniciales al inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no ocasionó un aumento de los eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Los recuentos de plaquetas se deben supervisar al menos una vez al mes durante el tratamiento con MYVITLA.

Cuando MYVITLA se administra en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, se debe considerar una supervisión más frecuente durante los primeros tres ciclos de acuerdo a la ficha técnica de la Lenalidomida. La trombocitopenia se puede manejar con modificaciones de la dosis (ver posología y método de administración) y transfusiones de plaquetas de acuerdo con los lineamientos médicos estándar.

Trastornos Gastrointestinales

Se ha dado informe de diarrea, náuseas y vómitos con MYVITLA, a veces se requiere el uso de antieméticos y medicamentos antidiarreicos y atención de apoyo. Se debe ajustar la dosis para síntomas graves (Grados 3 y 4) (ver posología y método de administración).

Embarazo

MYVITLA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada basado en el mecanismo de acción y en los resultados en los animales. Las mujeres con potencial de quedar

embarazadas deben ser advertidas de evitar quedar embarazada durante el tratamiento con MYVITLA. Si MYVITLA se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando MYVITLA, debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Asesorar a las mujeres con potencial de quedar embarazadas que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MYVITLA y durante 90 días después de la última dosis. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (ver sección de Embarazo, Lactancia, Fertilidad y De Datos Preclínicos sobre seguridad).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inductores potentes del CYP3A

No se recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A con MYVITLA (como rifampicina, fenitoina, carbamazepina y Hierba de San Juan (su nombre en inglés: St. John's Wort)

Inhibidores potentes del CYP3A

No se requiere una modificación de la dosis para el MYVITLA con coadministración con inhibidores potentes del CYP3A.

Inhibidores potentes del CYP1A2

No se requiere una modificación de la dosis para el MYVITLA con coadministración con inhibidores potentes del CYP1A2.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

MYVITLA puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto potencial de MYVITLA sobre el embarazo o el desarrollo del embrión o el feto; sin embargo, los estudios embrio-fetales en animales han demostrado que MYVITLA tiene potencial para causar letalidad embriofetal. Las mujeres deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto y de evitar quedar embarazada mientras reciben tratamiento con MYVITLA.

Los pacientes masculinos y femeninos en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y por 90 días después del tratamiento. Cuando MYVITLA se administra junto con dexametasona, que es conocido por ser un inductor de CYP3A4 débil a moderado, así como otras enzimas y transportadores, el riesgo de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales necesita ser considerado. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales deben utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Lactancia

Se desconoce si MYVITLA o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Muchas drogas son excretadas en la leche humana y, como resultado, podría haber un potencial de eventos adversos en lactantes. Se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con MYVITLA.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No existe información sobre los efectos de MYVITLA en la capacidad de manejar o utilizar maquinaria. La fatiga y mareos se han observado en los estudios clínicos. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir o utilizar máquinas si experimentan cualquiera de estos síntomas.

EFFECTOS ADVERSOS

El perfil de seguridad de Ixazomib se basa en todos los datos de ensayos clínicos disponibles y de la experiencia posterior a la comercialización hasta la fecha.

Estudios Clínicos

La frecuencia de las reacciones adversas descritas a continuación, se han determinado en base a los datos de seguridad de varios estudios Fase 3 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con Lenalidomida y Dexametasona provienen del estudio TOURMALINE-MM1 y un estudio de Continuación de China que combinó a 835 pacientes con mieloma múltiple recidivante y / o refractario, que recibieron Ixazomib en combinación con Lenalidomida y Dexametasona (régimen de Ixazomib; N = 417) o placebo en combinación con Lenalidomida y Dexametasona (régimen de placebo; N = 418).

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de MYVITLA y placebo fueron diarrea (39% vs. 32%), estreñimiento (30% vs. 22%), trombocitopenia (33% vs. 21%), neuropatía periférica (25% vs. 20%), náusea (23% vs. 18%), edema periférico (23% vs. 17%), vómito (20% vs. 10%) e infecciones del tracto respiratorio superior (21% vs. 16%). Se describieron reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyendo trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, uno o más de los tres medicamentos fue suspendido en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de MYVITLA.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM) y está basada en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($\geq 1/10,000$); desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona en TOURMALINE-MM1 (Todos los grados, grado 3 y grado 4)

Clasificación por órganos y sistemas/Reacciones Adversas	Reacciones adversas (todos los grados)	Reacciones adversas grado 3	Reacciones adversas grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Herpes Zoster	Frecuentes	Frecuentes	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Estreñimiento	Muy frecuentes	Poco Frecuentes	
Náusea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Vómito	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	Muy frecuentes	Poco Frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de			

administración			
Edema periférico	Muy frecuentes	Frecuentes	

Nota: Reacciones adversas al medicamento incluidas como términos preferidos están basadas en MedDRA versión 16.0.

*Representa un conjunto de términos preferidos.

Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia de grado 3 en el 11% de los pacientes en el régimen de Ixazomib en comparación con el 6% de los pacientes en el régimen de placebo. Se notificó trombocitopenia de grado 4 en el 7% de los pacientes en el régimen de Ixazomib en comparación con el 3% de los pacientes en el régimen de placebo. Se notificaron reacciones adversas graves de trombocitopenia en el 2% de los pacientes en el régimen de Ixazomib en comparación con el 1% de los pacientes en el régimen de placebo.

Erupción Cutánea

El tipo de erupción cutánea más frecuente descrita en ambos regímenes fue el maculopapuloso y el macular. Se informó sobre una erupción cutánea de grado 3 en el 2% de pacientes en el régimen de Ixazomib comparado con el 1% de pacientes en el régimen de placebo y no hubo reacciones adversas serias.

Se han dado informe de eventos cutáneos con Lenalidomida y Dexametasona.

Neuropatía Periférica

Las neuropatías periféricas incluyeron informes de neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía periférica no especificada.

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% en ambos regímenes; no se presentaron reacciones adversas graves. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (16% y 12% en el régimen con Ixazomib y placebo, respectivamente). No se notificó neuropatía motora periférica de manera frecuente en ninguno de los regímenes (< 1%).

Edema Periférico

Se notificó edema periférico de grado 3 en el 2% y <1% de los pacientes en los regímenes de Ixazomib y placebo, respectivamente. Se notificaron reacciones adversas graves de edema periférico en <1% de los pacientes en cada régimen.

Otros Eventos Adversos

Fuera del estudio de fase 3, raramente se notificaron los siguientes eventos adversos serios cuya causalidad no ha sido establecida: dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet), síndrome de Stevens Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica.

Post-Comercialización

Las reacciones adversas a medicamentos clínicamente significativas se enumeran aquí si no se han informado anteriormente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis Alteración de la Fertilidad

MYVITLA no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias (ensayo de Ames) tampoco fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratones. MYVITLA fue considerado positivo en una prueba de clastogenicidad in vitro en linfocitos en sangre periférica humana. Sin embargo, MYVITLA fue negativo en una prueba cometa en ratones, en la cual el porcentaje de la cola de ADN se

evaluó en el estómago y el hígado. Por lo tanto, el peso de la evidencia respalda que MYVITLA no presenta un riesgo genotóxico. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con MYVITLA.

MYVITLA ocasionó toxicidad embrio-fetal en ratas y conejos preñados solo a dosis tóxicas para la madre y a exposiciones que fueron un poco más altas que las observadas en pacientes recibiendo la dosis recomendada. Los estudios de fertilidad, desarrollo embrional temprano y toxicología pre y post natal no se llevaron a cabo con MYVITLA, sin embargo, la evaluación de los tejidos reproductivos se llevó a cabo en los estudios de toxicidad general. No hubo efectos debido al tratamiento con MYVITLA en los órganos reproductivos de machos y hembras en estudios de hasta 6 meses de duración en ratas y hasta 9 meses de duración en perros.

Toxicología y/o Farmacología Animal

En estudios de toxicidad general multi-ciclo llevados a cabo en ratas y perros, los órganos objetivo incluían el tracto gastrointestinal (GI), tejidos linfáticos y el sistema nervioso. Los resultados del GI incluyeron emesis y/o diarrea, incrementos en los parámetros de leucocitos y cambios microscópicos (inflamación, hiperplasia epitelial, infiltración neutrofílica, necrosis de una sola célula y erosión/ulceración). La toxicidad del sistema linfoide se caracterizó por la disminución del número de linfocitos/necrosis (incluyendo la médula ósea), infiltración neutrofílica y necrosis de células individuales. Los efectos en el sistema nervioso fueron observados principalmente en perros a dosis orales ≥ 0.1 mg/kg (2 mg/m^2) e incluyeron hallazgos microscópicos de degeneración neuronal mínima a leve de la raíz simpática dorsal, autonómica periférica (glándula salival) y los ganglios de órgano terminal y degeneración mínima secundaria axonal/fibra nerviosa, degeneración de los nervios y tractos ascendentes en las columnas dorsales de la médula espinal. En el estudio de 9 meses (10 ciclos) en perros donde el régimen de dosis imita el régimen clínico (ciclos de 28 días), los efectos microscópicos neuronales fueron generalmente de naturaleza mínima y sólo se observaron a 0.2 mg/kg (4 mg/m^2 ; AUC 168 1940 hr*ng/ml). La mayoría de los hallazgos en los órganos objetivo mostró recuperación parcial o completa tras la suspensión del tratamiento con la excepción de hallazgos neuronales en el ganglio de la raíz dorsal lumbar y columna dorsal. La ausencia de degeneración neuronal en curso en los ganglios periféricos y la presencia de cambios degenerativos secundarios en las fibras nerviosas y los axones es consistente con falta de toxicidad persistente.

Con base en estudios con animales se afirma que el MYVITLA no cruza la barrera hemato-encefálica. Además, los estudios no clínicos de seguridad farmacológica y evaluaciones, ambas in vitro (en canales tipo hERG) e in vivo, demostraron que no hubo efectos de MYVITLA en las funciones cardiovasculares o respiratorias.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a “ANMAT responde” 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Se ha informado de sobredosis en pacientes que toman MYVITLA. Los síntomas de sobredosis generalmente son consistentes con los riesgos conocidos de MYVITLA (ver Reacciones adversas, 4.8). Los informes de sobredosis accidental se han asociado con eventos adversos graves, como náuseas graves, neumonía por aspiración, insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con MYVITLA. En caso de una sobredosis, se debe supervisar de cerca al paciente para detectar reacciones adversas (ver Reacciones adversas, 4.8) y proporcionar la atención adecuada.

Los profesionales de la salud deben indicar a los pacientes y a los cuidadores, que solo se debe tomar una dosis de MYVITLA a la vez y solo en el intervalo prescrito (una cápsula, una vez a la semana, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días). La importancia de seguir cuidadosamente todas las instrucciones de dosificación debe discutirse con los pacientes que comienzan el tratamiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

Hospital Fernández: (011) 4801- 7767

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envase con 1 ó 3 cápsulas duras.

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

Ixazomib es citotóxico. Las cápsulas no deben abrirse o triturarse. El contacto directo con el contenido de la cápsula debe ser evitado. En caso de rotura de la cápsula, evitar el contacto directo del contenido de la cápsula con la piel o los ojos. Si se produce el contacto con la piel, lavar bien con jabón y agua. Si se produce el contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg, Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited, Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 (C1430DNN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.472

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de la última revisión del texto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16806717 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 10:22:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 10:22:14 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MYVITLA®

IXAZOMIB

4 mg – 3 mg – 2,3 mg

Cápsulas Duras

Vía de administración oral

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Alemana

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cápsulas duras de 4 mg de MYVITLA

Cápsulas duras de 3 mg de MYVITLA

Cápsulas duras de 2,3 mg de MYVITLA

Componentes	4 mg	3 mg	2,3 mg
Citrato de Ixazomib (equivalente a Ixazomib)	5.7 (4,0)	4.30 (3,0)	3.29 (2,3)
Celulosa Microcristalina	107,5	64,65	65,66
Talco	1,2	0,70	0,70
Estearato de Magnesio	0,6	0,35	0,35
Peso total (mg)	115,0	70,00	70,00
Cubierta de la cápsula de gelatina dura impresa	-	-	-

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros antineoplásicos, Código ATC: L01XX50

INDICACIONES

MYVITLA está indicado en combinación con Lenalidomida y Dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Ixazomib es un inhibidor oral del proteasoma, altamente selectivo y reversible, que se une a e inhibe de manera preferencial la actividad de tipo quimotripsina de la subunidad beta 5 del proteasoma 20S.

Ixazomib indujo la apoptosis de varios tipos de células tumorales *in vitro*. El Ixazomib demostró citotoxicidad *in vitro* contra las células de mieloma de los pacientes que habían recaído después de tratamientos previos múltiples, incluyendo el Bortezomib, Lenalidomida y Dexametasona. La combinación de Ixazomib y Lenalidomida demostró poseer efectos citotóxicos sinérgicos en múltiples líneas celulares de mieloma. *In vivo*, además presentó actividad antitumoral en varios modelos de xenoinjerto tumoral, incluyendo modelos del mieloma múltiple.

Ixazomib también altera el microambiente de la médula ósea. *In vitro*, inhibió la proliferación de las células de mieloma co-cultivadas con células estromales de la médula ósea, y demostró un efecto anti-angiogénico en una valoración de formación del tubo capilar. Ixazomib promovió la osteoblastogénesis y la actividad de los osteoblastos, además inhibió la osteoclastogénesis y la resorción de osteoclastos *in vitro*. Asimismo, Ixazomib previno la pérdida ósea en un modelo de mieloma múltiple *in vivo* de ratón.

Electrofisiología cardiaca

MYVITLA no prolonga el intervalo QTc en exposiciones clínicamente relevantes basadas en los resultados de un análisis farmacocinético-farmacodinámico de datos de 245 pacientes. En la dosis de 4

mg, el cambio de la media a partir de los valores iniciales en QTcF está estimada en 0.07 msec (IC del 90%; -0.22, 0.36) del análisis basado en el modelo.

No se demostró una relación discernible entre la concentración de Ixazomib y el intervalo RR.

Eficacia y Seguridad Clínica (TOURMALINE-MM1)

La eficacia y seguridad de MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona se evaluó en un estudio de superioridad, internacional, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico fase 3 en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o resistente al tratamiento que recibieron al menos una línea de tratamiento previo. Un total de 722 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir la combinación de MYVITLA, Lenalidomida y Dexametasona (N=360; régimen de MYVITLA) o placebo, Lenalidomida y Dexametasona (N=362; régimen de placebo) hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó de acuerdo al número previo de tratamientos (1 vs 2 o 3), el Sistema Internacional de Estadificación (estadio I o II vs III) y tratamiento previo con un inhibidor de proteasoma (expuesto o no expuesto previamente). Los pacientes incluidos en el ensayo presentaban mieloma múltiple el cual fue diagnosticado por la presencia de la paraproteína en el suero, orina o por medio de mediciones de cadenas ligeras libres y se incluyeron pacientes cuya enfermedad era resistente al tratamiento, incluyendo una resistencia primaria (por ejemplo, nunca respondieron al tratamiento previo), tuvieron una recaída después de la primera terapia o tuvieron una recaída y fue resistente a cualquier tratamiento previo. También se incluyeron pacientes que cambiaron tratamientos antes de la progresión de la enfermedad, así como aquellos con trastornos cardiovasculares controlados. Los pacientes resistentes al tratamiento previo con Lenalidomida o inhibidores de proteasomas fueron excluidos del estudio.

Se recomendó la tromboprolifaxis para los pacientes en ambos grupos de tratamiento de acuerdo con la ficha técnica de la Lenalidomida. Los medicamentos concomitantes, como antieméticos, antivirales y antihistamínicos se administraron a los pacientes según el criterio del médico como profilaxis y/o manejo de los síntomas.

Los pacientes recibieron 4 mg de MYVITLA o placebo en los días 1, 8 y 15 más Lenalidomida (25 mg) en los días 1 hasta el 21 y Dexametasona (40 mg) en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días. Los pacientes con insuficiencia renal recibieron una dosis inicial de Lenalidomida de acuerdo con las indicaciones de su ficha técnica. El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o efectos secundarios inaceptables.

La tabla 1 resume las características iniciales del paciente y las características de la enfermedad en el estudio. Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad estaban balanceadas y eran comparables entre los regímenes del estudio.

Tabla 1: Características iniciales del paciente y de la enfermedad (TOURMALINE-MM1)

	MYVITLA + Lenalidomida y Dexametasona (N = 360)	Placebo + Lenalidomida y Dexametasona (N= 362)
<i>Características Del Paciente</i>		
Mediana de edad en años (rango)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
Sexo (%) masculino/ femenino	58/42	56/44
Grupo de edad (% [≤ 65 / > 65 - ≤ 75 / > 75 años])	47/40/13	49/35/17
Raza n (%)		
Blanca	310 (86)	301 (83)
Negra	7 (2)	6 (2)
Asiática	30 (8)	34 (9)
Otra o no especificada	13 (4)	21 (6)
Estado de ejecución según el ECOG, n (%)		
0 o 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
Ausente	6 (2)	4 (1)
Depuración de creatinina, n (%)		
< 30 ml/min	5 (1)	5 (1)
30 a 59 ml/min	74 (21)	95 (26)
≥ 60 ml/min	281 (78)	261 (72)
<i>Características De La Enfermedad</i>		
Tipo de mieloma (%) IgG/ IgA/ cadena ligera libre	55/21/20	55/13/25
Estadio del mieloma según el ISS, n (%)		
Estadio I o II	315 (87)	320 (88)
Estadio III	45 (13)	42 (12)
Tratamientos previos n (%)		
Mediana (rango)	1 (1, 3)	1 (1,3)
1	224 (62)	217 (60)
2 o 3	136 (38)	145 (40)
Estado al inicio n (%)		
En recaída	276 (77)	280 (77)
Resistente al tratamiento*	42 (12)	40 (11)
En recaída y resistente al tratamiento	41 (11)	42 (12)
Tipo de tratamiento anterior n (%)		
Cualquier inhibidor de proteasoma [†]	249 (69)	253 (70)
Con bortezomib	248 (69)	250 (69)
Con carfilzomib	1 (< 1)	4 (1)
Cualquier fármaco inmunomodulador (IMiD) [†]	193 (54)	204 (56)
Con talidomida	157 (44)	170 (47)
Con lenalidomida	44 (12)	44 (12)
Con melfalán	293 (81)	291 (80)
Transplante de células madre	212 (59)	199 (55)
Citogenética		
Alto riesgo (eliminación del [17], t [4:14] y/o t [14:16] del (17)	75 (21) 36 (10)	62 (17) 33 (9)
Sin alto riesgo	285 (79)	300 (83)
Osteopatía con lesiones líticas presente al inicio del estudio	254 (71)	249 (69)

*Primaria resistente al tratamiento, definida como la mejor respuesta de la enfermedad estable o la evolución de la enfermedad en todas las líneas de tratamiento previo, se documentó en 7% y 6% de los pacientes en el régimen de MYVITLA y el de placebo, respectivamente.

[†]El sujeto representa una vez cada tipo de tratamiento.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) de acuerdo con los Criterios de Respuesta Uniforme del Consenso del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) 2011 como se evaluó a través de un comité de revisión encubierto e independiente (IRC) con base en los resultados del laboratorio central. La respuesta fue evaluada cada 4 semanas hasta la evolución de la enfermedad. En el primer análisis especificado previamente y en el final con propósito de análisis estadístico (la mediana de seguimiento de 14.7 meses y el número de ciclos de 13) el régimen de MYVITLA demostró resultados significativamente superiores con una mejora en la mediana de PFS de aproximadamente 6 meses. En este análisis, los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA vivieron significativamente más tiempo sin que su enfermedad empeorara comparados con otros pacientes en el régimen de placebo. La mejora en PFS en el régimen de Ixazomib fue apoyada por mejoras en la tasa de respuesta general. Los resultados de la PFS se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de la supervivencia libre de progresión y respuesta en pacientes de mieloma múltiple tratados con MYVITLA o placebo en combinación con Lenalidomida y Dexametasona (Población del análisis por intención de tratar) (TOURMALINE-MM1)

	MYVITLA + Lenalidomida y Dexametasona (N = 360)	Placebo + Lenalidomida y Dexametasona (N= 362)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meses)	20.6	14.7
valor de p*	0.012	
Razón de riesgo† (IC de 95%)	0.74 (0.587, 0.939)	
Tasa de respuesta global (ORR)*, n (%) (Revisión independiente)	282 (78.3)	259 (71.5)
Respuesta completa (CR) + Muy buena respuesta parcial (VGPR), n (%)	173 (48.1)	141 (39)
Categoría de la respuesta, n (%)		
CR	42 (11.7)	24 (6.6)
VGPR	131 (36.4)	117 (32.3)
Respuesta parcial (PR)	109 (30.3)	118 (32.6)
Tiempo de respuesta, meses		
Mediana	1.1	1.9
Duración de la respuesta‡, meses		
Mediana	20.5	15.0

*El valor p está basado en la prueba de rango logarítmico estratificada.

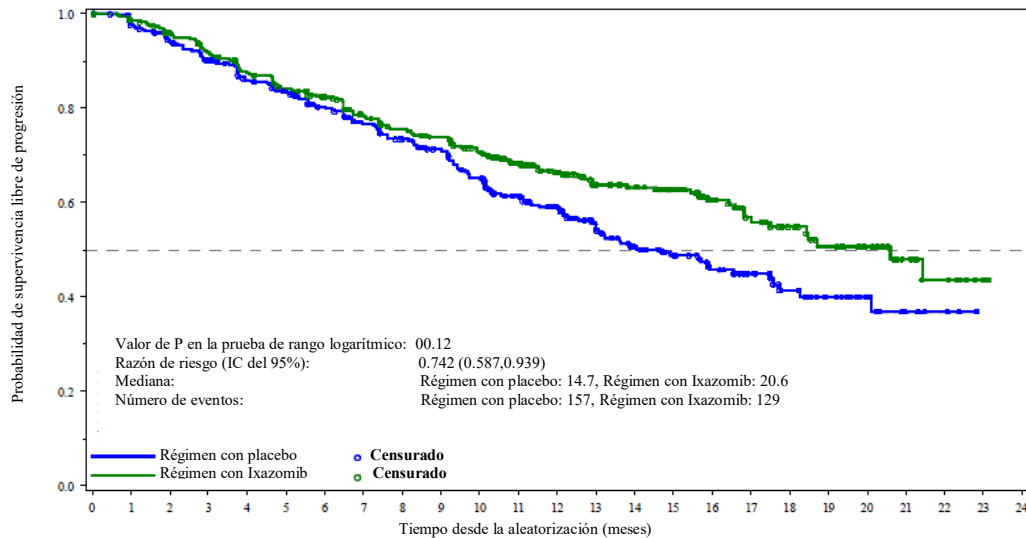
†La razón de riesgo está basado en un modelo de regresión de Cox estratificado de riesgo proporcional. Una razón de riesgo menor a 1 indica una ventaja para el régimen de MYVITLA.

*ORR= CR+PR incluyendo sRC y VGPR

‡Basado en los pacientes que responden en la población con respuesta evaluable

El régimen de MYVITLA demostró una mejora estadísticamente significativa en la mediana de la PFS comparada con el régimen placebo como se ve a continuación en la Figura 1.

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar (TOURMALINE-MM1)



Número de pacientes en riesgo

Régimen con placebo	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
Régimen con Ixazomib	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

Se realizó un análisis provisorio planificado de OS (sobrevida global) de 23 meses de seguimiento con un 35% del número de muertes requerido para el análisis final de la OS; se registraron 81 muertes en el régimen de MYVITLA y 90 muertes en el régimen de placebo.-La mediana de supervivencia global no fue alcanzada en ninguno de los regímenes. Al mismo tiempo, se realizó un análisis no deductivo de la PFS. Los resultados (mediana estimada de PFS 20 meses para el régimen de Ixazomib y 15.9 meses para el régimen de placebo) fueron consistentes con la conclusión de efecto de tratamiento positivo tal como se demostró en el análisis primario de PFS.

Ciento treinta y siete pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo, tales como: eliminación del cromosoma 17: del (17), traslocación de los cromosomas 4 y 14: t (4:14), o de los cromosomas 14 y 16: t (14:16), se inscribieron en el estudio de fase 3. Sesenta y nueve de estos pacientes tenían del (17). El efecto del tratamiento fue positivo en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo. En el momento del análisis primario de la PFS, la mediana en los pacientes con del (17) fue de 21,4 meses en el régimen de MYVITLA en comparación con 9,7 meses en el régimen de placebo. La PFS mediana en la población en general de alto riesgo (del (17), t (4:14) y/o t (14:16)) también fue 21,4 meses en el régimen de MYVITLA en comparación con 9,7 meses en el régimen de placebo.

En el momento del análisis intermedio planificado de OS, se produjeron más muertes en pacientes con del (17) que recibieron el régimen de placebo (45%) en comparación con los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA (25%). Además, hubo más muertes en pacientes con anomalías citogenéticas de alto riesgo recibiendo el régimen de placebo (39%) en comparación con los pacientes que recibieron el régimen de MYVITLA (20%).

La calidad de vida según la evaluación de las puntuaciones globales de salud (EORTC QLQ-C30 y MY-20) se mantuvo durante el tratamiento y fue similar en ambos regímenes de tratamiento.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, las concentraciones máximas plasmáticas de Ixazomib se alcanzaron aproximadamente una hora después de la dosificación. La media de la biodisponibilidad oral absoluta es de 58%. La AUC del Ixazomib se incrementa en una dosis de manera proporcional sobre un rango de dosis de 0.2 a 10.6 mg.

La administración con una comida rica en grasas disminuyó la AUC del Ixazomib en un 28% en comparación con la administración después del ayuno nocturno.

Distribución

El Ixazomib se une al 99% de las proteínas plasmáticas y se distribuye en los eritrocitos con una razón de AUC sangre-plasma de 10. El volumen de distribución en estado estable es de 543 L.

Metabolismo

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, el 70% del material relacionado con el fármaco correspondió al Ixazomib. Se espera que el principal mecanismo para la depuración del Ixazomib sea el metabolismo por las múltiples enzimas de CYP y las proteínas no-CYP. A concentraciones clínicamente relevantes del Ixazomib, los estudios *in vitro* que emplean isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que ninguna enzima específica contribuye predominantemente para el metabolismo de Ixazomib y ninguna proteína CYP contribuye al metabolismo general. En concentraciones que exceden las observadas clínicamente, el Ixazomib fue metabolizado por múltiples isoformas de CYP con contribuciones relativas estimadas de 3A4 (42.3%), 1A2 (26.1%), 2B6 (16.0%), 2C8 (6.0%), 2D6 (4.8%), 2C19 (4.8%) y 2C9 (<1%).

Excreción

Tras la administración de una sola dosis oral de ¹⁴C-Ixazomib a 5 pacientes con cáncer avanzado, el 62% de la radiactividad administrada se excretó en la orina y el 22% en las heces. El Ixazomib sin cambios representó < 3.5% de la dosis administrada recuperada en la orina.

Eliminación

El Ixazomib exhibe un perfil de disposición multi-exponencial. Con base en un análisis de PK de la población, la depuración sistémica (CL) fue aproximadamente de 1.86 L/hr con una variabilidad interindividual del 44%. La semivida terminal ($t_{1/2}$) del Ixazomib fue de 9.5 días. Se observó la acumulación de aproximadamente 2 veces en la AUC con la dosis oral semanal en el día 15.

Poblaciones Especiales

Edad, Sexo, Raza

No se registró un efecto clínicamente significativo de la edad (rango 23-91 años), el sexo, el área de superficie corporal (rango 1.2-2.7 m²) o la raza en relación a la depuración de Ixazomib sobre la base del análisis PK de la población.

Insuficiencia Hepática

La PK del Ixazomib es similar en pacientes con función hepática normal y con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total $>$ 1-1.5 x ULN y cualquier AST) con base en los resultados de un análisis FK de la población.

La PK del Ixazomib se caracterizó en pacientes con función hepática normal a 4 mg (N=12), insuficiencia hepática moderada a 2.3 mg (bilirrubina total $>$ 1.5-3 x ULN, N=13) o insuficiencia hepática severa en 1.5 mg (bilirrubina total $>$ 3 x ULN, N=18). La AUC normalizada de la dosis sin consolidar fue 27% más alta en pacientes con insuficiencia hepática comparada con pacientes con función hepática normal.

Insuficiencia Renal

La PK del Ixazomib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina ≥ 30 ml/min) con base en los resultados de un análisis PK de la población.

La PK del Ixazomib se caracterizó utilizando una dosis de 3 mg en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina > 90 ml/min, N=18), insuficiencia renal severa (depuración de creatinina < 30 ml/min, N=14) o ERT que requiere diálisis (N=6). Sin consolidarse su AUC fue 38% más alta en pacientes con insuficiencia renal severa o ERT que necesitaba diálisis en comparación con pacientes con función renal normal. Las concentraciones de Ixazomib antes y después de la diálisis medida durante la sesión de hemodiálisis fueron similares, sugiriendo que el Ixazomib no es dializable.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Efecto de otros Medicamentos sobre MYVITLA

Inductores Potentes del CYP3A

La coadministración de MYVITLA con rifampicina disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$ de Ixazomib en 54% y la AUC en 74%.

Inhibidores Potentes del CYP3A

La coadministración de MYVITLA con claritromicina no resultó en un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica al Ixazomib. La $C_{m\acute{a}x}$ de Ixazomib se redujo en un 4% y la AUC aumentó en un 11%.

Inhibidores Potentes del CYP1A2

La coadministración de MYVITLA con inhibidores potentes de CYP1A2 no resultó en un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica al Ixazomib con base en un análisis farmacocinético (PK) de la población.

Efecto de MYVITLA sobre otros Medicamentos

No se espera que MYVITLA produzca interacciones entre medicamentos por medio de la inhibición o inducción del CYP. Ixazomib no es un inhibidor reversible ni dependiente del tiempo de CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4/5. El Ixazomib no indujo la actividad de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5 o los niveles de la proteína inmunorreactiva correspondiente.

Interacciones basadas en el Transportador

No se espera que MYVITLA cause interacciones entre medicamentos mediadas por el transportador. El Ixazomib es un sustrato de baja afinidad a la glicoproteína P (P-gp). El Ixazomib no es un sustrato de BCRP, MRP2 y OATPs hepáticos. El Ixazomib no es un inhibidor de P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, transportador de cationes orgánicos (OCT)2, transportador de aniones orgánicos (OAT)1, OAT3, MATE1 o MATE2-K.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona

La dosis inicial recomendada de MYVITLA es una cápsula de 4 mg administrada oralmente una vez a la semana en los días 1, 8 y 15 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de Lenalidomida es de 25 mg administrados diariamente en los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

Programa de Dosificación: MYVITLA tomado con Lenalidomida y Dexametasona

Ingesta del medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)

	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2 a 7	Día 8	Días 9 a 14	Día 15	Días 16 a 21	Día 22	Días 23 a 28
MYVITLA	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>			
Lenalidomida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Diario		
Dexametasona	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>	

Para obtener información adicional sobre la Lenalidomida y Dexametasona, referirse a la información de dichos productos.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser $\geq 1,000/\text{mm}^3$.
- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75,000/\text{mm}^3$.
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, recuperarse en la condición inicial del paciente o \leq Grado 1.

El tratamiento debe continuar hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Dosis aplazadas u olvidadas

En caso de que una dosis de MYVITLA sea olvidada o se aplaze, debe tomarse sólo si la siguiente dosis programada es ≥ 72 horas de distancia. Una dosis olvidada no debe tomarse dentro de las 72 horas de la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si el paciente vomita después de tomar una dosis, no debe repetirla. El tratamiento debe reanudarse en el momento de tomar la próxima dosis.

Modificaciones de la Dosis

Los pasos de reducción de la dosis de MYVITLA se presentan en la Tabla 3 y las indicaciones de modificación se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 3: Pasos para la reducción de la dosis de MYVITLA debido a Reacciones Adversas

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Suspender
4 mg	3 mg	2.3 mg	

*La dosis más baja recomendada es de una cápsula de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, insuficiencia renal severa o enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis.

Se recomienda un enfoque de modificación de dosis alternado para el MYVITLA y la Lenalidomida debido a las toxicidades de trombocitopenia y sarpullido que se sobreponen. Para estas toxicidades el primer paso de la modificación de dosis es suspender/reducir la Lenalidomida. Consulte los pasos para la reducción de dosis para estas toxicidades y neutropenia en la ficha técnica de la Lenalidomida.

Tabla 4: Indicaciones para la modificación de la dosis de MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona

Toxicidades hematológicas	Acciones recomendadas
Trombocitopenia (recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas $< 30,000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> - Suspenda MYVITLA y la Lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30,000/\text{mm}^3$. - Después de la recuperación reanude la Lenalidomida en la próxima dosis más baja de acuerdo a su ficha técnica y reanude MYVITLA a su dosis más reciente. - Si el recuento de plaquetas disminuye a $<$ de $30,000/\text{mm}^3$ de nuevo, suspenda MYVITLA y la Lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30,000/\text{mm}^3$.

	- Después de la recuperación, reanude MYVITLA a la próxima dosis más baja y reanude la Lenalidomida a su dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	Acciones recomendadas
Sarpullido	
Grado [†] 2 o 3	- Suspenda la Lenalidomida hasta que el sarpullido se restablezca a \leq Grado 1. - Después de la recuperación, reanude la Lenalidomida a la siguiente dosis más baja según su ficha técnica. - Si se produce de nuevo sarpullido de grado 2 o 3, suspenda MYVITLA y la Lenalidomida hasta que el sarpullido se restablezca a \leq grado 1. - Después de la recuperación, reanude MYVITLA a la próxima dosis más baja y reanude la Lenalidomida a su dosis más reciente.*
Grado 4	Interrumpa el régimen de tratamiento
Neuropatía periférica	
Neuropatía periférica grado 1 con dolor o neuropatía periférica grado 2	- Suspenda MYVITLA hasta que la neuropatía periférica se restablezca a \leq Grado 1 sin dolor o sea el valor inicial del paciente. - Después del restablecimiento, reanude MYVITLA en su dosis más reciente.
Neuropatía periférica grado 2 con dolor o neuropatía periférica grado 3	- Suspender MYVITLA. Las toxicidades deben, a criterio del médico, generalmente restablecerse a la condición inicial del paciente o \leq a un Grado 1 antes de reanudar el tratamiento con MYVITLA. - Después del restablecimiento, reanude MYVITLA a la dosis próxima más baja.
Neuropatía periférica grado 4	Interrumpa el régimen de tratamiento
Otras toxicidades no hematológicas	
Otras Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o 4	- Suspender MYVITLA. Las toxicidades deben, a criterio del médico, en términos generales, volver a las condiciones del estado inicial del paciente o al Grado 1 o más bajo antes de reanudar la administración de MYVITLA. - Si la toxicidad se atribuye a MYVITLA, reanudar la administración de MYVITLA a la dosis siguiente más baja luego de la recuperación.

*Para incidentes adicionales, alterne la modificación de las dosis de Lenalidomida y MYVITLA.

[†]Clasificación basada en los Criterios comunes de terminología del Instituto Nacional de Cáncer (CTCAE) versión 4.03.

Medicamentos Concomitantes

La profilaxis antiviral debe ser considerada en pacientes que están siendo tratados con Ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación de herpes zoster. Los pacientes incluidos en los estudios con Ixazomib quienes recibieron profilaxis antiviral tenían una menor incidencia de la infección de herpes zóster en comparación con los pacientes que no recibieron profilaxis.

Poblaciones Especiales De Pacientes

Ancianos

Con base en los resultados de un análisis farmacocinético (PK) de la población, no es necesario un ajuste de la dosis de MYVITLA para pacientes mayores de 65 años.

En estudios de MYVITLA, no hubo diferencias clínicamente significativas en la seguridad y eficacia entre pacientes menores de 65 años y en pacientes de 65 años de edad o mayores.

Población Pediátrica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de MYVITLA en adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Insuficiencia Hepática

Los ajustes de dosis iniciales de Ixazomib para pacientes con insuficiencia hepática se proporcionan a continuación:

Para pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq al límite superior al normal (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) $>$ al LSN o bilirrubina total $>$ 1- 1.5 x LSN y cualquier AST): No se requiere un ajuste de dosis del MYVITLA.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $>$ 1.5 a 3 x LSN) o severa (bilirrubina total $>$ a 3 x LSN): 3 mg

Insuficiencia Renal

Los ajustes de dosis iniciales de Ixazomib para pacientes con insuficiencia renal se proporcionan a continuación:

Para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina \geq 30 ml/min): No se requiere un ajuste de dosis de MYVITLA.

Para pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina $<$ a 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ERT) que requiere diálisis: 3 mg

MYVITLA no es dializable y por lo tanto puede ser administrado sin importar el tiempo de diálisis (ver sección propiedades farmacocinéticas).

Consulte el resumen de las características de la Lenalidomida para las recomendaciones de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Método De Administración

MYVITLA debe tomarse una vez a la semana el mismo día y aproximadamente a la misma hora durante las tres primeras semanas de un ciclo de cuatro semanas. MYVITLA debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida (ver sección propiedades farmacocinéticas). Se debe tragar la cápsula entera con agua. La cápsula No se debe triturar, masticarse, ni abrirse.

CONTRAINDICACIONES

No se conocen.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trombocitopenia

Se ha informado que se presenta trombocitopenia con MYVITLA con valores mínimos de plaquetas que ocurren típicamente entre los días 14 a 21 de cada ciclo de 28 días y el restablecimiento de los valores iniciales al inicio del siguiente ciclo. La trombocitopenia no ocasionó un aumento de los eventos hemorrágicos o transfusiones de plaquetas.

Los recuentos de plaquetas se deben supervisar al menos una vez al mes durante el tratamiento con MYVITLA.

Cuando MYVITLA se administra en combinación con Lenalidomida y Dexametasona, se debe considerar una supervisión más frecuente durante los primeros tres ciclos de acuerdo a la ficha técnica de la Lenalidomida. La trombocitopenia se puede manejar con modificaciones de la dosis (ver posología y método de administración) y transfusiones de plaquetas de acuerdo con los lineamientos médicos estándar.

Trastornos Gastrointestinales

Se ha dado informe de diarrea, náuseas y vómitos con MYVITLA, a veces se requiere el uso de antieméticos y medicamentos antidiarreicos y atención de apoyo. Se debe ajustar la dosis para síntomas graves (Grados 3 y 4) (ver posología y método de administración).

Embarazo

MYVITLA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada basado en el mecanismo de acción y en los resultados en los animales. Las mujeres con potencial de quedar

embarazadas deben ser advertidas de evitar quedar embarazada durante el tratamiento con MYVITLA. Si MYVITLA se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando MYVITLA, debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Asesorar a las mujeres con potencial de quedar embarazadas que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con MYVITLA y durante 90 días después de la última dosis. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales deben utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera (ver sección de Embarazo, Lactancia, Fertilidad y De Datos Preclínicos sobre seguridad).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inductores potentes del CYP3A

No se recomienda la coadministración de inductores potentes del CYP3A con MYVITLA (como rifampicina, fenitoina, carbamazepina y Hierba de San Juan (su nombre en inglés: St. John's Wort)

Inhibidores potentes del CYP3A

No se requiere una modificación de la dosis para el MYVITLA con coadministración con inhibidores potentes del CYP3A.

Inhibidores potentes del CYP1A2

No se requiere una modificación de la dosis para el MYVITLA con coadministración con inhibidores potentes del CYP1A2.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

MYVITLA puede ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles en humanos sobre el efecto potencial de MYVITLA sobre el embarazo o el desarrollo del embrión o el feto; sin embargo, los estudios embrio-fetales en animales han demostrado que MYVITLA tiene potencial para causar letalidad embriofetal. Las mujeres deben ser informadas acerca del posible riesgo para el feto y de evitar quedar embarazada mientras reciben tratamiento con MYVITLA.

Los pacientes masculinos y femeninos en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y por 90 días después del tratamiento. Cuando MYVITLA se administra junto con dexametasona, que es conocido por ser un inductor de CYP3A4 débil a moderado, así como otras enzimas y transportadores, el riesgo de reducción de la eficacia de los anticonceptivos orales necesita ser considerado. Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales deben utilizar adicionalmente un método anticonceptivo de barrera.

Lactancia

Se desconoce si MYVITLA o sus metabolitos se excretan en la leche humana. Muchas drogas son excretadas en la leche humana y, como resultado, podría haber un potencial de eventos adversos en lactantes. Se debe interrumpir la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con MYVITLA.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No existe información sobre los efectos de MYVITLA en la capacidad de manejar o utilizar maquinaria. La fatiga y mareos se han observado en los estudios clínicos. Los pacientes deben ser advertidos de no conducir o utilizar máquinas si experimentan cualquiera de estos síntomas.

EFFECTOS ADVERSOS

El perfil de seguridad de Ixazomib se basa en todos los datos de ensayos clínicos disponibles y de la experiencia posterior a la comercialización hasta la fecha.

Estudios Clínicos

La frecuencia de las reacciones adversas descritas a continuación, se han determinado en base a los datos de seguridad de varios estudios Fase 3 aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo.

Los datos de seguridad agrupados sobre la terapia combinada con Lenalidomida y Dexametasona provienen del estudio TOURMALINE-MM1 y un estudio de Continuación de China que combinó a 835 pacientes con mieloma múltiple recidivante y / o refractario, que recibieron Ixazomib en combinación con Lenalidomida y Dexametasona (régimen de Ixazomib; N = 417) o placebo en combinación con Lenalidomida y Dexametasona (régimen de placebo; N = 418).

Las reacciones adversas descritas con más frecuencia ($\geq 20\%$) en los regímenes de MYVITLA y placebo fueron diarrea (39% vs. 32%), estreñimiento (30% vs. 22%), trombocitopenia (33% vs. 21%), neuropatía periférica (25% vs. 20%), náusea (23% vs. 18%), edema periférico (23% vs. 17%), vómito (20% vs. 10%) e infecciones del tracto respiratorio superior (21% vs. 16%). Se describieron reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyendo trombocitopenia (2%) y diarrea (2%). Para cada reacción adversa, uno o más de los tres medicamentos fue suspendido en $\leq 1\%$ de los pacientes en el régimen de MYVITLA.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa al medicamento (RAM) y está basada en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($\geq 1/10,000$); desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con MYVITLA en combinación con Lenalidomida y Dexametasona en TOURMALINE-MM1 (Todos los grados, grado 3 y grado 4)

Clasificación por órganos y sistemas/Reacciones Adversas	Reacciones adversas (todos los grados)	Reacciones adversas grado 3	Reacciones adversas grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto respiratorio superior	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Herpes Zoster	Frecuentes	Frecuentes	
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Estreñimiento	Muy frecuentes	Poco Frecuentes	
Náusea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Vómito	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	Muy frecuentes	Poco Frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de			

administración			
Edema periférico	Muy frecuentes	Frecuentes	

Nota: Reacciones adversas al medicamento incluidas como términos preferidos están basadas en MedDRA versión 16.0.

*Representa un conjunto de términos preferidos.

Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia de grado 3 en el 11% de los pacientes en el régimen de Ixazomib en comparación con el 6% de los pacientes en el régimen de placebo. Se notificó trombocitopenia de grado 4 en el 7% de los pacientes en el régimen de Ixazomib en comparación con el 3% de los pacientes en el régimen de placebo. Se notificaron reacciones adversas graves de trombocitopenia en el 2% de los pacientes en el régimen de Ixazomib en comparación con el 1% de los pacientes en el régimen de placebo.

Erupción Cutánea

El tipo de erupción cutánea más frecuente descrita en ambos regímenes fue el maculopapuloso y el macular. Se informó sobre una erupción cutánea de grado 3 en el 2% de pacientes en el régimen de Ixazomib comparado con el 1% de pacientes en el régimen de placebo y no hubo reacciones adversas serias.

Se han dado informe de eventos cutáneos con Lenalidomida y Dexametasona.

Neuropatía Periférica

Las neuropatías periféricas incluyeron informes de neuropatía sensorial periférica, neuropatía sensoriomotora periférica, neuropatía motora periférica y neuropatía periférica no especificada.

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica en el 2% en ambos regímenes; no se presentaron reacciones adversas graves. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía sensorial periférica (16% y 12% en el régimen con Ixazomib y placebo, respectivamente). No se notificó neuropatía motora periférica de manera frecuente en ninguno de los regímenes (< 1%).

Edema Periférico

Se notificó edema periférico de grado 3 en el 2% y <1% de los pacientes en los regímenes de Ixazomib y placebo, respectivamente. Se notificaron reacciones adversas graves de edema periférico en <1% de los pacientes en cada régimen.

Otros Eventos Adversos

Fuera del estudio de fase 3, raramente se notificaron los siguientes eventos adversos serios cuya causalidad no ha sido establecida: dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet), síndrome de Stevens Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica.

Post-Comercialización

Las reacciones adversas a medicamentos clínicamente significativas se enumeran aquí si no se han informado anteriormente.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: microangiopatía trombótica.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Carcinogénesis, Mutagénesis Alteración de la Fertilidad

MYVITLA no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa en bacterias (ensayo de Ames) tampoco fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratones. MYVITLA fue considerado positivo en una prueba de clastogenicidad in vitro en linfocitos en sangre periférica humana. Sin embargo, MYVITLA fue negativo en una prueba cometa en ratones, en la cual el porcentaje de la cola de ADN se

evaluó en el estómago y el hígado. Por lo tanto, el peso de la evidencia respalda que MYVITLA no presenta un riesgo genotóxico. No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con MYVITLA.

MYVITLA ocasionó toxicidad embrio-fetal en ratas y conejos preñados solo a dosis tóxicas para la madre y a exposiciones que fueron un poco más altas que las observadas en pacientes recibiendo la dosis recomendada. Los estudios de fertilidad, desarrollo embrional temprano y toxicología pre y post natal no se llevaron a cabo con MYVITLA, sin embargo, la evaluación de los tejidos reproductivos se llevó a cabo en los estudios de toxicidad general. No hubo efectos debido al tratamiento con MYVITLA en los órganos reproductivos de machos y hembras en estudios de hasta 6 meses de duración en ratas y hasta 9 meses de duración en perros.

Toxicología y/o Farmacología Animal

En estudios de toxicidad general multi-ciclo llevados a cabo en ratas y perros, los órganos objetivo incluían el tracto gastrointestinal (GI), tejidos linfáticos y el sistema nervioso. Los resultados del GI incluyeron emesis y/o diarrea, incrementos en los parámetros de leucocitos y cambios microscópicos (inflamación, hiperplasia epitelial, infiltración neutrofílica, necrosis de una sola célula y erosión/ulceración). La toxicidad del sistema linfoide se caracterizó por la disminución del número de linfocitos/necrosis (incluyendo la médula ósea), infiltración neutrofílica y necrosis de células individuales. Los efectos en el sistema nervioso fueron observados principalmente en perros a dosis orales ≥ 0.1 mg/kg (2 mg/m^2) e incluyeron hallazgos microscópicos de degeneración neuronal mínima a leve de la raíz simpática dorsal, autonómica periférica (glándula salival) y los ganglios de órgano terminal y degeneración mínima secundaria axonal/fibra nerviosa, degeneración de los nervios y tractos ascendentes en las columnas dorsales de la médula espinal. En el estudio de 9 meses (10 ciclos) en perros donde el régimen de dosis imita el régimen clínico (ciclos de 28 días), los efectos microscópicos neuronales fueron generalmente de naturaleza mínima y sólo se observaron a 0.2 mg/kg (4 mg/m^2 ; AUC 168 1940 hr*ng/ml). La mayoría de los hallazgos en los órganos objetivo mostró recuperación parcial o completa tras la suspensión del tratamiento con la excepción de hallazgos neuronales en el ganglio de la raíz dorsal lumbar y columna dorsal. La ausencia de degeneración neuronal en curso en los ganglios periféricos y la presencia de cambios degenerativos secundarios en las fibras nerviosas y los axones es consistente con falta de toxicidad persistente.

Con base en estudios con animales se afirma que el MYVITLA no cruza la barrera hemato-encefálica. Además, los estudios no clínicos de seguridad farmacológica y evaluaciones, ambas in vitro (en canales tipo hERG) e in vivo, demostraron que no hubo efectos de MYVITLA en las funciones cardiovasculares o respiratorias.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a “ANMAT responde” 0800-333-1234.

SOBREDOSIS

Se ha informado de sobredosis en pacientes que toman MYVITLA. Los síntomas de sobredosis generalmente son consistentes con los riesgos conocidos de MYVITLA (ver Reacciones adversas, 4.8). Los informes de sobredosis accidental se han asociado con eventos adversos graves, como náuseas graves, neumonía por aspiración, insuficiencia orgánica múltiple y muerte.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con MYVITLA. En caso de una sobredosis, se debe supervisar de cerca al paciente para detectar reacciones adversas (ver Reacciones adversas, 4.8) y proporcionar la atención adecuada.

Los profesionales de la salud deben indicar a los pacientes y a los cuidadores, que solo se debe tomar una dosis de MYVITLA a la vez y solo en el intervalo prescrito (una cápsula, una vez a la semana, los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 28 días). La importancia de seguir cuidadosamente todas las instrucciones de dosificación debe discutirse con los pacientes que comienzan el tratamiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

Hospital Fernández: (011) 4801- 7767

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN

Envase con 1 ó 3 cápsulas duras.

INSTRUCCIONES DE USO/MANIPULACIÓN

Ixazomib es citotóxico. Las cápsulas no deben abrirse o triturarse. El contacto directo con el contenido de la cápsula debe ser evitado. En caso de rotura de la cápsula, evitar el contacto directo del contenido de la cápsula con la piel o los ojos. Si se produce el contacto con la piel, lavar bien con jabón y agua. Si se produce el contacto con los ojos, enjuagar con abundante agua.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

No almacenar a una temperatura superior a 30°C. No congelar.

Mantenga las cápsulas en su envase original. La cápsula no debe ser removida hasta justo antes de ser tomada.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Elaborado en: Haupt Pharma Amareg GmbH, Regensburg, Alemania

Acondicionado en: AndersonBrecon (UK) Limited, Reino Unido

Takeda Pharma S.A.

Tronador 4890 (C1430DNN) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.472

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha de la última revisión del texto:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2020-16806717 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2020.11.09 10:22:13 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.11.09 10:22:14 -03:00