

(iks-AZ-omib)

Generisk navn: Iksazomib

Handelsnavn: Ninlaro® fra Takeda

Legemiddeltype: Iksazomib er en målrettet behandling og er klassifisert som en «proteasomhemmer». (Hvis du vil ha mer informasjon, kan du se «**Hvordan virker iksazomib?**» nedenfor)

Hvilke tilstander behandles med iksazomib?

Iksazomib er godkjent av Food and Drug Administration (FDA) og Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) for behandling av relapserende/refraktær myelomatose. Det er en nyere proteasomhemmer som administreres oralt. Den har blitt evaluert i kliniske studier for behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi (WM). I likhet med de fleste behandlinger som brukes til å behandle WM (unntatt ibrutinib og zanubrutinib), er ikke iksazomib godkjent av FDA for behandling av WM, og bruken av den anses som «off label». «Off label»-bruk betyr at når et legemiddel har blitt godkjent for én type bruk, vil leger kunne beslutte å bruke det samme legemiddelet for andre tilstander eller i ulike kombinasjoner hvis de mener at det er gunstig. Forsvarlighet for bruk av iksazomib i WM er at proteasomhemmere, bortezomib (Velcade) og karfilzomib (Kyprolis) har vist seg å ha høy effekt ved WM, men med høye forekomster av perifer nevropati (nummenhet/kribling i hender/føtter) med bortezomib og økt risiko for hjertehendelser med karfilzomib. Iksazomib er godt tolerert, har høy effekt og har lavere forekomst av perifer nevropati og kardiovaskulære hendelser.

Hvordan virker iksazomib?

Proteasomhemming er en behandlingsstandard for behandling av pasienter med WM, med omtrentlig bruksfrekvens som førstelinjebehandling hos 10 % til 15 % av pasienter med WM, rapportert i en amerikansk populasjonsbasert studie med Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare-databasen. Likeledes rapporterte en stor registerstudie fra Europa en omtrentlig bruksrate på 5 % til 10 % av proteasomhemmere i behandling av pasienter med WM. Flere studier har rapportert oppmuntrende resultater om kombinasjonen av proteasomhemmere og rituksimab som primærbehandling hos pasienter med WM, med totale responsrater mellom 85–95 %, store responsrater mellom 60–80 %, og median progresjonsfri overlevelse mellom 40–60 måneder. Seponering av behandlingen er imidlertid rapportert på grunn av perifer nevropati med bortezomib og på grunn av hjertehendelser med karfilzomib, spesielt hos pasienter over 65 år. I tillegg administreres bortezomib intravenøst eller subkutant, og karfilzomib administreres intravenøst, noe som nødvendiggjør besøk til infusjonssenter én eller to ganger ukentlig for behandling, mens iksazomib kan tas hjemme.

Iksazomib er rettet mot og hemmer reversibelt proteasom-enzymkomplekset i cellen. Proteasomet er en del av cellemaskineriet som bryter ned og fjerner unødvendige eller defekte proteiner, på samme måte som en kjøkkenkvern. Når hemmende legemidler som iksazomib forstyrrer proteasomet, blir «proteinavfallet» akkumulert og blokkerer cellen, hvilket fører til celledød (apoptose). Noen typer kreftceller, for eksempel de i WM, produserer og akkumulerer proteiner raskere, og er derfor mer følsomme for virkningen av proteasomhemmere enn normale celler.

Iksazomib kombinert med deksametason og rituksimab (IDR-regime) ble evaluert i en klinisk fase 2-studie med 26 tidligere ubehandlede WM-pasienter. Alle deltakerne hadde MYD88 L265P-mutasjonen, og 58 % hadde også en CXCR4-mutasjon. Den totale responsraten var 96 %, noe som var upåvirket av CXCR4-mutasjonsstatus. Median responstid var lengre hos pasienter med CXCR4-mutasjoner (12 uker kontra 8 uker), men det var ingen statistisk signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse basert på CXCR4-mutasjonsstatus. De vanligste bivirkningene var milde gastrointestinale symptomer og rituksimabrelaterte infusjonsreaksjoner.

IDR ble også evaluert i en fase 2-studie av 59 pasienter med relapserende/refraktær WM i Nederland, Belgia og Hellas. Den første dosen av rituksimab var intravenøs, med påfølgende doser administrert subkutant. Den totale responsraten var 71 %. Alvorlige bivirkninger forekom hos 16 pasienter, hovedsakelig i form av infeksjoner. Det oppsto ny eller forverret perifer nevropati hos 16 pasienter (grad 1 hos 69 %, grad 2 hos 25 %), hvilket var reversibelt hos 10 av 16 pasienter. I denne studien var det ingen statistisk signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse basert på CXCR4-mutasjonsstatus, men pasienter med CXCR4-mutasjoner hadde en tendens til kortere progresjonsfri overlevelse.

Dette faktaarket er basert på retningslinjene fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN[®]) og de nyeste anbefalingene fra den internasjonale arbeidsgruppen for Waldenstrøms makroglobulinemi (International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia – IWWM). NCCN[®] er en ideell allianse med 31 kreftsentre i USA. IWWM er en toårig arbeidsgruppe for det vitenskapelige samfunnet innen WM for å samarbeide og dele sin nyeste forskning. IDR er ikke et foretrukket regime for førstelinjebruk ifølge retningslinjene fra National Comprehensive Cancer Network (NCCN[®]) og den internasjonale arbeidsgruppen for Waldenstrøms makroglobulinemi (IWWM), men det er et alternativ i førstelinjebehandling. I motsetning til andre proteasomhemmere, anbefales profylakse for helvetesild på det sterkeste, og reduksjon av IgA- og IgG-nivåer kan forekomme.

Hvordan gis iksazomib?

Iksazomib gis gjennom munnen som en 4 mg kapsel én gang i uken i tre av fire uker (dag 1, 8, 15 i en 28-dagers syklus), ledsaget av deksametason på samme dager og med intravenøs rituksimab på dag 1 fra syklus 3. Rituksimab gis vanligvis ikke i løpet av syklus 1 og 2, på grunn av risikoen for «IgM flare» (svært høye nivåer av IgM). Denne protokollen administreres i seks 4-ukers induksjonssykluser etterfulgt av seks 8-ukers vedlikeholdssykluser, totalt 12 sykluser.

Kapselen skal tas på tom mage (én time før eller to timer etter et måltid) og svelges hel med et glass vann. Kapselen skal ikke knuses, tygges eller oppløses. Iksazomib bør tas på samme ukedag og på samme tid på dagen. Hvis en dose blir forsinket eller bortglemt, skal den bare tas hvis det er minst 72 timer til neste planlagte dose. Hvis brekninger oppstår, skal dosen ikke gjentas, men gjenopptas ved neste planlagte dose. Mengden iksazomib som forskrives avhenger av mange faktorer, inkludert allmentilstand eller andre helseproblemer (f.eks. nyre- eller leverproblemer). Helsepersonellet ditt vil fastslå en nøyaktig dosering og tidsplan.

Forebygging av helvetesild (herpes zoster) oppnås via antivirale legemidler. Protonpumpehemmere eller H2-blokkere for å blokkere og redusere produksjonen av magesyre, administreres gjennom IDR-behandling. Forebyggende bruk av plasmaferese før administrasjon av rituksimab anbefales for pasienter med serum-IgM-nivåer på 4000 mg/dl eller mer for å minimere risikoen for «IgM flare» (svært høye nivåer av IgM).

Hva er bivirkningene av iksazomib?

Bivirkningene av iksazomib og deres alvorlighetsgrad avhenger av hvor mye legemiddel som tas. Større doser kan gi mer alvorlige bivirkninger. De fleste kommer ikke til å oppleve alle bivirkningene på listen. Bivirkninger er ofte forutsigbare med hensyn til utbrudd, varighet og alvorlighetsgrad. De er nesten alltid reversible og forsvinner etter at behandlingen avsluttes. Bivirkninger av iksazomib kan være ganske håndterbare. Det finnes mange alternativer for å minimere eller forhindre bivirkninger av iksazomib.

Følgende bivirkninger av iksazomib er vanlige og midlertidige (forekommer hos mer enn 30 % av pasientene): lav blodprosent (røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater) som øker risikoen for blodoverføring, infeksjon og/eller blødning. Blodplatene er lavest mellom dag 14–21 av den 28-dagers syklusen. Diaré og/eller forstoppelse er også vanlige bivirkninger.

Følgende mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos 10–29 % av pasientene) inkluderer: perifer nevropati (nummenhet/kribling i hender/føtter), kvalme, øyesykdom (tåkesyn, tørre øyne og konjunktivitt), perifert ødem (hevelse i legg/ankel), brekninger, hudutslett og øvre luftveisinfeksjon.

Ikke alle bivirkninger er oppført ovenfor. Bivirkninger som er svært sjeldne og forekommer hos færre enn omtrent 10 % av pasientene, er ikke oppført her. Du skal imidlertid alltid underrette lege eller helsepersonell hvis du merker noen uvanlige symptomer.

Når bør helsepersonell kontaktes?

Kontakt helsepersonell umiddelbart, dag eller natt, hvis du opplever noen av følgende symptomer:

- Feber på 38 °C (100,4 °F) eller høyere, frysninger (mulige tegn på infeksjon)
- Uvanlige blødninger eller blåmerker
- Svart eller tjæreaktig avføring, eller blod i avføringen
- Blod i urinen

De følgende symptomene krever medisinsk oppfølging, men utgjør ikke en nødssituasjon. Ta kontakt med helsepersonell innen 24 timer hvis du oppdager noe av følgende:

- Kvalme (forstyrrer evnen til å spise og blir ikke bedre av forskrevne legemidler)
- Brekninger (kaster opp mer enn 4–5 ganger i løpet av et døgn)
- Diaré (4–6 episoder i løpet av et døgn)
- Forstoppelse som ikke blir bedre ved bruk av avføringsmiddel
- Ekstrem tretthet (klarer ikke å ta vare på seg selv)
- Munnsår (smertefull rødhet, hevelse og sår)
- Gulfarging av huden eller øynene
- Hevelse i føttene eller anklene
- Plutselig vektøkning
- Tegn på infeksjon, for eksempel rødhet eller hevelse, smerter ved svelging, opphosting av slim eller smertefull vannlating
- Klarer ikke å spise eller drikke på et døgn eller har tegn på dehydrering: tretthet, tørste, munntørrehet, mørk og redusert mengde urin, eller svimmelhet

Informér alltid helsepersonellet ditt hvis du merker noen uvanlige symptomer.

Finnes det noen tips for hvordan en kan ta vare på seg selv når en tar iksazomib?

- Du må drikke minst to til tre liter væske i døgnet, med mindre du har blitt fortalt noe annet.
- Grunnet økt infeksjonsrisiko bør du prøve å unngå store folkemengder og mennesker med forkjølelse, og melde fra til helsepersonellet umiddelbart hvis du har feber eller andre tegn på infeksjon.
- Vask hendene dine ofte.
- Bruk en myk tannbørste for å behandle/forebygge munnsår. Hvis du opplever sår eller ubehag i munnen, kan du skylle munnen tre ganger daglig med én teskje natron med 2,5 dl vann.
- Bruk en elektrisk barbermaskin og myk tannbørste for å minimere blødning.
- Unngå kontaktsport eller andre aktiviteter som kan føre til skader.
- For å redusere kvalme, bør du ta medisiner mot kvalme (antiemetika), som helsepersonellet har foreskrevet, og spise små, hyppige måltider.
- Følg regimet med legemidler mot diaré, som foreskrevet av helsepersonellet.
- Hvis det oppstår diaré, kan kostholdsendringer bidra til å redusere diaréen:
 - Drikk rikelig med klar væske (8–10 glass om dagen). Eksempler: Gatorade®, buljong, Jello®, vann osv.

- Spis små, hyppige mengder av myk, mild mat med lavt fiberinnhold. Eksempler: bananer, ris, nudler, hvitt brød, kylling uten skinn, kalkun eller mild hvit fisk.
- Unngå:
 - Fettholdige, stekte eller friterte matvarer.
 - Rå grønnsaker eller frukt.
 - Sterkt krydder.
 - Fullkornbrød og kornblandinger, nøtter og popkorn.
 - Mat og drikke som gir luft i magen (bønner, kål, kullsyreholdig drikke).
 - Produkter som inneholder laktose, kosttilskudd eller alkohol.
 - Begrens inntaket av mat og drikke med koffein og ekstremt varme eller kalde drikker.
- For å forebygge forstoppelse ved bruk av dette legemiddelet, kan helsepersonellet skrive ut en avføringsmykner for å holde tarmene i bevegelse.
- Unngå eksponering for sollys. Bruk solfaktor 30 (eller høyere) og beskyttende klesplagg.
- Som hovedregel bør inntak av alkoholholdige drikkevarer holdes på et minimum eller unngås helt. Dette bør diskuteres med helsepersonellet.
- Få rikelig med hvile.
- Oppretthold et godt næringsinntak.
- Hold deg så aktiv som mulig. Det anbefales å trene forsiktig, slik som en daglig gåtur.
- Før du starter behandling med iksazomib, må du huske å fortelle legen om *eventuelle* andre legemidler du tar (både reseptbelagte og reseptfrie legemidler, vitaminer, naturpreparater osv.).
- Ikke ta acetylsalisylsyre eller produkter som inneholder acetylsalisylsyre, med mindre legen spesifikt sier at du kan gjøre det.
- Ikke ta johannesurt mens du får denne behandlingen.
- Du må ikke få noen form for immunisering eller vaksine mens du tar iksazomib uten at legen har godkjent det.
- Informer helsepersonellet hvis du er gravid eller kan være gravid før du starter denne behandlingen. Iksazomib kan forårsake fosterskade når det gis til en gravid kvinne. Legemidlet må derfor ikke gis til en kvinne som er gravid eller som prøver å bli gravid. Hvis en kvinne blir gravid mens hun tar iksazomib, må legemidlet stanses umiddelbart, og kvinnen må få passende rådgivning.
- Gjelder både menn og kvinner: Bruk prevensjon og ikke unnfang et barn (bli gravid) når du tar iksazomib. Barrieremetoder for prevensjon, for eksempel kondom, anbefales i 90 dager etter siste dose med iksazomib.
- Du skal ikke amme mens du tar iksazomib.
- Hvis du opplever symptomer eller bivirkninger, må du rådføre deg med helsepersonell. De kan skrive ut legemidler og/eller foreslå andre løsninger som er effektive for å håndtere slike problemer.

Hvordan gjennomføres overvåking og testing mens du tar iksazomib?

Du vil bli kontrollert regelmessig av helsepersonellet mens du får iksazomib-behandlingene, for å overvåke bivirkninger og for å sjekke responsen din på behandlingen. Det vil bli bestilt regelmessige blodprøver for å overvåke din blodstatus (CBC), samt funksjonen til andre organer (som nyrer og lever)..

Anerkjennelser

IWWMF anerkjenner de viktige bidragene til behandlingsretningslinjene som er drøftet her, som har blitt publisert av den internasjonale arbeidsgruppen for Waldenstrøms makroglobulinemi (International Workshop for Waldenström Macroglobulinemia – IWWM) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). IWWMF retter i tillegg en stor takk til Shayna Sarosiek, MD, fra Dana-Farber-kreftinstituttet i Boston, MA, for hennes medisinske gjennomgang av denne publikasjonen.

Dette faktaarket er tilpasset Chemocares nettsted, www.chemocare.com, sponset av Cleveland-klinikken.

Om IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er en pasientbasert og frivillig ledet, ideell 501(c)(3) organisasjon med en viktig visjon, «En verden uten WM», og et oppdrag som går ut på å «Støtte og lære opp alle som er berørt av WM mens søket etter en kur fortsetter».

Mer informasjon om Waldenstrøms makroglobulinemi og tjenestene og støtten som tilbys av IWMF og deres tilknyttede organisasjoner finnes på nettstedet vårt, <http://www.iwmf.com>.

IWMF er avhengig av donasjoner for å holde frem med sin misjon, og vi vil være takknemlige for din støtte. Stiftelsen har et forretningskontor på adressen 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefonnr. 941-927-4963, via faksnr. 941-927-4467, eller via e-post til adressen info@iwmf.com.

Informasjonen som presenteres her, er kun ment til opplæringsformål. Den er ikke en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av, en spesialist med erfaring med behandling av WM. Vi fraråder at pasienter bruker ovenstående informasjon uten å formidle dette til sin lege.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Desember 2021