

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 2,3 mg твърди капсули
NINLARO 3 mg твърди капсули
NINLARO 4 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

NINLARO 2,3 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 2,3 mg иксазомиб (ixazomib) (като 3,3 mg иксазомибов цитрат).

NINLARO 3 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 3 mg иксазомиб (ixazomib) (като 4,3 mg иксазомибов цитрат).

NINLARO 4 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 4 mg иксазомиб (ixazomib) (като 5,7 mg иксазомибов цитрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърди капсули

NINLARO 2,3 mg твърди капсули

Светлорозови, твърди желатинови капсули размер 4, с означение „Takeda“ на капачето и „2,3 mg“ на тялото с черно мастило.

NINLARO 3 mg твърди капсули

Светлосиви, твърди желатинови капсули размер 4, с означение „Takeda“ на капачето и „3 mg“ на тялото с черно мастило.

NINLARO 4 mg твърди капсули

Светлооранжеви, твърди желатинови капсули размер 3, с означение „Takeda“ на капачето и „4 mg“ на тялото с черно мастило.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NINLARO, в комбинация с леналидомид и дексаметазон, е показан за лечение на възрастни пациенти с мултиплен миелом, които са получили поне едно предходно лечение.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне и да се проследява под надзора на лекар с опит в лечението на мултиплен миелом.

Дозировка

Препоръчителната начална доза иксазомиб е 4 mg, прилагана перорално веднъж седмично на Ден 1, 8 и 15 от 28-дневен цикъл на лечение.

Препоръчителната начална доза леналидомид е 25 mg, прилагана ежедневно на Ден от 1 до 21 от 28-дневен цикъл на лечение.

Препоръчителната начална доза дексаметазон е 40 mg, прилагана на Ден 1, 8, 15 и 22 от 28-дневен цикъл на лечение.

Схема на прилагане: иксазомиб, приеман с леналидомид и дексаметазон

28-дневен цикъл (4-седмичен цикъл)								
	Седмица 1		Седмица 2		Седмица 3		Седмица 4	
	Ден 1	Ден от 2 до 7	Ден 8	Ден от 9 до 14	Ден 15	Ден от 16 до 21	Ден 22	Ден от 23 до 28
Иксазомиб	✓		✓		✓			
Леналидомид	✓	✓ Ежедневно	✓	✓ Ежедневно	✓	✓ Ежедневно		
Дексаметазон	✓		✓		✓		✓	

✓ = прием на лекарствен продукт

За допълнителна информация относно леналидомид и дексаметазон вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за тези лекарствени продукти.

Преди да започнете нов цикъл на терапия:

- Абсолютният брой на неутрофилите трябва да е $\geq 1\,000/\text{mm}^3$
- Абсолютният брой на тромбоцитите трябва да е $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- Проявите на нехематологична токсичност, по преценка на лекаря, по принцип трябва да са отшумели до връщане до състоянието на пациента на изходно ниво или $\leq$ степен I

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност. Лечението с иксазомиб, в комбинация с леналидомид и дексаметазон за повече от 24 цикъла, трябва да се основава на индивидуална оценка на съотношението полза/риск, тъй като данните за поносимост и токсичност след 24 цикъла са ограничени (вж. точка 5.1).

Закъснение или пропускане на дози

Ако закъснеете да приемете или пропуснете доза иксазомиб, тя трябва да се приеме само ако следващата планирана доза е след ≥ 72 часа. Пропуснатата доза не следва да се приема, ако следващата планирана доза е след по-малко от 72 часа. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

Ако пациентът повърне след като е приел дозата, той не трябва да приема повторно доза, а да възобнови приема със следващата планирана доза.

Промяна на дозите

Стъпките за намаляване на дозата иксазомиб са представени в Таблица 1, а указанията за промяна на дозата са представени в Таблица 2.

Таблица 1: Стъпки на намаляване на дозата иксазомиб

Препоръчителна начална доза*	Първо намаление до	Второ намаление до	Преустановяване
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Препоръчителна понижена доза от 3 mg при наличие на умерено или тежко чернодробно увреждане, тежко бъбречно увреждане или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), която изискват

хемодиализа.

За иксазомиб и леналидомид се препоръчва подход на редуване на промените на дозите при припокриващи се прояви на токсичност – тромбоцитопения, неутропения и обрив. За тези прояви на токсичност първата стъпка на промяна на дозата е спирането/намаляването на леналидомид. За стъпките на намаляване на дозите при тези прояви на токсичност вижте точка 4.2 от КХП на леналидомид.

Таблица 2: Указания за промяна на дозите за иксазомиб в комбинация с леналидомид и дексаметазон

Хематологична токсичност	Препоръчителни действия
Тромбоцитопения (брой тромбоцити)	
Брой тромбоцити < 30 000/mm ³	• Преустановете приема на иксазомиб и леналидомид, докато броят на тромбоцитите достигне $\geq 30\,000/\text{mm}^3$. • След възстановяването възобновете приема на леналидомид със следващата по-ниска доза съгласно КХП и възобновете приема на иксазомиб с последно приеманата доза. • Ако броят на тромбоцитите отново падне < 30 000/mm³, преустановете приема на иксазомиб и леналидомид, докато броят на тромбоцитите достигне $\geq 30\,000/\text{mm}^3$. • След възстановяването възобновете приема на иксазомиб със следващата по-ниска доза и възобновете приема на леналидомид с последно приеманата доза.*
Неутропения (абсолютен брой неутрофили)	
Абсолютен брой на неутрофили < 500/mm ³	• Преустановете приема на иксазомиб и леналидомид, докато броят на тромбоцитите достигне $\geq 500/\text{mm}^3$. Обмислете добавянето на гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) съгласно клиничното ръководство. • След възстановяването възобновете приема на леналидомид със следващата по-ниска доза съгласно кратката характеристика на продукта и възобновете приема на иксазомиб с последно приеманата доза. • Ако абсолютният брой на неутрофилите отново падне < 500/mm³, преустановете приема на иксазомиб и леналидомид, докато абсолютният брой на неутрофилите достигне $\geq 500/\text{mm}^3$. • След възстановяването възобновете приема на иксазомиб със следващата по-ниска доза и възобновете приема на леналидомид с последно приеманата доза.*
Нехематологична токсичност	
Обрив	
Степен [†] 2 или 3	• Преустановете приема на леналидомид, докато обривът се възстанови до $\leq$ степен 1. • След възстановяването възобновете приема на леналидомид със следващата по-ниска доза съгласно неговата КХП. • Ако отново се появи обрив степен 2 или 3, преустановете приема на иксазомиб и леналидомид, докато обривът се възстанови до $\leq$ степен 1. • След възстановяването възобновете приема на иксазомиб със следващата по-ниска доза и възобновете приема на леналидомид с последно приеманата доза.*

Хематологична токсичност	Препоръчителни действия
Степен 4	Прекъснете схемата на лечение.
Периферна невропатия	
Периферна невропатия, степен 1, с болка или периферна невропатия, степен 2	• Преустановете приема на иксазомиб, докато периферната невропатия се възстанови до $\leq$ степен 1 без болка или до показателите на пациента на изходно ниво. • След възстановяването възобновете приема на иксазомиб с последно приежданата доза.
Периферна невропатия степен 2, с болка или периферна невропатия степен 3	• Преустановете приема на иксазомиб. Проявите на токсичност, по преценка на лекаря, по принцип трябва да са отшумели до връщане до състоянието на пациента на изходно ниво или $\leq$ степен 1 преди възобновяването на иксазомиб. • След възстановяването възобновете приема на иксазомиб със следващата по-ниска доза.
Периферна невропатия, степен 4	Прекъснете схемата на лечение.
Други видове нехематологична токсичност	
Други видове нехематологична токсичност степен 3 или 4	• Преустановете приема на иксазомиб. Проявите на токсичност, по преценка на лекаря, по принцип трябва да са отшумели до връщане до състоянието на пациента на изходно ниво или $\leq$ степен 1 преди възобновяването на иксазомиб. • Ако се дължи на иксазомиб, възобновете иксазомиб със следващата по-ниска доза след възстановяването.

*При допълнителни прояви редувайте промените на дозите леналидомид и иксазомиб

†Степенуването се основава на общите терминологични критерии на Националния онкологичен институт (CTCAE), версия 4.03

Съпътстващи лекарствени продукти

При пациенти, лекувани с иксазомиб, трябва да се обмисли антивирусна профилактика за намаляването на риска от реактивация на херпес зостер. При пациентите, включени в проучвания с иксазомиб, които са преминали антивирусна профилактика, има по-ниска честота на херпес зостер инфекция в сравнение с пациенти, които не са преминали профилактика.

Тромбопрофилактиката се препоръчва при пациенти, лекувани с иксазомиб в комбинация с леналидомид и дексаметазон, и трябва да се основава на оценка на подлежащите рискове и клиничното състояние на пациента.

За други съпътстващи лекарствени продукти, които може да са необходими, вижте актуалната КХП за леналидомид и дексаметазон.

Специални популации пациенти

Старческа възраст

При пациенти на възраст над 65 години не се изисква коригиране на дозата иксазомиб.

Прекратяване на лечението при пациенти на възраст > 75 години е съобщено при 13 пациенти (28%) на схемата с иксазомиб и при 10 пациенти (16%) на схемата с плацебо. Сърдечна аритмия при пациенти на възраст > 75 години е наблюдавана при 10 пациенти (21%) на схемата с иксазомиб и при 9 пациенти (15%) на схемата с плацебо.

Чернодробно увреждане

Не се изисква коригиране на дозата иксазомиб при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq$ горна граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST) > ULN

или общ билирубин $> 11,5 \times \text{ULN}$ и произволна AST). Понижената доза от 3 mg се препоръчва при пациенти с умерено (общ билирубин $> 1,53 \times \text{ULN}$) или тежко (общ билирубин $> 3 \times \text{ULN}$) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс от $\geq 30 \text{ ml/min}$) не се изисква коригиране на дозата иксазомиб. Понижената доза от 3 mg се препоръчва при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$) или терминална бъбречна недостатъчност (ESRD), изискваща хемодиализа. иксазомиб не подлежи на диализа и следователно може да се прилага без оглед на времето на диализа (вж. точка 5.2).

Вижте КХП на леналидомид за препоръки за дозиране при пациенти с бъбречно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на иксазомиб при деца на възраст под 18 години не е установена. Липсват данни.

Начин на приложение

Иксазомиб е за перорално приложение.

Иксазомиб трябва да се приема приблизително по едно и също време в дни 1, 8 и 15 от всеки цикъл на лечение, поне 1 час преди или поне 2 часа след хранене (вж. точка 5.2). Капсулата трябва да се поглъща цяла с вода. Тя не трябва да се смачква, дъвче или отваря (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тъй като иксазомиб се прилага в комбинация с леналидомид и дексаметазон, вижте КХП на тези лекарствени продукти за допълнителни противопоказания.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като иксазомиб се прилага в комбинация с леналидомид и дексаметазон, вижте КХП на тези лекарствени продукти за допълнителни специални предупреждения и предпазни мерки при употреба.

Тромбоцитопения

При иксазомиб се съобщава за тромбоцитопения (вж. точка 4.8), при която надир на тромбоцитите обикновено настъпва между ден 14 и ден 21 от 28-дневния цикъл и се възстановява до изходните стойности до началото на следващия цикъл (вж. точка 4.8).

Броят на тромбоцитите трябва да се проследява поне веднъж месечно по време на лечението с иксазомиб. Съгласно КХП на леналидомид през първите три цикъла трябва да се обмисли по-често проследяване. Тромбоцитопенията може да се овладява чрез промени в дозите (вж. точка 4.2) и преливане на тромбоцитна маса съгласно стандартните медицински указания.

Стомашно-чревна токсичност

При иксазомиб се съобщава за диария, запек, гадене и повръщане, като понякога се налага употреба на антиеметични и антидиарични лекарствени продукти, както и поддържащи грижи (вж. точка 4.8). Дозата се коригира при тежки (степен 3–4) симптоми (вж. точка 4.2). В случай на тежки стомашно-чревни събития се препоръчва проследяване на нивото на серумния калий.

Периферна невропатия

Съобщава се за периферна невропатия при иксазомиб (вж. точка 4.8). Пациентът трябва да се наблюдава за симптоми на периферна невропатия. При пациенти, които имат нова или влошаваща се периферна невропатия, може да се наложи промяна на дозата (вж. точка 4.2).

Периферни отоци

Съобщава се за периферни отоци при иксазомиб (вж. точка 4.8). На пациента трябва да бъде направена оценка за подлежащи причини и да му бъде осигурено необходимото поддържащо лечение. Дозата дексаметазон трябва да се коригира според кратката характеристика на продукта, а за иксазомиб, както при симптоми степен 3 или 4 (вж. точка 4.2).

Кожни реакции

Съобщава се за обрив при иксазомиб (вж. точка 4.8). Обривът трябва да се овладява с поддържащо лечение или с промяна на дозата, ако е степен 2 или по-висока (вж. точка 4.2). Тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително токсична епидермална некролиза (TEN) и синдром на Стивънс-Джонсън (SJS), които могат да бъдат животозастрашаващи или летални, също се съобщават рядко във връзка с лечение с иксазомиб (вж. точка 4.8).

Към момента на предписването пациентите трябва да бъдат информирани за признаците и симптомите, както и да се проследяват внимателно за кожни реакции. В случай че се появят признаци и симптоми на подобни реакции, приемът на иксазомиб трябва да бъде прекратен незабавно и да се обмисли алтернативно лечение (както е подходящо).

Ако пациентът развие сериозна реакция като синдром на SJS или TEN, лечението с иксазомиб не трябва да се възобновява по никакъв начин при този пациент.

Тромботична микроангиопатия

Получени са съобщения за тромботична микроангиопатия (ТМА), включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитично-уремичен синдром (ТПП/ХУС), при пациенти, получаващи иксазомиб. Някои от тези събития са с летален изход. Трябва да се следи за признаци и симптоми на ТМА. При съмнение за такава диагноза приложението на иксазомиб трябва да се спре и пациентите да се оценят за ТМА. Ако диагнозата ТМА се изключи, приложението на иксазомиб може да започне отново. Безопасността на възобновяването на лечението с иксазомиб при пациенти, при които преди това е наблюдавана ТМА, не е известна.

Хепатотоксичност

Лекарствено индуцирано увреждане на черния дроб, хепатоцелуларно увреждане, чернодробна стеатоза, холестатичен хепатит и хепатотоксичност са съобщавани нечесто при иксазомиб (вж. точка 4.8). Чернодробните ензими трябва да се проследяват редовно и дозата трябва да се коригира при симптоми степен 3 или 4 (вж. точка 4.2).

Бременност

Жените трябва да избягват забременяване, докато се лекуват с иксазомиб. При употреба на иксазомиб по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема иксазомиб, тя трябва да бъде информирана за потенциалните рискове за фетуса.

Жените с детероден потенциал трябва да използват високоефективна контрацепция, докато приемат иксазомиб и до 90 дни след прекратяване на лечението (вж. точки 4.5 и 4.6). Жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително бариерен метод на контрацепция.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES) се е развивал при пациенти, които приемат иксазомиб. PRES е рядко, обратимо, неврологично нарушение, което може да се манифестира с гърчове, хипертония, главоболие, променено ниво на съзнание и зрителни нарушения. Потвърждаването на диагнозата става чрез образно изследване на мозъка, за предпочитане ядрено-магнитен резонанс. При пациенти, развиващи PRES, прекратете приема на иксазомиб.

Мощни индуктори на CYP3A

Мощните индуктори могат да намалят ефикасността на иксазомиб, следователно съпътстващата употреба на мощни индуктори на CYP3A, като например карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), трябва да се избягва (вж. точки 4.5 и 5.2). Ако не може да се избегне едновременното приложение на мощен индуктор на CYP3A, следете внимателно състоянието на пациентите за контрол на заболяването.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Инхибитори на CYP

Едновременното приложение на иксазомиб с кларитромицин, мощен инхибитор на CYP3A, не води до клинично значима промяна в системната експозиция на иксазомиб. Иксазомиб C_{max} се понижава с 4%, а AUC се увеличава с 11%. Следователно не се изисква промяна в дозата на иксазомиб при едновременно приложение на мощни инхибитори на CYP3A.

Едновременното приложение на иксазомиб със мощни инхибитори на CYP1A2 не води до клинично значима промяна в системната експозиция на иксазомиб въз основа на резултатите от популационен фармакокинетичен (РК) анализ. Следователно не се изисква промяна в дозата на иксазомиб при едновременно приложение на мощни инхибитори на CYP1A2.

Индуктори на CYP

Едновременното приложение на иксазомиб с рифампицин понижава C_{max} на иксазомиб с 54%, а AUC – със 74%. Следователно не се препоръчва едновременно приложение на мощни индуктори на CYP3A с иксазомиб (вж. точка 4.4).

Ефект на иксазомиб върху други лекарствени продукти

Иксазомиб не е обратим или зависим от времето инхибитор на CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4/5. Иксазомиб не индуцира активността на CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4/5 или съответни нива на имунореактивни протеини. Не се очаква иксазомиб да предизвика взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ чрез инхибиране или индукция на CYP.

Взаимодействия, свързани с транспортери

Иксазомиб е субстрат на P-гр с нисък афинитет. Иксазомиб не е субстрат на BCRP, MRP2 или чернодробните OATP. Иксазомиб не е инхибитор на P-гр, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2-K. Не се очаква иксазомиб да предизвиква транспортер-медирано взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“.

Перорални контрацептиви

Когато иксазомиб се прилага едновременно с дексаметазон, който е известен като слаб до умерен индуктор на CYP3A4, както и на други ензими и транспортери, трябва да се вземе под внимание рискът от намалена ефикасност на пероралните контрацептиви. Жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително бариерен метод на контрацепция.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Тъй като иксазомиб се прилага в комбинация с леналидомид и дексаметазон, вижте КХП на тези лекарствени продукти за допълнителна информация за фертилитет, бременност и кърмене.

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Пациентите, мъже и жени, които са в състояние да имат деца, трябва да използват ефикасни методи за контрацепция по време на и 90 дни след лечението. Иксазомиб не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Когато иксазомиб се прилага съвместно с дексаметазон, който е известен като слаб до умерен индуктор на CYP3A4, както и на други ензими и транспортери, трябва да се вземе под внимание рискът от намалена ефикасност на пероралните контрацептиви. Затова жените, които използват перорални хормонални контрацептиви, трябва да използват допълнително бариерен метод на контрацепция.

Бременност

Иксазомиб не се препоръчва по време на бременност, защото може да увреди фетуса, ако се прилага на бременна жена. Затова жените трябва да избягват забременяване, докато се лекуват с иксазомиб.

Липсват данни от употребата на иксазомиб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Иксазомиб се прилага в комбинация с леналидомид. Леналидомид е структурно сходен с талидомид. Талидомид е известно, тератогенно при хора активно вещество, което причинява тежки животнозастрашаващи вродени дефекти. Ако леналидомид се приема по време на бременност, се очаква тератогенен ефект при хора. Условието на Програмата за превенция на бременността при лечение с леналидомид трябва да бъдат изпълнени за всички пациенти, освен ако няма сигурно доказателство, че пациентката няма детероден потенциал. Моля, направете справка с актуалната КХП на леналидомид.

Кърмене

Не е известно дали иксазомиб или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Липсват данни за животни. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата и затова кърменето трябва да се преустанови.

Иксазомиб ще се прилага в комбинация с леналидомид и кърменето трябва да се прекрати поради употребата на леналидомид.

Фертилитет

Не са провеждани проучвания за фертилитета с иксазомиб (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Иксазомиб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. В клиничните проучвания се наблюдават умора и замаяване. На пациентите се препоръчва да не шофират или работят с машини, ако изпитват някой от тези симптоми.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Тъй като иксазомиб се прилага в комбинация с леналидомид и дексаметазон, вижте КХП на тези лекарствени продукти за допълнителни нежелани реакции.

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност на NINLARO се основава на наличните данни от клинични изпитвания и постмаркетинговия опит до момента. Честотите на нежеланите реакции, описани по-долу и в таблица 3, са определени въз основа на данни, получени от клинични проучвания.

Освен ако не е отбелязано друго, представените по-долу данни представляват сборни данни за безопасността от основното, фаза 3, глобално проучване C16010 (n = 720) и двойнослепото, плацебо-контролирано проучване-продължение C16010 в Китай (n = 115). Най-често съобщаваните нежелани реакции ($\geq 20\%$) при 418 пациенти, лекувани по схема с иксазомиб, и 417 пациенти по схема с плацебо, са диария (47% спрямо 38%), тромбоцитопения (41% спрямо 24%), неутропения (37% спрямо 36%), запек (31% спрямо 24%), инфекция на горните дихателни пътища (28% спрямо 24%), периферна невропатия (28% спрямо 22%), гадене (28% спрямо 20%), болка в гърба (25% спрямо 21%), обрив (25% спрямо 15%), периферен едем (24% спрямо 19%), повръщане (23% спрямо 12%) и бронхит (20% спрямо 15%). Сериозните нежелани реакции, съобщавани при $\geq 2\%$ от пациентите, включват диария (3%), тромбоцитопения (2%) и бронхит (2%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Използва се следната конвенция за класификация на честотата на нежеланите лекарствени реакции (НЛР): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всеки системено-органен клас, НЛР са подредени по честота, като най-честите реакции са първи. При всяко групиране по честота нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции при пациенти, лекувани с иксазомиб в комбинация с леналидомид и дексаметазон (всички степени, степен 3 и степен 4)

Системо-органен клас/Нежелана реакция	Нежелани реакции (всички степени)	Нежелани реакции степен 3	Нежелани реакции степен 4
Инфекции и инфестации			
Инфекция на горните дихателни пътища	Много чести	Чести	
Бронхит	Много чести	Чести	
Херпес зостер	Чести	Чести	
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Тромбоцитопения*	Много чести	Много чести	Чести
Неутропения*	Много чести	Много чести	Чести
Тромботична микроангиопатия	Редки		Редки
Тромботична тромбоцитопенична пурпура [†]	Редки	Редки	Редки
Нарушения на имунната система			

Системо-органен клас/Нежелана реакция	Нежелани реакции (всички степени)	Нежелани реакции степен 3	Нежелани реакции степен 4
Анафилактична реакция [†]	Редки	Много редки	Много редки
Ангиоедем [†]	Редки	Редки	
Нарушения на метаболизма и храненето			
Синдром на туморен лизис [†]	Редки	Редки	Редки
Нарушения на нервната система			
Периферни невропатии*	Много чести	Чести	
Нарушения на постериорна обратима енцефалопатия* [†]	Редки	Редки	Редки
Трансверзален миелит [†]	Редки	Редки	
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	Чести	
Запек	Много чести	Нечести	
Гадене	Много чести	Чести	
Повръщане	Много чести	Нечести	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив*	Много чести	Чести	
Синдром на Стивънс-Джонсън [†]	Редки	Редки	
Остра фебрилна неутрофилна дерматоза	Редки	Редки	
Токсична епидермална некролиза [†]	Редки		Редки
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Болка в гърба	Много чести	Нечести	
Артралгия	Много чести	Чести	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Периферен едем	Много чести	Чести	
Пирексия	Много чести	Нечести	

*Представява групиране на предпочитани термини

[†]Съобщени извън проучванията фаза 3

Описание на избрани нежелани реакции

Прекратяване

За всяка нежелана реакция един или повече от трите лекарствени продукта е прекратен при $\leq 3\%$ от пациентите на схема с иксазомиб.

Тромбоцитопения

Два процента от пациентите, както на схема с иксазомиб, така и на схема с плацебо, са с брой на тромбоцитите $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ по време на лечение. Под 1% от пациентите в двете схеми са с брой на тромбоцитите $\leq 5\,000/\text{mm}^3$ по време на лечението. Тромбоцитопенията води до прекратяване на един или повече от трите лекарствени продукта при 2% от пациентите на схема с иксазомиб и 3% от пациентите на схема с плацебо. Тромбоцитопенията не води до увеличаване на кръвоизливите или преливането на тромбоцитна маса.

Стомашно-чревна токсичност

Диария води до прекратяване на един или повече от трите лекарствени продукта при 2% от пациентите при схема с иксазомиб и 1% от пациентите на схема с плацебо.

Обрив

Обрив настъпва при 25% от пациентите на схема с иксазомиб в сравнение с 15% от пациентите на схема с плацебо. Най-честите типове обрив, съобщавани и при двете схеми, са макулопапулозен и макулозен обрив. Обрив степен 3 е съобщен при 3% от пациентите на схема с иксазомиб в сравнение с 2% от пациентите на схема с плацебо. Появата на обрив води до прекратяване на един или повече от трите лекарствени продукта при < 1% от пациентите и при двете схеми.

Периферна невропатия

Периферна невропатия настъпи при 28% от пациентите на схема с иксазомиб в сравнение с 22% от пациентите на схема с плацебо. Периферна невропатия като нежелана реакция степен 3 е съобщена при 2% от пациентите на схема с иксазомиб в сравнение с 1% от пациентите на схема с плацебо. Най-често съобщавана реакция е периферна сензорна невропатия (съответно 21% и 15% при схемата с иксазомиб и плацебо). Периферна моторна невропатия не се съобщава често в нито една от двете схеми (< 1%). Периферната невропатия води до прекратяване на един или повече от трите лекарствени продукта при 3% от пациентите на схема на лечение с иксазомиб в сравнение с < 1% от пациентите на схема на лечение с плацебо.

Нарушения на очите

Съобщава се за нарушения на очите с много различни предпочитани термини, но като цяло честотата е 34% при пациенти със схема на лечение с иксазомиб и 28% при пациенти на схема на лечение с плацебо. Най-честите нежелани реакции са замъглено зрение (6% при схема с лечение с иксазомиб и 5% при схема с лечение с плацебо), сухота в очите (6% при схема с лечение с иксазомиб и 1% при схема с лечение с плацебо), конюнктивит (8% при схема с лечение с иксазомиб и 2% при схема с лечение с плацебо) и катаракта (13% при схема на лечение с иксазомиб и 17% при схема на лечение с плацебо). Нежелани реакции степен 3 се съобщават при 6% от пациентите на схема с иксазомиб и при 8% от пациентите на схема с плацебо.

Други нежелани реакции

В сборния набор данни от основното, фаза 3, глобално проучване C16010 (n = 720) и двойнослепото, плацебо-контролирано удължено проучване C16010 в Китай (n = 115) настъпват следните нежелани реакции със сходна честота между схемите с иксазомиб и плацебо: умора (28% спрямо 26%), намален апетит (13% спрямо 11%), хипотония (5% спрямо 4%), сърдечна недостатъчност[†] (5% и в двата случая), аритмия[†] (17% спрямо 16%) и чернодробно увреждане, включително ензимни промени[†] (11% спрямо 9%).

Честотата на тежки (степен 3-4) събития на хипокалиемия е по-висока при схемата с иксазомиб (7%), отколкото при схемата с плацебо (2%).

Гъбична и вирусна пневмония, довела до летален изход, се съобщава много рядко при пациенти, лекувани с комбинация от иксазомиб, леналидомид и дексаметазон.

[†]Стандартизирани запитвания в MedDRA (SMQ)

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщава се за предозиране при пациенти, приемащи NINLARO. Симптомите на предозиране като цяло са консистентни с известните рискове на NINLARO (вж. точка 4.8). Предозиране с 12 mg (приети наведнъж) е довело до сериозни нежелани събития, като тежко гадене, аспирационна пневмония, мултиорганна недостатъчност и смърт.

Не е известен антидот при предозиране на иксазомиб. В случай на предозиране наблюдавайте внимателно пациента за нежелани реакции (вж. точка 4.8) и осигурете подходящи поддържащи грижи. Иксазомиб не подлежи на диализа (вж. точка 5.2).

Предозиране настъпва най-често при пациенти, започващи лечение с NINLARO. Важността на това всички указания за прилагане да се следват внимателно трябва да бъде обсъдена с пациентите, които започват лечение. Инструктирайте пациентите да приемат препоръчаната доза така, както е указано, защото има случаи на предозиране, довели до смърт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, други антинеопластични средства, АТС код: L01XG03

Механизъм на действие

Иксазомибов цитрат, предлекарство, е вещество, което бързо се хидролизира при физиологични условия до биологично активната си форма, иксазомиб.

Иксазомиб е перорален, високоселективен и обратим протеазомен инхибитор. Иксазомиб преференциално се свързва и инхибира химотрипсин-подобната активност на бета 5 субединицата на 20S протеазомата.

Иксазомиб индуцира апоптоза на няколко типа туморни клетки *in vitro*. Иксазомиб показва *in vitro* цитотоксичност спрямо миеломни клетки от пациенти с рецидив след множество предходни терапии, включително бортезомиб, леналидомид и дексаметазон. Комбинацията от иксазомиб и леналидомид показва синергични цитотоксични ефекти при клетъчни линии на мултиплен миелом. *In vivo* иксазомиб показва антитуморно действие при различни туморни ксенографтски модели, включително модели на мултиплен миелом. *In vitro* иксазомиб действа на клетъчните типове, които се намират в микросредата на костния мозък, включително съдови ендотелни клетки, остеокласти и остеобласти.

Сърдечна електрофизиология

Иксазомиб не удължава QTc интервала при клинично значими експозиции въз основа на резултатите от фармакокинетичния и фармакодинамичния анализ на данните от 245 пациенти. При доза 4 mg средната промяна от изходно ниво в QTcF се изчислява на 0,07 msec (90% ДИ; -0,22, 0,36) от базирания на модела анализ. Не е установена забележима връзка между концентрацията на иксазомиб и RR интервала, като това предполага, че иксазомиб не оказва клинично значим ефект върху сърдечната честота.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на иксазомиб в комбинация с леналидомид и дексаметазон, са оценени в едно международно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово проучване фаза 3 за доказване на по-голяма ефикасност (C16010) при пациенти с рецидивирал и/или рефрактерен мултиплен миелом, преминали поне един курс на

лечение. Общо 722 пациенти (ITT популация) са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават комбинация от иксазомиб, леналидомид и дексаметазон (n = 360; схема с иксазомиб) или плацебо, леналидомид и дексаметазон (n = 362; схема с плацебо) до прогресия на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност. Пациентите, включени в изпитването, са с рефрактерен, включително първично рефрактерен мултиплен миелом, получили са рецидив след предходно лечение или са получили рецидив, рефрактерен на всякакво предходно лечение. Пациенти, които са променили лечението преди прогресията на заболяването, могат да бъдат включени в проучването, както и тези с контролирани сърдечносъдови заболявания. Проучването фаза 3 изключва пациенти, които са рефрактерни на леналидомид или протеазомните инхибитори, както и пациенти, получили поне три предходни лечения. За целите на това проучване рефрактерно заболяване се определя като прогресия на заболяването по време на лечение или прогресия в рамките на 60 дни след последната доза леналидомид или протеазомен инхибитор. Тъй като данните при тези пациенти са ограничени, препоръчва се внимателна оценка на рисковете и ползите, преди да се започне схема на лечение с иксазомиб.

Тромбопрофилактика се препоръчва за всички пациенти и в двете групи на лечение съгласно КХП на леналидомид. Съпътстващи лекарствени продукти, като например антиеметици, антивирусни и антихистаминови лекарствени продукти, са давани на пациенти по преценка на лекаря като профилактика и/или за овладяване на симптоми.

Пациентите са получили иксазомиб 4 mg или плацебо в Дни 1, 8 и 15 плюс леналидомид (25 mg) в Дни от 1 до 21 и дексаметазон (40 mg) в Дни 1, 8, 15 и 22 от 28-дневен цикъл. Пациенти с бъбречно увреждане са получили начална доза леналидомид съгласно КХП на продукта. Лечението е продължило до прогресията на заболяването или до развитие на неприемлива токсичност.

Демографските характеристики на изходно ниво и характеристиките на заболяването са балансирани и сравними между схемите на проучването. Средната възраст е 66 години, възрастовият диапазон е 38 – 91 години; 58% от пациентите са на възраст над 65 години. Петдесет и седем процента от пациентите са мъже. Осемдесет и пет процента от популацията са бели, 9% – азиатци и 2% – чернокожи. Деветдесет и три процента от пациентите са с функционален статус по ECOG 0 – 1 и 12% имат заболяване стадий III (n = 90) по ISS на изходно ниво. Двадесет и пет процента от пациентите имат креатининов клирънс < 60 ml/min. Двадесет и три процента от пациентите имат лековерижна форма на заболяването и 12% от пациентите имат заболяване, измеримо само чрез лековерижен анализ. Деветнадесет процента имат високорискови цитогенетични аномалии (del[17], t[4;14], t[14;16]) n = 137, 10% имат del(17) (n = 69) и 34% имат 1q амплификация (1q21) (n = 247). Пациентите са получили от едно до три предходни лечения (с медиана 1), включително предходно лечение с бортезомиб (69%), карфилзомиб (< 1%), талидомид (45%), леналидомид (12%), мелфалан (81%). Петдесет и седем процента от пациентите са претърпели трансплантация на стволови клетки. Седемдесет и седем процента от пациентите са имали рецидив след предходни лечения и 11% са били рефрактерни на предходни лечения. Първична рефрактерност, дефинирана като най-добър отговор – стабилно заболяване, или прогресия на заболяването при всички предходни лечения, е документирана при 6% от пациентите.

Първичната крайна точка е преживяемост без прогресия (PFS) съгласно Консенсусните единни критерии за отговор на Международната работна група по миелом (IMWG) от 2011 г., оценена от заслепен независим комитет за извършване на преглед (IRC) въз основа на резултатите от централната лаборатория. Отговорът е оценяван на всеки 4 седмици до прогресия на заболяването. При първичния анализ (медиана на проследяване 14,7 месеца и медиана 13 цикъла) има статистически значима разлика в PFS между групите на лечение. Резултатите от PFS са обобщени в Таблица 4 и Фигура 1. Подобрението на PFS при схемата на лечение с иксазомиб е подкрепено от подобрения в общата степен на повлияване.

Таблица 4: Преживяемост без прогресия и резултати за отговора при пациенти с мултиплен миелом, лекувани с иксазомиб или плацебо в комбинация с леналидомид и дексаметазон (ITT популация, първичен анализ)

	иксазомиб + леналидомид и дексаметазон (n = 360)	Плацебо + леналидомид и дексаметазон (n = 362)
Преживяемост без прогресия		
Събития, n (%)	129 (36)	157 (43)
Медиана (месеци)	20,6	14,7
P стойност*	0,012	
Съотношение на риска [†] (95% доверителен интервал)	0,74 (0,59, 0,94)	
Обща степен на повлияване [‡] , n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Категория на отговор, n (%)		
Пълен отговор	42 (11,7)	24 (6,6)
Много добър частичен отговор	131 (36,4)	117 (32,3)
Частичен отговор	109 (30,3)	118 (32,6)
Време до отговор, месеци		
Медиана	1,1	1,9
Продължителност на отговора[§], месеци		
Медиана	20,5	15,0

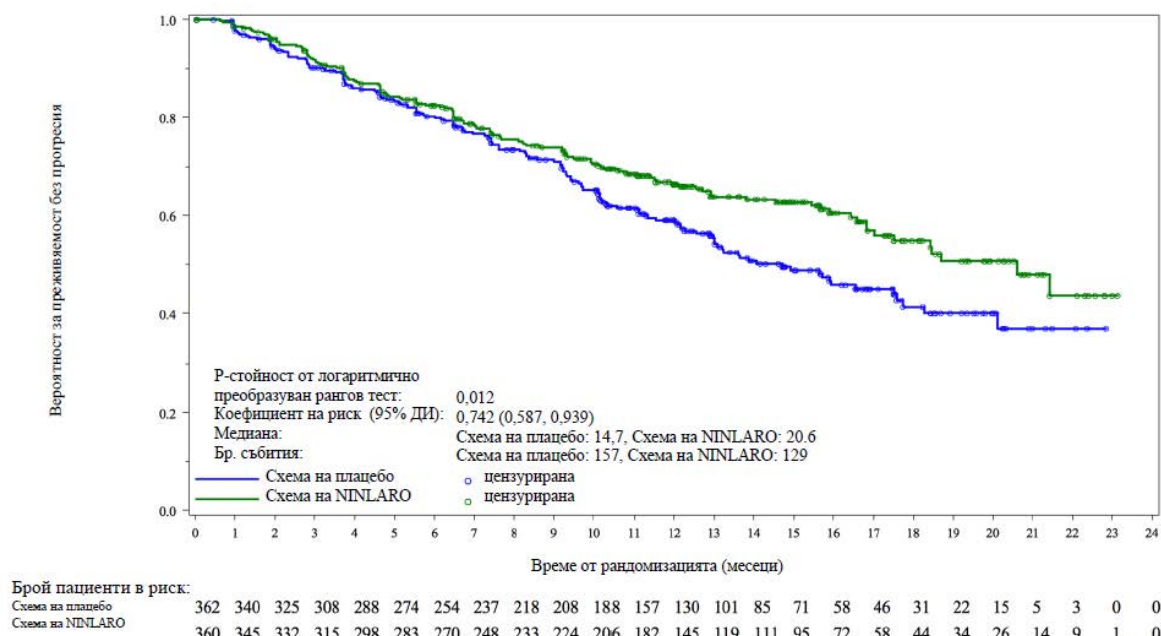
*P стойността се основава на стратифицирания логаритмично преобразуван рангов(log-rank)тест.

[†]Съотношението на риска се основава на стратифициран пропорционален регресионен модел на риска на Cox. Съотношение на риска под 1 указва предимство за схемата с иксазомиб.

[‡]ORR = CR+VGPR+PR

[§]Въз основа на респондери в оценяваната за отговор популация

Фигура 1: Графика на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в ITT популацията (първичен анализ)



Втори, недедуктивен PFS анализ е проведен с медиана на проследяване 23 месеца. При този анализ оценената медиана на PFS е 20 месеца при схемата с иксазомиб и 15,9 месеца при схемата с плацебо (CP = 0,82 [95% ДИ (0,67, 1,0)]) в ITT популацията. При пациенти с една предходна терапия медианата на PFS е 18,7 месеца при схема с иксазомиб и 17,6 месеца при

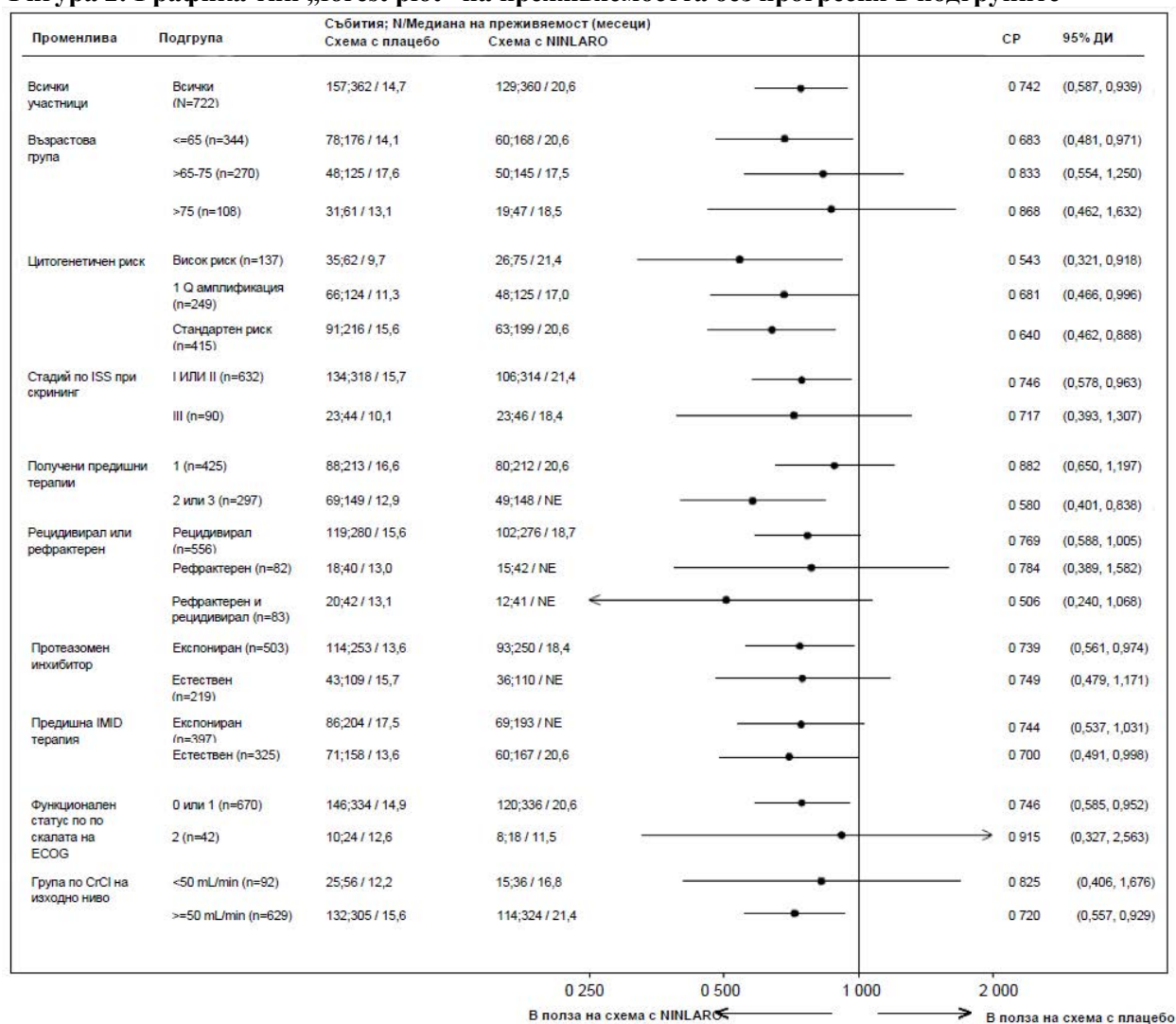
схемата с плацебо (HR = 0,99). При пациенти с 2 или 3 предходни терапии PFS е 22,0 месеца при схемата с иксазомиб и 13,0 месеца при схемата с плацебо (HR = 0,62).

При окончателния анализ на OS при медиана на продължителност на проследяване приблизително 85 месеца, средната OS в ITT популацията е 53,6 месеца за пациентите при схемата с иксазомиб и 51,6 месеца за пациентите при схемата с плацебо (HR = 0,94 [95% ДИ : 0,78, 1,13; p = 0,495]). При пациенти с една предходна терапия медианата на OS е 54,3 месеца при схемата с иксазомиб и 58,3 месеца при схемата с плацебо (HR = 1,02 [95% ДИ: 0,80, 1,29]). При пациенти с 2 или 3 предходни терапии медианата на OS е 53,0 месеца при схемата с иксазомиб и 43,0 месеца при схемата с плацебо (HR = 0,85 [95% ДИ: 0,64, 1,11]).

Едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано фаза 3 проучване е проведено в Китай (n = 115) с подобен дизайн на проучването и критерии за допустимост Много от пациентите, записани в проучването, са с първоначална диагноза за напреднало заболяване стадий III по Durie-Salmon (69%), анамнеза за лечение с поне 2 предходни терапии (60%) и рефрактерни на талидомид (63%). При основния анализ (средно проследяване 8 месеца и средно 6 цикъла) средната PFS е 6,7 месеца в схемата с иксазомиб в сравнение с 4 месеца в схемата с плацебо (p-стойност = 0,035, HR = 0,60). При окончателния анализ за OS при средно проследяване от 19,8 месеца OS се подобрява при пациентите, лекувани в схемата с иксазомиб в сравнение с плацебо (p-стойност = 0,0014, HR = 0,42 [95% ДИ: 0,242, 0,726]).

Тъй като мултипликният миелом е хетерогенно заболяване, ползата при различните подгрупи в проучване Фаза 3 (C16010) може да варира (вж. Фигура 2).

Фигура 2: Графика тип „forest plot“ на преживяемостта без прогресия в подгрупите



В проучването Фаза 3 (C16010) 10 пациенти (5 във всяка схема на лечение) имат тежко бъбречно увреждане на изходно ниво. От петимата пациенти на схемата с иксазомиб един пациент има потвърден частичен отговор и трима имат потвърдено стабилно заболяване (при двама от пациентите обаче не е потвърден частичен отговор, а при един от пациентите не е потвърден много добър частичен отговор). От петимата пациенти на схемата с плацебо при двама е потвърден много добър частичен отговор.

Качеството на живот, оценено по глобалните здравни скорове (EORTC QLQ-C30 и MY-20), се поддържа в хода на лечението и е сходно и при двете схеми на лечение в проучването Фаза 3 (C16010).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иксазомиб във всички подгрупи на педиатричната популация при мултиплен миелом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение, пикови плазмени концентрации на иксазомиб се достигат приблизително един час след прилагане на дозата. Средната абсолютна перорална бионаличност е 58%. Иксазомиб AUC се увеличава по пропорционален на дозата начин в дозов диапазон 0,2-10,6 mg.

Приемът с храна с високо съдържание на мазнини намалява AUC на иксазомиб с 28% в сравнение с този на гладно сутрин (вж. точка 4.2).

Разпределение

Иксазомиб се свързва с плазмени протеини 99% и се разпределя в червените кръвни клетки в съотношение кръв-плазма 10 за AUC. Обемът на разпределение в стационарно състояние е 543 l.

Биотрансформация

След перорално приложение на изотопно маркирана доза, 70% от общия материал, свързан с лекарството, е иксазомиб. Очаква се основният механизъм на клирънс на иксазомиб да е метаболизъм чрез множество CYP ензими и протеини, различни от CYP. При клинично значими концентрации на иксазомиб, *invitro* проучвания с използване на човешки с ДНК-експресирани цитохром P450 изозими показват, че няма конкретен CYP изозим, който да допринася преимуществено за метаболизма на иксазомиб, а различните от CYP протеини допринасят за общия метаболизъм. При концентрации, които превишават наблюдаваните в клинични условия, иксазомиб се метаболизира чрез множество CYP изоформи с определено относително участие на 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) и 2C9 (< 1%).

Елиминиране

Иксазомиб показва мултиекспоненциален профил на разпределение. Въз основа на популационен ФК анализ системният клирънс (СК) е приблизително 1,86 l/hr с интериндивидуална вариабилност 44%. Терминалният полуживот ($t_{1/2}$) на иксазомиб е 9,5 дни. При седмично перорално приложение на ден 15 се наблюдава приблизително 2-кратно кумулиране (въз основа на AUC).

Екскреция

След прилагане на единична перорална доза ^{14}C -иксазомиб на 5 пациенти с рак в напреднал стадий 62% от приложената радиоактивност се екскретира в урината, а 22% във фекалиите. Непромененият иксазомиб е < 3,5% от приложената доза, възстановена в урината.

Специални популации

Чернодробно увреждане

ФК на иксазомиб е сходна при пациенти с нормална чернодробна функция и при пациенти с леко чернодробно увреждане (общ билирубин $\leq \text{ULN}$ и $\text{AST} > \text{ULN}$ или общ билирубин $> 11,5 \times \text{ULN}$ и всякаква стойност на AST) въз основа на резултатите от популационен ФК анализ.

ФК на иксазомиб е характеризирана при пациенти с нормална чернодробна функция при 4 mg ($n = 12$), такива със умерено чернодробно увреждане при 2,3 mg (общ билирубин $> 1,5\text{--}3 \times \text{ULN}$, $n = 13$) и такива с тежко чернодробно увреждане при 1,5 mg (общ билирубин $> 3 \times \text{ULN}$, $n = 18$). При пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане, коригираната спрямо дозата AUC на несвързан иксазомиб е с 27% по-голяма в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

ФК на иксазомиб е сходна при пациенти с нормална бъбречна функция и при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$) въз основа на резултатите от популационен ФК анализ.

ФК на иксазомиб е характеризирана при доза от 3 mg при пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $\geq 90 \text{ ml/min}$, $n = 18$), тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс $< 30 \text{ ml/min}$, $n = 14$) или ESRD, изискваща хемодиализа ($n = 6$). AUC на несвързания иксазомиб е с 38% по-голяма при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ESRD, изискваща хемодиализа, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция. Концентрациите на иксазомиб преди и след диализа, измерени по време на хемадиализна сесия, са сходни, което предполага, че иксазомиб не се диализира (вж. точка 4.2).

Възраст, пол, раса

Няма клинично значим ефект на възрастта (23 – 91 години), пола, телесната повърхност ($1,2\text{--}2,7 \text{ m}^2$) или расата върху клирънса на иксазомиб въз основа на резултатите от популационен ФК анализ. Средната AUC е с 35% по-голяма при пациентите от азиатски произход; има обаче припокриване на AUC на иксазомиб при пациенти от европейски и азиатски произход.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Мутагенност

Иксазомиб не проявява мутагенност при бактериален тест за обратни мутации (тест на Ames) или кластогенност при микронуклеарен тест на костен мозък при мишки. Иксазомиб дава положителни резултати в *in vitro* тест за кластогенност в човешки лимфоцити от периферна кръв. Иксазомиб обаче дава отрицателни резултати в *in vivo* кометен тест при мишки, при който се оценява процентът опасна ДНК в стомаха и черния дроб. Следователно тежестта на доказателствата сочи, че не се счита иксазомиб да представлява генотоксичен риск.

Репродуктивно и ембрио-фетално развитие

Иксазомиб предизвиква ембрио-фетална токсичност при бременни плъхове и зайци само при токсични за майката дози и при експозиции, малко по-високи от тези, наблюдавани при пациенти, получаващи препоръчителната доза. С иксазомиб не са провеждани проучвания за фертилитета и ранното ембрионално развитие, както и за пре- и постнатална токсичност, но е проведена оценка на репродуктивните тъкани в общите проучвания за токсичност. Не се наблюдават ефекти върху репродуктивните органи при мъжките и женските животни вследствие на третиране с иксазомиб в проучвания с продължителност до 6 месеца при плъхове и до 9 месеца при кучета.

Токсикология и/или фармакология при животни

В проучвания за токсичност с множество цикли с повтарящи се дози при плъхове и кучета, основните целеви органи включват стомашно-чревния тракт, лимфоидните тъкани и нервната система. В 9-месечно проучване (10 цикъла) при кучета, подложени перорално на схема на прилагане, наподобяваща клиничната схема (28-дневен цикъл), микроскопските ефекти върху невронитев повечето случаи са минимални и се наблюдават само при 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Болшинството находки в целевите органи показват частично до пълно възстановяване след прекратяване на лечението, с изключение на находките в невроните в лумбалния дорзален коренов ганглий и дорзалната част на гръбначния стълб.

След перорално приложение, проучване за разпределение в тъканите при плъхове се установява, че мозъкът и гръбначният стълб са сред тъканите с най-ниски нива, което предполага, че изглежда преминаването на иксазомиб през кръвно-мозъчната бариера е ограничено. Приложимостта при хора обаче е неизвестна.

Неклиничните фармакологични проучвания за безопасност както *in vitro* (при hERG канали), така и *in vivo* (при телеметрични изследвания при кучета след еднократно перорално приложение) не показват ефекти на иксазомиб върху сърдечносъдовите или дихателни функции при стойности на AUC, 8 пъти по-високи от клиничната стойност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

NINLARO 2,3 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Талк

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Калиев хидроксид

Черен железен оксид (E172)

NINLARO 3 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Талк

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Калиев хидроксид
Черен железен оксид (E172)

NINLARO 4 mg твърди капсули

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Магнезиев стеарат
Талк

Състав на капсулата

Желатин
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)

Печатно мастило

Шеллак
Пропиленгликол
Калиев хидроксид
Черен железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 30 °C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC-алуминий/алуминий, съдържащ три капсули, запечатан в карта тип „портфейл“.

Една карта тип „портфейл“ е опакована в обща картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Иксазомиб е цитотоксичен. Капсулата трябва да се изважда непосредствено преди прилагане. Капсулите не трябва да се отварят или смачкват. Трябва да се избягва пряк контакт със съдържанието на капсулата. В случай на счупване на капсулата, да се избягва вдигане на прах при почистване. Ако настъпи контакт, измийте кожата обилно със сапун и вода.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Дания
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/001
EU/1/16/1094/002
EU/1/16/1094/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 ноември 2016 г.
Дата на последно подновяване: 01 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 XR57
Ирландия

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- По искане на Европейската агенция по лекарствата;
- Винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА С КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 2,3 mg твърди капсули
иксазомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 2,3 mg иксазомиб (като 3,3 mg иксазомибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

1 опаковка по 3 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

NINLARO 2,3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 2,3 mg твърди капсули
иксазомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

3 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не смачквайте, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Приемайте всяка капсула NINLARO цяла, с вода, по едно и също време всяка седмица, поне един час преди или не по-рано от два часа след хранене.

Капсулата трябва да се изважда непосредствено преди прилагане.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

За достъп до капсулата, внимателно натиснете синьото поле.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 2,3 mg
иксазомиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА С КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 3 mg твърди капсули
иксазомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 3 mg иксазомиб (като 4,3 mg иксазомибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

1 опаковка по 3 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

NINLARO 3 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 3 mg твърди капсули
иксазомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

3 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не смачквайте, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Приемайте всяка капсула NINLARO цяла, с вода, по едно и също време всяка седмица, поне един час преди или не по-рано от два часа след хранене.

Капсулата трябва да се изважда непосредствено преди прилагане.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

За достъп до капсулата, внимателно натиснете синьото поле.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 3 mg
иксазомиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА, СЪДЪРЖАЩА ЕДИНИЧНА ОПАКОВКА С КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 4 mg твърди капсули
иксазомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка твърда капсула съдържа 4 mg иксазомиб (като 5,7 mg иксазомибов цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

1 опаковка по 3 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 30 °C. Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

NINLARO 4 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 4 mg твърди капсули
иксазомиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърда капсула

3 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не смачквайте, не отваряйте и не дъвчете капсулите. Приемайте всяка капсула NINLARO цяла, с вода, по едно и също време всяка седмица, поне един час преди или не по-рано от два часа след хранене.

Капсулата трябва да се изважда непосредствено преди прилагане.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГО СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1094/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

За достъп до капсулата, внимателно натиснете синьото поле.

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР ЗА КАРТА ТИП „ПОРТФЕЙЛ“**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NINLARO 4 mg
иксазомиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

NINLARO 2,3 mg твърди капсули

NINLARO 3 mg твърди капсули

NINLARO 4 mg твърди капсули

Иксазомиб (ixazomib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NINLARO и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NINLARO
3. Как да приемате NINLARO
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NINLARO
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NINLARO и за какво се използва

Какво представлява NINLARO

NINLARO е лекарство срещу рак, което съдържа иксазомиб, „протеазомен инхибитор“.

NINLARO се използва за лечение на рак на костния мозък, наречен мултиплен миелом. Неговото активно вещество иксазомиб действа чрез блокиране на действието на протеазомите. Това са структури вътре в клетката, които смилат белтъците и са важни за оцеляването на клетката. Тъй като миеломните клетки произвеждат много белтъци, блокирането на действието на протеазомите може да убие раковите клетки.

За какво се използва NINLARO

NINLARO се използва за лечение на възрастни с мултиплен миелом. NINLARO ще Ви бъде даден заедно с леналидомид и дексаметазон, които са други лекарства, използвани за лечение на мултиплен миелом.

Какво представлява мултиплени миелом

Мултипленият миелом е рак на кръвта, който засяга вид клетки, наречена плазмени клетки. Плазмените клетки са кръвни клетки, които обикновено произвеждат протеини за борба с инфекциите. Хората с мултиплен миелом имат ракови плазмени клетки, наречени още миеломни клетки, които могат да увредят костите. Протеинът, произведен от миеломни клетки, може да увреди бъбреците. Лечението на мултиплени миелом включва унищожаване на миеломните клетки и намаляване на симптомите на заболяването.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете NINLARO

Не приемайте NINLARO:

- ако сте алергични към иксазомиб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако не сте сигурни дали по-горното заболяване се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете NINLARO.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете или по време на лечение с NINLARO, ако:

- някога сте имали кръвоизлив
- имате продължително гадене, повръщане или диария
- някога сте имали проблеми с периферните нерви, които включват изтръпване и скованост
- някога сте имали оток
- имате постоянен обрив или тежък кожен обрив с лющене на кожата и рани в устата (синдром на Стивънс-Джонсън или токсична епидермална некролиза, вижте точка 4)
- имате или сте имали чернодробни или бъбречни проблеми, тъй като може да се наложи корекция на дозата
- имате или сте имали увреждане на най-малките кръвоносни съдове, известно като тромботична микроангиопатия (ТМА), тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (ХУС). Кажете на Вашия лекар, ако чувствате умора, имате треска, синини, кръвене, намалено уриниране, подуване, обърканост, загуба на зрение и гърчове.
- имате или сте имали гърчове, високо кръвно налягане, главоболие, промени в психичния статус или промени в зрението; това са симптоми на рядко заболяване, известно като синдром на задна обратима енцефалопатия.

Вашият лекар ще Ви прегледа и ще бъдете внимателно наблюдавани по време на лечението. Преди да започнете да приемате NINLARO, както и по време на лечението, ще Ви бъдат правени кръвни изследвания, за да се проверява дали имате достатъчно кръвни клетки.

Деца и юноши

NINLARO не се препоръчва за употреба при деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и NINLARO

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва всички лекарства, отпускани без рецепта, като витамини и билкови лекарства. Това е така, защото други лекарства могат да повлияят на начина, по който действа NINLARO. По-специално кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате някое от следните лекарства: карбамазепин, фенитоин, рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*). Тези лекарства трябва да се избягват, тъй като те могат да намалят ефективността на NINLARO.

Бременност и кърмене

NINLARO не се препоръчва по време на бременност, тъй като може да навреди на плода. Кърменето трябва да се прекрати, когато приемате NINLARO.

Избягвайте забременяване или кърмене, докато се лекувате с NINLARO. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена в детеродна възраст или мъж, който може да стане баща, трябва да използвате ефективна контрацепция по време на и до 90 дни след лечението. Жените, които използват хормонални контрацептиви, трябва допълнително да използват бариерен метод на

контрацепция. Кажете веднага на Вашия лекар, ако забременеете/ако Вашата партньорка забременее по време на приема на NINLARO.

Тъй като NINLARO се прилага в комбинация с леналидомид, трябва да се придържате към програмата за превенция на бременността при лечение с леналидомид, защото леналидомид може да бъде вреден за плода.

Вижте листовките за леналидомид и дексаметазон, за да получите допълнителна информация за бременност и кърмене.

Шофиране и работа с машини

NINLARO може да повлияе върху способността за шофиране или работа с машини. Може да се чувствате изморени и замаяни, докато приемате NINLARO. Не шофирайте и не работете с машини, ако имате тези нежелани реакции.

3. Как да приемате NINLARO

NINLARO трябва да Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на мултиплен миелом. Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашия лекар или фармацевт.

NINLARO се използва с леналидомид (лекарство, което се отразява на начина на работа на имунната система) и дексаметазон (противовъзпалително лекарство).

NINLARO, леналидомид и дексаметазон се приемат в 4-седмични цикли на лечение. NINLARO се приема веднъж седмично (в един и същ ден от седмицата) през първите 3 седмици от съответния цикъл. Препоръчителната доза е една капсула от 4 mg, приемана през устата.

Препоръчителната доза леналидомид е една капсула от 25 mg, приемана всеки ден през първите 3 седмици от цикъла. Препоръчителната доза дексаметазон е 40 mg, приемана веднъж седмично в един и същ ден през всичките 4 седмици от цикъла.

Схема на прилагане: NINLARO, приеман с леналидомид и дексаметазон

✓ Прием на лекарство

28-дневен цикъл (4-седмичен цикъл)								
	Седмица 1		Седмица 2		Седмица 3		Седмица 4	
	Ден 1	Ден от 2 до 7	Ден 8	Ден от 9 до 14	Ден 15	Ден от 16 до 21	Ден 22	от 23-ти ден до 28 ден
NINLARO	✓		✓		✓			
Леналидомид	✓	✓ Ежедневно	✓	✓ Ежедневно	✓	✓ Ежедневно		
Дексаметазон	✓		✓		✓		✓	

Трябва да прочетете листовките на другите лекарства, за да получите повече информация за тяхната употреба и ефекти.

Ако имате чернодробни или бъбречни проблеми, Вашият лекар може да Ви предпише NINLARO капсули, съдържащи 3 mg. Ако имате нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви предпише NINLARO капсули, съдържащи 3 mg или 2,3 mg. Лекарят може също да коригира дозите на другите лекарства.

Как и кога да приемате NINLARO

- Приемайте NINLARO поне един час преди или два часа след хранене.
- Погълчайте капсулата цяла с вода. Не смачквайте, не дъвчете и не отваряйте капсулата.
- Не позволявайте на съдържанието на капсулата да влезе в контакт с кожата. Ако прахът случайно влезе в контакт с кожата, измийте обилно с вода и сапун. Ако капсулата се

счупи, почистете праха, като внимавате да не се разнесе из въздуха.

Ако сте приели повече от необходимата доза NINLARO

Случайното предозиране може да предизвика сериозни нежелани реакции. Ако сте приели повече от необходимата доза NINLARO, консултирайте се с лекар веднага или незабавно отидете в болница. Вземете със себе си опаковката на лекарството.

Продължителност на лечението с NINLARO

Трябва да продължите лечението, докато Вашият лекар Ви каже да спрете.

Ако сте пропуснали да приемете NINLARO

Ако закъснее или пропуснете прием на доза, трябва да приемете дозата, ако следващата планирана доза е след повече от 3 дни или 72 часа. Не приемайте пропуснатата доза, ако тя е в рамките на 3 дни или 72 часа от следващата планирана доза.

Ако повърнете след като сте приели дозата, не приемайте допълнителна доза. Вземете следващата доза както обикновено по схемата.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Прекратете употребата на иксазомиб и незабавно потърсете лекарска помощ, ако забележите някой от следните симптоми:

- червеникави, плоски, подобни на мишена или кръгли петна по тялото, често с мехури в средата, белене на кожата, рани в устата, гърлото, носа, по гениталиите и в очите. Тези сериозни кожни обриви може да са предшествани от повишена температура и грипозни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза, които може да засегнат до 1 на 1 000 души).

Кажете веднага на Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните много чести сериозни нежелани реакции, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души:

- нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения), който може да увеличи риска от кръвене от носа и може лесно да Ви се появяват синини
- гадене, повръщане и диария
- липса на чувствителност, изтръпване или усещане за парене на ръцете и ходилата (периферна невропатия)
- подуване на краката или ходилата (периферни отоци)
- кожен обрив, който може да бъде придружен от сърбеж, в определени участъци или по цялото тяло
- кашлица, чувство на болезненост в гърдите или болка, или запушване на носа (бронхит)

Освен това, кажете на Вашия лекар, ако забележите някоя от следните редки нежелани реакции, които могат да засегнат до 1 на 1 000 души:

- тежки кожни обриви, като например поява на червени до виолетови подутини (синдром на Суийт)
- мускулна слабост, загуба на чувствителността на пръстите на краката и стъпалата или загуба на движение на краката (трансверзален миелит)
- промени в зрението, промени в психичното състояние или припадъци (синдром на обратима задна енцефалопатия)
- бърза смърт на раковите клетки, която може да предизвика замайване, намалено

- уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, недостиг на въздух или нарушения на сърдечния ритъм (синдром на туморен лизис)
- рядко заболяване на кръвта в резултат от образуването на кръвни съсиреци, което може да предизвика умора, треска, синини, кръвене, напр. кръвене от носа, намалено уриниране, подуване, обърканост, загуба на зрение и гърчове (тромботична микроангиопатия, тромботична тромбоцитопенична пурпура)
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото, затруднено дишане или преглъщане, хрипове, стягане в гърдите или замаяност, сърбеж по кожата и копривна треска (ангиоедем и анафилактична реакция)

Други възможни нежелани реакции

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако някоя от нежеланите реакции по-долу стане тежка.

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- запек
- болка в гърба
- симптоми, подобни на простуда (инфекция на горните дихателни пътища)
- умора или слабост (отпадналост)
- повишена температура (пирексия)
- болка в ставите (артралгия)
- понижен брой на белите кръвни клетки, наречени неутрофили (неутропения), което може да повиши риска от инфекция
- намален апетит
- неравномерен сърдечен ритъм (аритмия)
- заболявания на очите, включително замъглено зрение, сухота в очите и розово око (конюнктивит)

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- реактивация на вируса на варицела (херпес зостер), който може да предизвика кожен обрив и болка (херпес зостер)
- понижено кръвно налягане (хипотония)
- недостиг на въздух или упорита кашлица, или хрипове (сърдечна недостатъчност)
- жълто оцветяване на очите и кожата (жълтеница, която може да бъде симптом на чернодробно увреждане)
- ниски нива на калий в кръвта (хипокалиемия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NINLARO

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху върху блистера, картата тип „портфейл“ и картонената опаковка след „Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 30 °C. Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не отваряйте капсулата, докато не се наложи да вземете дозата.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има белези от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NINLARO

NINLARO 2,3 mg твърда капсула:

- Активно вещество: иксазомиб. Всяка капсула съдържа 2,3 mg иксазомиб (като 3,3 mg иксазомибов цитрат).
- Други съставки :
 - В капсулата: микрокристална целулоза, магнезиев стеарат и талк.
 - В състава на капсулата се съдържа: желатин, титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172)
 - Печатното мастило съдържа: шеллак, пропиленгликол, калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

NINLARO 3 mg твърдакапсула:

- Активното вещество е иксазомиб. Всяка капсула съдържа 3 mg иксазомиб (като 4,3 mg иксазомибов цитрат).
- Другите съставки са:
 - В капсулата: микрокристална целулоза, магнезиев стеарат и талк.
 - В състава на капсулата се съдържа: желатин, титанов диоксид (E171) и черен железен оксид (E172)
 - Печатното мастило съдържа: шеллак, пропиленгликол, калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

NINLARO 4 mg твърдакапсула:

- Активното вещество е иксазомиб. Всяка капсула съдържа 4 mg иксазомиб (като 5,7 mg иксазомибов цитрат).
- Другите съставки са:
 - В капсулата: микрокристална целулоза, магнезиев стеарат и талк.
 - В състава на капсулата се съдържа: желатин, титанов диоксид (E171), жълт железен оксид (E172) и червен железен оксид (E172)
 - Печатното мастило съдържа: шеллак, пропиленгликол, калиев хидроксид и черен железен оксид (E172).

Как изглежда NINLARO и какво съдържа опаковката

NINLARO 2,3 mg твърда капсула: светлорозова, размер 4, с означение „Takeda“ на капачето и „2,3 mg“ на тялото с черно мастило.

NINLARO 3 mg твърда капсула: светлосива, размер 4, с означение „Takeda“ на капачето и „3 mg“ на тялото с черно мастило.

NINLARO 4 mg твърда капсула: светлооранжева, размер 3, с означение „Takeda“ на капачето и „4 mg“ на тялото с черно мастило.

Всяка опаковка съдържа 3 твърди капсули (три капсули в блистер, запечатан в карта тип „портфейл“).

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Nangor Road
Dublin 22
D22 XR57
Ирландия

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.