

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid
NINLARO 3 mg kõvakapslid
NINLARO 4 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 2,3 mg iksasomiibi (3,3 mg iksasomiibtsitraadina).

NINLARO 3 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 3 mg iksasomiibi (4,3 mg iksasomiibtsitraadina).

NINLARO 4 mg kõvakapslid

Üks kapsel sisaldab 4 mg iksasomiibi (5,7 mg iksasomiibtsitraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid

Heleroosa želatiinist kõvakapsel suurusega 4 kapslikaanel musta tindiga print „Takeda” ja kapslikehal „2,3 mg”.

NINLARO 3 mg kõvakapslid

Helehall želatiinist kõvakapsel suurusega 4 kapslikaanel musta tindiga print „Takeda” ja kapslikehal „3 mg”.

NINLARO 4 mg kõvakapslid

Heleoranž želatiinist kõvakapsel suurusega 3 kapslikaanel musta tindiga print „Takeda” ja kapslikehal „4 mg”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

NINLARO kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga on näidustatud hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt ühe raviskeemiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ja jälgida hulgimüeloomi ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Iksasomiibi soovitatav algannus on 4 mg, mis manustatakse suukaudselt üks kord nädalas 28-nädalase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval.

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 25 mg, mis manustatakse üks kord ööpäevas 28-nädalase ravitsükli 1. kuni 21. päeval.

Deksametasooni soovitatav algannus on 40 mg, mis manustatakse 28-nädalase ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval.

Annustamisskeem: iksasomiibi kasutamine koos lenalidomiidi ja deksametasooniga

28-päevane (4-nädalane) tsükkel								
	1. nädal		2. nädal		3. nädal		4. nädal	
	1. päev	2.–7. päev	8. päev	9.–14. päev	15. päev	16.–21. päev	22. päev	23.–28. päev
iksasomiibi	✓		✓		✓			
Lenalidomiid	✓	✓ Üks kord ööpäevas	✓	✓ Üks kord ööpäevas	✓	✓ Üks kord ööpäevas		
Deksametasoon	✓		✓		✓		✓	

✓ = ravimi võtmine

Lisateavet lenalidomiidi ja deksametasooni kohta saate nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõttest.

Enne uue ravitsükli alustamist:

- peab neutrofiilide absoluutarv olema $\geq 1000/\text{mm}^3$
- peab trombotsüütide arv olema $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- peavad mittehematoloogilised toksilisused olema arsti hinnangul üldjuhul taastunud patsiendi ravieelse seisundini või ≤ 1 . astmeni

Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Ravi iksasomiibiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga kauem kui 24 tsükli jooksul peab põhinema individuaalse kasu-riski suhte hindamisel, sest andmed ravimi talutavuse ja toksilisuse kohta rohkem kui 24 tsükli jooksul on piiratud (vt lõik 5.1).

Edasilükatud või vahelejäänud annused

Kui iksasomiibi annus on edasi lükatud või vahele jäänud, tuleb see annus võtta vaid sel juhul, kui järgmine kavandatud annus on ≥ 72 tunni pärast. Vahelejäänud annust ei tohi võtta 72 tunni jooksul enne järgmist kavandatud annust. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui patsient oksendab pärast annuse võtmist, ei tohi patsient annust korrata, vaid peab jätkama annustamisega järgmise kavandatud annuse ajal.

Annuse muutmised

Sammud iksasomiibi annuse vähendamiseks on esitatud tabelis 1 ja juhised annuse muutmiseks tabelis 2.

Tabel 1. Sammud iksasomiibi annuse vähendamiseks

Soovitatav algannus*	Esimene vähendamine annuseni	Teine vähendamine annuseni	Katkestada
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* Vähendatud annus 3 mg on soovitatav mõõduka või raske maksakahjustuse, raske neerukahjustuse või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaiguse korral.

Kattuvate toksilisuste, nagu trombotsütopeenia, neutropeenia ja lööbe esinemisel on iksasomiibi ja lenalidomiidi annuseid soovitatav muuta vaheldumisi. Nende toksilisuste tekkimisel on esimene samm annuse muutmiseks lükata edasi lenalidomiidi annus või seda vähendada. Sammud annuse vähendamiseks nende toksilisuste korral on välja toodud lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.2.

Tabel 2. Juhised annuse muutmiseks iksasomiibi kasutamisel kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga

Hematoloogilised toksilisused	Soovitatavad tegevused
Trombotsütopeenia (trombotsüütide arv)	
Trombotsüütide arv < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Katkestada ravi iksasomiibi ja lenalidomiidiga kuni trombotsüütide arvu tõusuni $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Pärast taastumist jätkata lenalidomiidi manustamist selle ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt astme võrra väiksemas annuses ning jätkata ravi iksasomiibiga viimati kasutatud annuses. • Kui trombotsüütide arv langeb uuesti < 30 000/mm³, katkestada ravi iksasomiibi ja lenalidomiidiga kuni trombotsüütide arv tõuseb $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Pärast taastumist jätkata iksasomiibi manustamist astme võrra väiksemas annuses ning jätkata lenalidomiidi manustamist selle viimati kasutatud annuses.*
Neutropeenia (neutrofiilide absoluutarv)	
Neutrofiilide absoluutarv < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Katkestada iksasomiibi ja lenalidomiidi kasutamine kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 500/\text{mm}^3$. Kaaluda G-CSF-i lisamist ravijuhendi kohaselt. • Pärast taastumist jätkata lenalidomiidi manustamist selle ravimi määramise teabe kohaselt astme võrra väiksemas annuses ning jätkata iksasomiibi manustamist viimati kasutatud annuses. • Kui neutrofiilide absoluutarv langeb uuesti < 500/mm³, katkestada ravi iksasomiibi ja lenalidomiidiga kuni neutrofiilide absoluutarv on $\geq 500/\text{mm}^3$. • Pärast taastumist jätkata iksasomiibi manustamist astme võrra väiksemas annuses ning jätkata lenalidomiidi manustamist selle viimati kasutatud annuses.*

Mittehematoloogilised toksilisused	Soovitavad tegevused
Lööve	
2. või 3. aste [†]	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi lenalidomiidiga kuni lööve taandub ≤ 1. astmeni. Pärast taandumist jätkata ravi lenalidomiidiga selle ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt astme võrra väiksemas annuses. 2. või 3. astme lööbe taastekkimisel katkestada ravi iksasomiibi ja lenalidomiidiga kuni lööve taandub ≤ 1. astmeni. Pärast taandumist jätkata iksasomiibi manustamist astme võrra väiksemas annuses ning jätkata lenalidomiidi manustamist selle viimati kasutatud annuses.*
4. aste	Raviskeem katkestada.
Perifeerne neuropaatia	
1. astme perifeerne neuropaatia kaasuva valuga või 2. astme perifeerne neuropaatia	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi iksasomiibiga kuni perifeerne neuropaatia taandub ≤ 1. astmeni kaasuva valuta või patsiendi ravieelse tasemeni. Pärast taandumist jätkata ravi iksasomiibiga selle viimati kasutatud annuses.
2. astme perifeerne neuropaatia kaasuva valuga või 3. astme perifeerne neuropaatia	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi iksasomiibiga. Enne ravi jätkamist iksasomiibiga peavad toksilisused arsti hinnangul üldjuhul taanduma patsiendi ravieelse seisundini või ≤ 1. astmeni. Pärast taandumist jätkata ravi iksasomiibiga astme võrra väiksemas annuses.
4. astme perifeerne neuropaatia	Raviskeem katkestada.
Muud mittehematoloogilised toksilisused	
Muud 3. või 4. astme mittehematoloogilised toksilisused	<ul style="list-style-type: none"> Katkestada ravi iksasomiibiga. Enne ravi jätkamist iksasomiibiga peavad toksilisused arsti hinnangul üldjuhul taanduma patsiendi ravieelse seisundini või kõige rohkem 1. astmeni. Kui need on põhjustatud iksasomiibist, jätkata ravi iksasomiibiga pärast taandumist astme võrra väiksemas annuses.

* Järgmistel kordadel muutke lenalidomiidi ja iksasomiibi annust vaheldumisi.

[†] Astmed põhinevad USA Riikliku Vähiinstituudi ühtsetel terminoloogilistel kriteeriumitel (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria, CTCAE*), versioon 4.03.

Samaaegselt kasutatavad ravimid

Iksasomiibiga ravitavatel patsientidel tuleb vöötohatise reaktiveerumise riski vähendamiseks kaaluda profülaktilise viirusevastase ravi kasutamist. Iksasomiibi uuringutes profülaktilist viirusevastast ravi saanud patsientidel oli vöötohatise infektsiooni esinemissagedus väiksem kui profülaktilist ravi mittesaanud patsientidel.

Iksasomiibit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga kasutavatele patsientidele on soovitatav anda tromboosivastast profülaktilist ravi lähtuvalt patsiendi olemasolevate riskide ja kliinilise seisundi hinnangust.

Teave muude ravimite kohta, mille samaaegne kasutamine võib olla vajalik, on välja toodud lenalidomiidi ja deksametasooni kehtivas ravimi omaduste kokkuvõttes.

Patsientide erirühmad

Eakad

Üle 65 aasta vanustel patsientidel ei ole iksasomiibi annuse kohandamine vajalik.

> 75-aastastest patsientidest katkestas iksasomiibi raviskeemi 13 patsienti (28%) ja platseebo raviskeemi 10 patsienti (16%). > 75-aastastest patsientidest täheldati südame rütmihäireid iksasomiibi raviskeemi korral 10 patsiendil (21%) ja platseebo korral 9 patsiendil (15%).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin \leq normivahemiku ülemine piir ja aspartaadi aminotransferaas (AST) $>$ normivahemiku ülemine piir või üldbilirubiin $> 1 \dots 1,5$ x normivahemiku ülemine piir ja mis tahes AST-i väärtus) patsientidel ei ole iksasomiibi annuse kohandamine vajalik. Mõõduka (üldbilirubiin $> 1,5 \dots 3$ x normivahemiku ülemine piir) või raske (üldbilirubiin > 3 x normivahemiku ülemine piir) maksakahjustusega patsientidel on soovitatav kasutada vähendatud annust 3 mg (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiini kliirens ≥ 30 ml/min) patsientidel ei ole iksasomiibi annuse kohandamine vajalik. Raske neerufunktsiooni kahjustuse (kreatiini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on soovitatav kasutada vähendatud annust 3 mg. Iksasomiibi ei ole dialüüsiv, mistõttu seda võib manustada olenemata dialüüsi aegadest (vt lõik 5.2).

Annustamissoovitused neerukahjustusega patsientidele on välja toodud lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõttes.

Lapsed

Iksasomiibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Iksasomiibi on suukaudseks kasutamiseks.

Iksasomiibit tuleb võtta iga ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval ligikaudu samal kellaajal vähemalt 1 tund enne või vähemalt 2 tundi pärast sööki (vt lõik 5.2). Kapsel tuleb veega tervelt alla neelata. Seda ei tohi purustada, närida ega avada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kuna iksasomiibit manustatakse kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga, on nende ravimite täiendavad vastunäidustused välja toodud vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kuna iksasomiibit manustatakse kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga, on nende ravimite täiendavad erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel välja toodud vastavas ravimi omaduste kokkuvõttes.

Trombotsütopeeniat

Iksasomiibi kasutamisel on teatatud trombotsütopeeniat esinemisest (vt lõik 4.8), kusjuures trombotsüütide minimaalsed väärtused on tüüpiliselt tekkinud iga 28-päevase tsükli 14.–21. päeval ning need on taastunud järgmise tsükli alguseks algtasemeni (vt lõik 4.8).

Ravi ajal iksasomiibiga tuleb jälgida trombotsüütide arvu vähemalt üks kord kuus. Lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt tuleb kolme esimese tsükli jooksul kaaluda sagedamat jälgimist. Trombotsütopeeniat võib ravida annuse muutmise (vt lõik 4.2) ja trombotsüütide ülekannete kasutamisega tavapäraste ravijuhiste kohaselt.

Seedetrakti toksilisused

Iksasomiibi kasutamisel on esinenud kõhulahtisust, kõhukinnisust, iiveldust ja oksendamist, mis on aeg-ajalt vajanud antiemeetikumide ja kõhulahtisuse vastaste ravimite kasutamist ja toetavat ravi (vt lõik 4.8). Raskete (3.–4. aste) sümptomite korral tuleb annust kohandada (vt lõik 4.2). Raskete seedetrakti nähtude korral on soovitatav jälgida seerumi kaaliumisisaldust.

Perifeerne neuropaatia

Iksasomiibi kasutamisel on teatatud perifeerse neuropaatia esinemisest (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb jälgida perifeerse neuropaatia sümptomite suhtes. Perifeerse neuropaatia tekkimisel või olemasoleva perifeerse neuropaatia süvenemisel võib osutada vajalikuks patsiendi annust muuta (vt lõik 4.2).

Perifeerne turse

Iksasomiibi kasutamisel on teatatud perifeerse turse esinemisest (vt lõik 4.8). Patsienti tuleb hinnata selle algpõhjuste suhtes ja kasutada vajaduse korral toetavat ravi. 3. või 4. astme sümptomite korral tuleb muuta deksametasooni annust selle ravimi määramise teabe põhjal või iksasomiibi annust (vt lõik 4.2).

Trombootiline mikroangiopaatia

Iksasomiibi kasutanud patsientidel on esinenud trombootilist mikroangiopaatiat (TMA), sealhulgas trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (TTP) juhte. Mõned neist juhtudest on lõppenud surmaga. Patsiente tuleb jälgida TMA nähtude ja sümptomite suhtes. Diagnoosi kahtluse korral tuleb lõpetada iksasomiibi kasutamine ja hinnata patsiente võimaliku TMA suhtes. Pärast TMA diagnoosi välistamist võib ravi iksasomiibiga uuesti alustada. Iksasomiibiga ravi uuesti alustamise ohutus patsientidel, kellel on varem tekkinud TMA, ei ole teada.

Nahareaktsioonid

Iksasomiibi kasutamisel on esinenud löövet (vt lõik 4.8). 2. või kõrgema astme lööbe ravimiseks tuleb rakendada toetavat ravi või annust muuta (vt lõik 4.2).

Hepatotoksilisus

Iksasomiibi kasutamisel on aeg-ajalt teatatud ravimist põhjustatud maksakahjustuse, maksarakkude kahjustuse, maksasteatoosi, kolestaatilise hepatiidi ja hepatotoksilisuse esinemisest (vt lõik 4.8). Maksaensüümide väärtusi tuleb regulaarselt jälgida ning 3. või 4. astme sümptomite korral annust kohandada (vt lõik 4.2).

Rasedus

Naised peavad ravi ajal iksasomiibiga rasestumist vältima. Kui iksasomiibit kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub iksasomiibi võtmise ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

Viljastumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal iksasomiibiga ja 90 päeva jooksul pärast ravi lõppu (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad lisaks kasutama barjäärimeetodit.

Posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom

Iksasomiibit kasutanud patsientidel on esinenud posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomi (PRES). PRES on harvaesinev, pöörduv neuroloogiline häire, mis võib avalduda krambihoo, hüpertensiooni, peavalu, teadvuse muutuste ja nägemishäiretena. Diagnoosi kinnitamiseks kasutatakse aju piltuuringut, eelistatavalt magnetresonantsuuringut. PRES-i tekkimisel tuleb patsiendi ravi iksasomiibiga lõpetada.

Tugevad CYP3A indutseerijad

Tugevad indutseerijad võivad vähendada iksasomiibi efektiivsust, mistõttu tuleb tugevate CYP3A indutseerijate, nt karbamasepiini, fenütoiini, rifampitsiini ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) samaaegset kasutamist vältida (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Kui tugeva CYP3A indutseerija samaaegset kasutamist ei ole võimalik vältida, tuleb patsienti hoolikalt jälgida haiguse ravile allumise suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

CYP inhibiitorid

Iksasomiibi samaaegne manustamine tugeva CYP inhibiitori klaritromütsiiniga ei muutnud iksasomiibi süsteemset kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral. Iksasomiibi C_{max} vähenes 4% ja AUC suurenes 11%. Seega ei ole iksasomiibi samaaegsel manustamisel tugevate CYP3A inhibiitoritega annuse muutmine vajalik.

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal ei muutnud iksasomiibi samaaegne manustamine tugevate CYP1A2 inhibiitoritega iksasomiibi süsteemset kontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral. Seega ei ole iksasomiibi samaaegsel manustamisel tugevate CYP1A2 inhibiitoritega annuse muutmine vajalik.

CYP indutseerijad

Iksasomiibi samaaegsel manustamisel rifampitsiiniga vähenes iksasomiibi C_{max} 54% ja AUC 74%. Seega ei ole tugevate CYP3A indutseerijate ja iksasomiibi samaaegne manustamine soovitatav (vt lõik 4.4).

Iksasomiibi toime muudele ravimitele

Iksasomiib ei ole pöörduva toimega ega ajast sõltuv CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4/5 inhibiitor. Iksasomiib ei indutseerinud CYP1A2, CYP2B6 ja CYP3A4/5 aktiivsust ega vastavate immunoreaktiivsete valkude sisaldust. Iksasomiib ei kutsu CYP inhibeerimise ega indutseerimise kaudu eeldatavalt esile ravimite koostoimeid.

Transporteril põhinevad koostoimed

Iksasomiib on P-gp madala afiinsusega substraat. Iksasomiib ei ole BCRP, MRP2 ega maksa OATP-de substraat. Iksasomiib ei ole P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ega MATE2-K inhibiitor. Iksasomiib eeldatavalt ei põhjusta transporterite vahendatud ravimite koostoimeid.

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid

Iksasomiibi manustamisel koos deksametasooniga, mis on teadaolevalt CYP3A4 ning teiste ensüümide ja transporterite nõrk kuni mõõdukas indutseerija, tuleb võtta arvesse suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemise riski. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad lisaks kasutama barjäärimeetodit.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kuna iksasomiibit manustatakse koos lenalidomiidi ja deksametasooniga, on lisateave fertiilsuse, raseduse ja imetamise kohta välja toodud nende ravimite ravimi omaduste kokkuvõttes.

Viljastumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Mehed ja naised, kes on võimelised saama lapsi, peavad kasutama ravi ajal ja 90 päeva jooksul pärast ravi efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Iksasomiibit ei ole soovitatav kasutada viljastumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Iksasomiibi manustamisel koos deksametasooniga, mis on teadaolevalt CYP3A4 ning teiste ensüümide ja transporterite nõrk kuni mõõdukas indutseerija, tuleb võtta arvesse suukaudsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsuse vähenemise riski. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad seetõttu lisaks kasutama barjäärimeetodit.

Rasedus

Iksasomiibit ei soovitata kasutada raseduse ajal, sest see võib rasedale manustamisel avaldada kahjulikku toimet lootele. Seetõttu peavad naised ravi ajal iksasomiibiga rasestumist vältima.

iksasomiibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsetes on näidatud reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

iksasomiibit manustatakse kombinatsioonis lenalidomiidiga. Lenalidomiid on struktuurilt lähedane talidomiidile. Talidomiid on teadaolevalt inimesele teratogeenne toimeaine, mis põhjustab raskeid eluohtlikke väärarenguid. Lenalidomiidi kasutamisel raseduse ajal avaldab see inimesele eeldatavalt teratogeenset toimet. Kõik patsiendid peavad järgima lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi, välja arvatud kui on usaldusväärseid tõendeid, et patsient ei ole viljastumisvõimeline. Vt kehtivat lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtet.

Imetamine

Ei ole teada, kas iksasomiibi või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Loomade kohta andmed puuduvad. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada, mistõttu imetamine tuleb lõpetada.

Iksasomiibit manustatakse kombinatsioonis lenalidomiidiga ning lenalidomiidi kasutamise tõttu tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Fertiilsusuuringuid ei ole iksasomiibiga läbi viidud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Iksasomiibi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kliinilistes uuringutes on täheldatud väsimust ja pearinglust. Patsientidel tuleb soovitada nende sümptomite tekkimisel mitte juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kuna iksasomiibit manustatakse kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga, on nende ravimite täiendavad kõrvaltoimed välja toodud nende ravimi omaduste kokkuvõttes.

Ohutusprofiili kokkuvõte

NINLARO ohutusprofiil põhineb saadaolevatel kliiniliste uuringute andmetel ning senisel turuletulekujärgsel kogemusel. Allpool ja tabelis 3 kirjeldatud kõrvaltoimete sagedused on määratletud kliinilistest uuringutest pärinevate andmete põhjal.

Kui ei ole teisiti märgitud, on alltoodud andmed globaalse III faasi keskse uuringu C16010 (n = 720) ja topeltpimedada platseebokontrolliga Hiina jätku-uuringu C16010 (n = 115) koondatud ohutusandmed. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ($\geq 20\%$) 417 patsiendil, keda raviti iksasomiibi raviskeemiga ja 418 patsiendil, keda raviti platseebo raviskeemiga, olid kõhulahtisus (39% vs. 32%), trombotsütopeenia (33% vs. 21%), neutropeenia (33% vs. 30%), kõhukinnisus (30% vs. 22%), perifeerne neuropaatia (25% vs. 20%), iiveldus (23% vs. 18%), perifeerne turse (23% vs. 17%), oksendamise (20% vs. 10%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (21% vs. 16%). Tõsised kõrvaltoimed, mida esines $\geq 2\%$ patsientidest, olid trombotsütopeenia (2%) ja kõhulahtisus (2%).

Kõrvaltoimete kokkuvõte tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmise liigituse kohaselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed järjestatud nende esinemissageduse järgi, alates kõige sagedamatest. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud nende tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. iksasomiibit kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga saanud patsientidel esinenud kõrvaltoimed (kõik raskusastmed, 3. ja 4. aste)

Organsüsteemi klass / kõrvaltoime	Kõrvaltoimed (kõik raskusastmed)	3. astme kõrvaltoimed	4. astme kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid			
Ülemiste hingamisteede infektsioon	väga sage	aeg-ajalt	
Vöötohatis	sage	sage	
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Trombotsütopeenia*	väga sage	väga sage	Sage
Neutropeenia*	väga sage	väga sage	Sage
Trombootiline mikroangiopaatia	harv		harv
Trombootiline trombotsütopeeniline purpur [†]	harv	harv	harv
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Tuumori lüüsi sündroom [†]	harv	harv	harv
Närvisüsteemi häired			
Perifeersed neuropaatiad*	väga sage	sage	
Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom* [†]	harv	harv	harv
Transversaalne müeliit [†]	harv	harv	

Organsüsteemi klass / kõrvaltoime	Kõrvaltoimed (kõik raskusastmed)	3. astme kõrvaltoimed	4. astme kõrvaltoimed
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	väga sage	sage	
Iiveldus	väga sage	sage	
Oksendamine	väga sage	aeg-ajalt	
Kõhukinnisus	väga sage	aeg-ajalt	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve*	väga sage	sage	
Stevensi- Johnsoni sündroom†	harv	harv	
Äge febriline neutrofiilne dermatoos	harv	harv	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			
Seljavalu	väga sage	aeg-ajalt	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			
Perifeerne turse	väga sage	sage	

Märkus: eelistatud terminiga esitatud kõrvaltoimed põhinevad MedDRA versioonil 16.0.

* Esindab eelistatud terminite koondterminit.

† Teatatud väljaspool III faasi uuringuid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravi katkestamine

Iga kõrvaltoime tõttu katkestas ravi ühe või rohkema ravimiga kolmest $\leq 1\%$ iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest.

Trombotsütopeenia

3% iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest ja 1% platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest oli trombotsüütide arv ravi ajal $\leq 10\,000/\text{mm}^3$. Vähem kui 1% mõlemat raviskeemi kasutanud patsientidest oli trombotsüütide arv ravi ajal $\leq 5000/\text{mm}^3$. Trombotsütopeenia põhjustas ravi lõpetamist ühe või rohkema ravimiga kolmest $< 1\%$ iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest ja 1% platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest. Trombotsütopeenia ei põhjustanud verejooksude ega trombotsüütide ülekannete esinemissageduse suurenemist.

Seedetrakti toksilisused

Kõhulahtisus põhjustas ravi lõpetamist ühe või rohkema ravimiga kolmest 1% iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest ja $< 1\%$ platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest.

Lööve

Lööve tekkis 18% iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest võrreldes 10%-ga platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest. Kõige sagedamat tüüpi lööbed mõlema raviskeemi korral olid makulopapuloosne ja makulaarne lööve. 3. astme lööve tekkis 2% iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest võrreldes 1%-ga platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest. Lööve põhjustas ravi lõpetamist ühe või rohkema ravimiga kolmest $< 1\%$ mõlemat raviskeemi kasutanud patsientidest.

Perifeerne neuropaatia

Perifeerne neuropaatia tekkis 25% iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest võrreldes 20%-ga platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest. 3. astme perifeersest neuropaatiast teatati kõrvaltoimena 2%-l patsientidest mõlema raviskeemi korral. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli perifeerne sensoorne neuropaatia (iksasomiibi ja platseebo raviskeemi korral vastavalt 16% ja 12%). Perifeersest motoorsest neuropaatiast kummagi raviskeemi korral sageda kõrvaltoimena ei teatatud ($< 1\%$).

Perifeerne neuropaatia põhjustas ravi lõpetamist ühe või rohkema ravimiga kolmest 1%-l iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsientidest võrreldes < 1%-ga platseebo raviskeemi kasutanud patsientidest.

Silma kahjustused

Esines mitme eelistatud termini alla liigitatud silmakahjustusi, mille sagedus oli kokku iksasomiibi raviskeemi kasutataval patsientidel 24% ja platseebo raviskeemi järgival patsientidel 15%. Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid nägemise hägustumine (iksasomiibi raviskeemi korral 5% ja platseebo raviskeemi korral 4%), silmade kuivus (iksasomiibi raviskeemi korral 4% ja platseebo raviskeemi korral 1%), konjunktiviit (iksasomiibi raviskeemi korral 5% ja platseebo raviskeemi korral 1%) ja katarakt (iksasomiibi raviskeemi korral 4% ja platseebo raviskeemi korral 5%). 3. astme kõrvaltoimeid esines 2%-l patsientidest mõlemate raviskeemide korral.

Muud kõrvaltoimed

Globaalse III faasi keskse uuringu C16010 (n = 720) ja topeltpimedat platseebokontrolliga Hiina jätku-uuringu C16010 (n = 115) koondandmetel esines järgmisi kõrvaltoimeid iksasomiibi ja platseebo raviskeemi kasutamisel sarnase esinemissagedusega: väsimus (26% vs. 24%), söögiisu vähenemine (12% vs. 9%), hüpotensioon (mõlemal 4%), südamepuudulikkus[†] (mõlemal 3%), arütmia[†] (12% vs. 11%) ja maksakahjustus, sealhulgas muutused ensüümides[†] (8% vs. 6%).

Raskete (3. kuni 4. astme) hüpokaleemia juhtude esinemissagedus oli iksasomiibi raviskeemiga suurem (5%) kui platseebo raviskeemi puhul (< 1%).

Iksasomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni kasutanud patsientidel esines harva surmaga lõppenud seentest põhjustatud ja viiruslikku kopsupõletikku.

[†] Standardiseeritud MedDRA päringud

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

NINLARO kasutataval patsientidel on kirjeldatud üleannustamist. Üleannustamise sümptomid on üldiselt kooskõlas NINLARO teadaolevate riskidega (vt lõik 4.8). 12 mg (korraga manustades) üleannustamine on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid, nagu tugev iiveldus, aspiratsioonipneumoonia, mitme organi puudulikkus ja surm.

Spetsiifiline antidoot iksasomiibi üleannustamise puhuks ei ole teada. Üleannustamise korral tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida kõrvaltoimete suhtes (lõik 4.8) ja rakendada vajadusel toetavat ravi. Iksasomiib ei ole dialüüsitav (vt lõik 5.2).

Üleannustamine oli kõige sagedasem NINLARO ravi alustavatel patsientidel. Ravi alustavate patsientidega tuleb arutada kõigi annustamisjuhiste hoolika järgimise olulisust. Teavitage patsiente, et nad võtaksid soovitatud annuseid juhiste järgi, kuna üleannustamine on põhjustanud surma.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, teised kasvjavastased ained;
ATC-kood: L01XX50

Toimemehhanism

Eelravim iksasomiibtsitraat on aine, mis hüdrolyüsib füsioloogilistel tingimustel kiiresti selle bioaktiivseks vormiks iksasomiibiks.

Iksasomiib on suukaudne, väga selektiivne ja pöörduva toimega proteasoomi inhibiitor. Iksasomiib seondub ja inhibeerib eelistatavalt 20S proteasoomi beeta-5 alaiühiku kumotrüpsiinistaolist aktiivsust.

Iksasomiib indutseeris *in vitro* mitut tüüpi kasvajakarakkude apoptoosi. Iksasomiibil avaldus *in vitro* tsütotoksilisus müeloomirakkude suhtes patsientidel, kellel oli haigus taastekinud pärast mitut varasemalt kasutatud raviskeemi, sealhulgas bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooniga. Iksasomiibi ja lenalidomiidi kombinatsioonil avaldus sünergiline tsütotoksiline toime hulgemüeloomi rakuliinides. *In vivo* avaldus iksasomiibil kasvavastane toime erinevates kasvaja ksenosiiriku mudelites, sealhulgas hulgemüeloomi mudelites. *In vitro* mõjutas iksasomiib luuüdi mikrokeskkonnas leiduvaid rakutüüpe, sealhulgas veresoonte endoteelrakke, osteoklaste ja osteoblaste.

Südame elektrofüsioloogia

245 patsiendi andmete farmakokineetilise-farmakodünaamilise analüüsi põhjal iksasomiib kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral QTc-intervalli ei pikendanud. 4 mg annuse korral oli mudelipõhises analüüsis QTcF keskmine muutus algtasemega võrreldes hinnanguliselt 0,07 msek (90% usaldusvahemik: -0,22; 0,36). Iksasomiibi kontsentratsiooni ja vererõhu intervalli vahelist seost ei täheldatud, mis viitab, et iksasomiibil ei ole kliiniliselt olulist toimet südame löögisagedusele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Iksasomiibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hinnati rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi paremusuuringus (C16010) retsidiveerunud ja/või refraktaarse hulgemüeloomiaga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt ühe raviskeemiga. Kokku 722 patsienti (ravikavatsusega populatsioon) randomiseeriti suhtes 1 : 1 saama ravi kas iksasomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (N = 360, iksasomiibi raviskeem) või platseebo, lenalidomiidi ja deksametasooniga (N = 362, platseebo raviskeem) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringusse kaasatud patsientidel oli refraktaarne hulgemüeloom, sealhulgas esmaselt refraktaarne, mis oli pärast eelmist ravi retsidiveerunud või mis oli retsidiveerunud ja oli mis tahes eelmise ravi suhtes refraktaarne. Uuringusse võis kaasata patsiente, kes olid enne haiguse progresseerumist ravi vahetanud, samuti ravile alluva südame-veresoonkonna haigusega patsiendid. III faasi uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid refraktaarsed lenalidomiidi või proteasoomi inhibiitorite suhtes, ja patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi enam kui kolme raviskeemiga. Selles uuringus määratleti haiguse refraktaarsust haiguse progressseerumiseni ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast lenalidomiidi või proteasoomi inhibiitori viimast annust. Kuna nende patsientide kohta on andmed piiratud, on soovitatav teha neil enne iksasomiibi raviskeemiga alustamist põhjalik riski-kasu hindamine.

Lenalidomiidi ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt soovitati teha kõikidele mõlema ravirühma patsientidele tromboosi profülaktikat. Profülaktikaks ja/või sümptomite raviks manustati patsientidele arsti valikul samaaegseid ravimeid, näiteks antiemeetikume, viirusevastaseid ja antihistamiinseid aineid.

Patsientidele manustati 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval 4 mg iksasomiibit või platseebot, 1.–21. päeval (25 mg) lenalidomiidi ning 1., 8., 15. ja 22. päeval (40 mg) deksametasooni. Neerukahjustusega patsientidele manustati lenalidomiidi algannus selle ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt. Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse iseloomulikud tunnused olid tasakaalus ja uuringu raviskeemide vahel võrreldavad. Mediaanne vanus oli 66 aastat, jäädes vahemikku 38...91 aastat; 58%

patsientidest olid vanemad kui 65 aastat. 57% patsientidest olid mehed. 85% populatsioonist olid euroopiidsest rassist, 9% asiaadid ja 2% mustanahalised. 93%-l patsientidest oli ECOG sooritusvõime staatus 0...1 ja 12%-l oli algtasemena müeloomi rahvusvahelise staadiumite süsteemi (*International Staging System, ISS*) järgi III astme haigus (N = 90). 25% patsientidest oli kreatiniini kliirens < 60 ml/min. 23% patsientidest oli kergete ahelatega haigus ja 12% patsientidest oli haigus mõõdetav ainult vabade kergete ahelate analüüsiga. 19% oli kõrge riskiga tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10% oli del(17) (N = 69) ja 34% oli 1q amplifikatsioon (1q21) (N = 247). Patsiendid olid eelnevalt saanud üks kuni kolm raviskeemi (mediaan 1), sealhulgas varasemat ravi bortesomiibi (69%), karfilsomiibi (< 1%), talidomiidi (45%), lenalidomiidi (12%), melfalaaniga (81%). 57% patsientidest oli varem tehtud tüvirakkude siirdamine. 77% patsientidest oli tekkinud pärast eelmisi raviseid retsidiiv ja 11% olid olnud eelmiste ravide suhtes refraktaarsed. Esmane refraktaarsus, mis oli määratletud kui stabiilne haigus parima ravivastusena või haiguse progresseerumine kõikide varasemate raviskeemide korral, oli dokumenteeritud 6% patsientidest.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus 2011. aasta rahvusvahelise müeloomi töörühma (*International Myeloma Working Group, IMWG*) ühtselt kokkulepitud ravivastuste kriteeriumite kohaselt, mida hindas pimendatud sõltumatu kontrollkomitee keskse laboratooriumi tulemuste põhjal. Ravivastust hinnati iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni. Esmases analüüsis (mediaanne järelkontrolli periood oli 14,7 kuud ja mediaan 13 tsüklit) olid progressioonivabas elulemuses ravirühmade vahel statistiliselt olulised erinevused. Tulemused progressioonivaba elulemuse osas on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 4 ja joonisel 1. Progressioonivaba elulemuse paremat saavutamist iksasomiibi raviskeemi korral toetas üldise ravivastuse esinemissageduse suurenemine.

Tabel 4. Tulemused progressioonivaba elulemuse ja ravivastuse osas iksasomiibi või platseeboga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga ravitavatel hulgmüeloomiga patsientidel (ravikavatsusega populatsioon)

	Iksasomiibi + lenalidomiid ja deksametasoon (N = 360)	Platseebo + lenalidomiid ja deksametasoon (N = 362)
Progressioonivaba elulemus		
Juhud, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediaan (kuud)	20,6	14,7
p-väärtus*	0,012	
Riskisuhe [†] (95% usaldusvahemik)	0,74 (0,59; 0,94)	
Üldise ravivastuse esinemissagedus[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Ravivastuse kategooria, n (%)		
Täielik ravivastus	42 (11,7)	24 (6,6)
Väga hea osaline ravivastus	131 (36,4)	117 (32,3)
Osaline ravivastus	109 (30,3)	118 (32,6)
Aeg ravivastuseni, kuud		
Mediaan	1,1	1,9
Ravivastuse kestus[§], kuud		
Mediaan	20,5	15,0

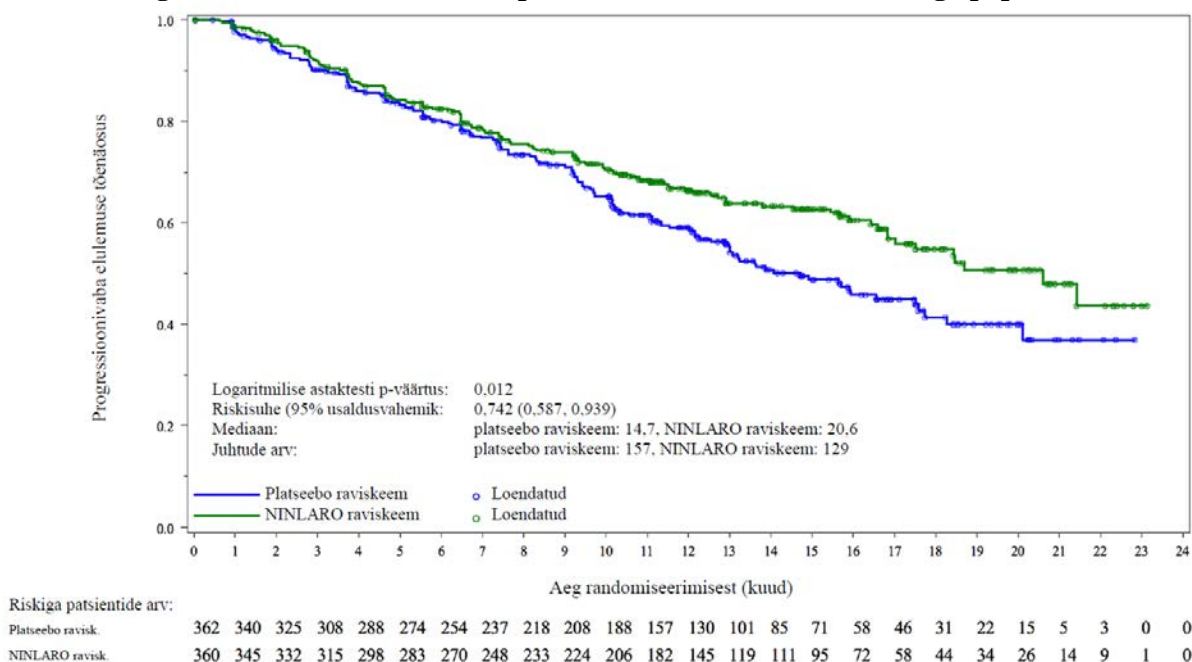
* P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil.

[†] Riskisuhe põhineb stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide regressioonimudelil. Riskisuhe väiksem kui 1 näitab iksasomiibi raviskeemi eelist.

[‡] Üldine ravivastuse esinemissagedus = täielik + väga hea osaline ravivastus + osaline ravivastus

[§] Põhineb ravivastusega patsientidel hinnatava ravivastusega populatsioonil.

Joonis 1. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri kõver ravikavatsusega populatsioonis

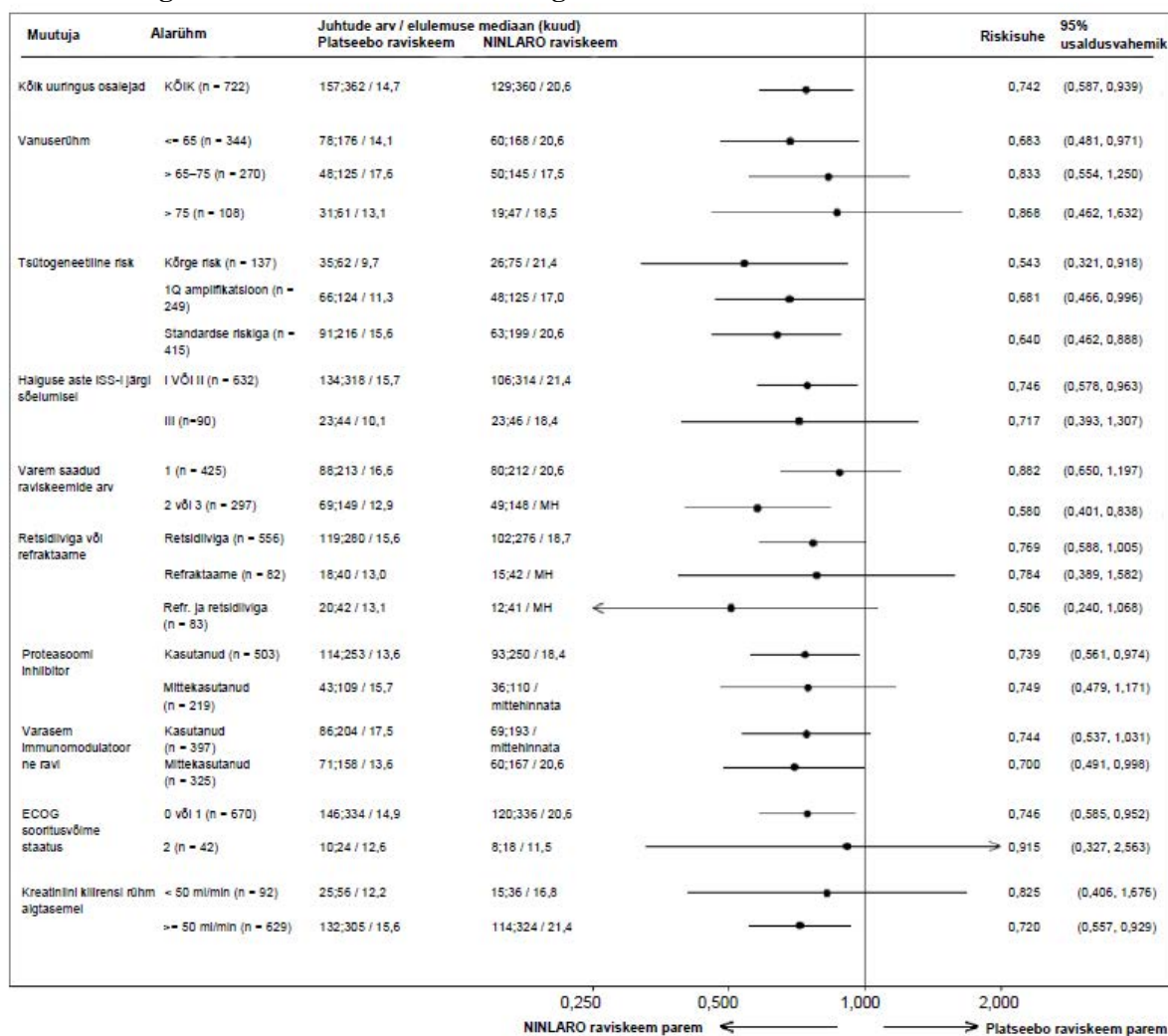


Üldise elulemuse kavandatud vaheanalüüs pärast mediaanset 23-kuulist järelkontrolli perioodi teostati, kui üldise elulemuse lõplikuks analüüsiks nõutavast surmajuhtumite arvust oli täitunud 35% ravikavatsusega populatsioonis; iksasomiibi raviskeemi kasutamisel esines 81 surmajuhtumit ja platseebo raviskeemi kasutamisel 90 surmajuhtumit. Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud kummaski raviskeemis. Selles analüüsis oli hinnanguline mediaanne progressioonivaba elulemus iksasomiibi raviskeemi kasutamisel 20 kuud ja platseebo raviskeemi korral 15,9 kuud ravikavatsusega populatsioonis (riskitiheduste suhe = 0,82; 95% usaldusvahemik: 0,67; 1,0).

Hiinas viidi läbi sarnase uuringu kava ja patsientide valiku kriteeriumitega randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring (N = 115). Paljudel uuringusse kaasatud patsientidel oli algdiagnoosis haigus kaugelarenenud ja Durie'-Salmoni klassifikatsiooni järgi 3. staadiumis (69%), neid oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemi järgi (60%) ja nad olid refraktoorsed talidomiidile (63%). Esmases analüüsis (järelkontrolli perioodi mediaan 8 kuud ja tsüklite arvu mediaan 6) oli progressioonivaba elulemuse mediaan 6,7 kuud iksasomiibi raviskeemi korral võrreldes 4 kuuga platseebo raviskeemi korral (p-väärtus = 0,035; riskitiheduste suhe = 0,60). Üldise elulemuse lõppanalüüsis, kui järelkontrolli perioodi mediaan oli 19,8 kuud, paranes üldine elulemus iksasomiibi raviskeemi saanud patsientidel võrreldes platseeboga (p-väärtus = 0,0014; riskitiheduste suhe = 0,42; 95% usaldusvahemik: 0,242; 0,726).

Kuna hulgemüeloom on heterogeenne haigus, võib kasu III faasi uuringus (C16010) alarühmiti erineda (vt joonis 2).

Joonis 2. Progressioonivaba elumuse blobogramm alarühmades



III faasi uuringus (C16010) oli 10 patsiendil (kummaski raviskeemis 5) algtasemel raske neerukahjustus. Viiest iksasomiibi raviskeemi kasutanud patsiendist ühel oli kinnitust leidnud osaline ravivastus ja kolmel kinnitust leidnud stabiilne haigus (kuid kahel oli kinnitamata andmeil osaline ravivastus ja ühel kinnitamata andmeil väga hea osaline ravivastus). Platseebo raviskeemi kasutanud 5 patsiendist kahel oli kinnitust leidnud väga hea osaline ravivastus.

Üldiste terviseskooridega (EORTC QLQ-C30 ja MY-20) hinnatud elukvaliteedi tase ravi ajal püsis ja oli III faasi uuringus (C16010) mõlema raviskeemi puhul sarnane.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama iksasomiibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hulgemüeloomi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist saavutati iksasomiibi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid ligikaudu ühe tunni möödumisel annustamisest. Keskmise absoluutne suukaudne biosaadavus on 58%. Iksasomiibi AUC suureneb annusega proportsionaalselt annusevahemikus 0,2...10,6 mg.

Manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga vähenes iksasomiibi AUC 28% võrreldes manustamisega pärast öist paastumist (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Iksasomiib seondub 99% ulatuses plasmavalkudega ja jaotub vere punalibledesse vere-plasma AUC suhtega 10. Tasakaalukontsentratsiooni jaotusruumala on 543 liitrit.

Biotransformatsioon

Pärast radiomärgistatud annuse suukaudset manustamist moodustas iksasomiib plasmas 70% kogu ravimiga seotud materjalist. Iksasomiibi põhiline kliirensi mehhanism on eeldatavalt metabolism mitme CYP ensüümi ja mitte-CYP-valkude abil. Iksasomiibi kliiniliselt oluliste kontsentratsioonide korral näitavad *in vitro* uuringud inimese cDNA-ekspressioonid tsütokroom P450 isosüümidega, et ükski konkreetne CYP-isosüüm ei ole iksasomiibi metabolismis valdav ning et üldisele metabolismile aitavad kaasa mitte-CYP valgud. Kliiniliselt täheldatud kontsentratsioonidest suuremates kontsentratsioonides metaboliseerisid iksasomiibi mitu CYP isovormi järgmiste hinnanguliste suhteliste osakaaludega: 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) ja 2C9 (< 1%).

Eritumine

Iksasomiib väljutub mitmefaasiliselt. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli süsteemne kliirens ligikaudu 1,86 l/h isikutevahelise 44%-lise varieerumisega. Iksasomiibi lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) oli 9,5 päeva. Suukaudsel annustamisel üks kord nädalas täheldati 15. päeval AUC-is ligikaudu 2-kordset akumulatsiooni.

Ekskretsioon

Pärast ^{14}C -iksasomiibi ühekordse suukaudse annuse manustamist 5 patsiendile, kellel oli kaugelearenenud vähk, eritus 62% manustatud radioaktiivsusest uriiniga ja 22% väljaheitega. Muutumatu kujul iksasomiib moodustas < 3,5% manustatud kogusest, mis väljus uriiniga.

Eriühmad

Maksakahjustus

Iksasomiibi farmakokineetika normaalse maksafunktsiooniga patsientidel ja kerge maksakahjustusega (üldbilirubiin \leq normivahemiku ülemine piir ja AST > normivahemiku ülemine piir või üldbilirubiin > 1...1,5 x normivahemiku ülemine piir ja mis tahes AST-i väärtus) patsientidel on sarnane, põhinedes populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemustel.

Iksasomiibi farmakokineetikat iseloomustati normaalse maksafunktsiooniga patsientidel annusega 4 mg (N = 12), mõõduka maksakahjustusega patsientidel annusega 2,3 mg (üldbilirubiin > 1,5...3 x normivahemiku ülemine piir, N = 13) või raske maksakahjustusega patsientidel annusega 1,5 mg (üldbilirubiin > 3 x normivahemiku ülemine piir, N = 18). Seondumata annuse järgi normaliseeritud AUC oli mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel 27% suurem kui normaalse maksafunktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal on iksasomiibi farmakokineetika normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ja kerge või mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens \geq 30 ml/min) patsientidel sarnane.

Iksasomiibi farmakokineetikat iseloomustati annusega 3 mg normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens \geq 90 ml/min, N = 18) patsientidel, raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, N = 14) ja dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel (N = 6).

Seondumata AUC oli raske neerukahjustusega või dialüüsi vajava lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel 38% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Hemodialüüsi protseduuri käigus mõõdetud iksasomiibi dialüüsieelsed ja -järgsed kontsentratsioonid olid sarnased, mis viitab, et iksasomiib ei ole dialüüsiv (vt lõik 4.2).

Vanus, sugu, rass

Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal vanus (23...91 aastat), sugu, kehapindala (1,2...2,7 m²) ega rass iksasomiibi kliirensit kliiniliselt olulisel määral ei mõjutanud. Asiaatidest patsientidel oli keskmine AUC 35% suurem; samas kattusid osaliselt euroopiidsest rassist ja asiaatidest patsientide iksasomiibi AUC-id.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mutageensus

Iksasomiib ei olnud bakteriaalses pöördmutatsiooni analüüsis (Amesi test) mutageenne ega hiirte luuüdi mikrotuumade analüüsis klastogeenne. Iksasomiib oli *in vitro* klastogeensusu testis inimese perifeerse vere lümfotsüütidega positiivne. Iksasomiib oli aga negatiivne *in vivo* hiirte ühe raku geelektroforeesil, milles hinnati DNA „saba” osakaalu maos ja maksas. Seega viitavad tõendid piisavalt, et iksasomiibi kasutamisega ei seonu genotoksilisuse riski.

Reproduktiivne ja embrüofetaalne areng

Iksasomiib põhjustas tiinetel rottidel ja küülikutel embrüofetaalset toksilisust ainult emasloomale toksilistes annustes ning kontsentratsioonides, mis olid veidi suuremad kui soovitatud annust kasutanud patsientidel täheldatud kontsentratsioonid. Iksasomiibiga ei ole tehtud fertiilsuse, varase embrüonaalse arengu ega pre- ja postnataalseid toksikoloogilisi uuringuid, kuid reproduktiivkudesid hinnati üldistes toksikoloogilistes uuringutes. Ravi iksasomiibiga ei mõjutanud isas- ega emasloomade reproduktiivorganeid kuni 6-kuulise kestusega uuringutes rottidega ja kuni 9-kuulise kestusega uuringutes koertega.

Toksikoloogilised ja/või farmakoloogilised uuringud loomadel

Mitmetsüklilistes korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid põhilised sihtorganid seedetrakt, lümfataalsed koed ja närvisüsteem. 9-kuulises uuringus (10 tsüklit) koertega, kellele manustati ravimit suukaudselt (28-päevasele) kliinilisele raviskeemile sarnase annustamisskeemiga, olid mikroskoopilised toimed neuronitele üldjuhul minimaalsed ja neid täheldati ainult annuse 0,2 mg/kg (4 mg/m²) kasutamisel. Enamik sihtorganitega seotud leide paranes pärast ravi lõpetamist osaliselt või täielikult, välja arvatud neuronitega seotud leiud nimmepiirkonna dorsaaljuure ganglionis ja dorsaalses lülisambas.

Pärast suukaudset manustamist näidati kudedes jaotumise uuringus rottidel, et kõige väiksema ravimisisaldusega koed olid pea- ja seljaaju, mis viitab, et iksasomiibi läbitungimine vere-aju barjäärist on piiratud. Samas ei ole selle leiu olulisus inimesele teada.

Mittekliinilised farmakoloogilise ohutuse uuringud nii *in vitro* (hERG-kanalitel) kui ka *in vivo* (telemetria teel jälgitud koertel pärast ühekordset suukaudset manustamist) ei näidanud iksasomiibi toimet südame-veresoonkonna ega respiratoorsele funktsioonile, kui AUC oli kliinilisest väärtusest rohkem kui 8 korda suurem.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
magneesiumstearaat
talk

Kapsli kest

želatiin
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak
propüleenglükool
kaaliumhüdroksiid
must raudoksiid (E172)

NINLARO 3 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
magneesiumstearaat
talk

Kapsli kest

želatiin
titaandioksiid (E171)
must raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak
propüleenglükool
kaaliumhüdroksiid
must raudoksiid (E172)

NINLARO 4 mg kõvakapslid

Kapsli sisu

mikrokristalliline tselluloos
magneesiumstearaat
talk

Kapsli kest

želatiin
titaandioksiid (E171)
kollane raudoksiid (E172)
punane raudoksiid (E172)

Trükitint

šellak
propüleenglükool
kaaliumhüdroksiid
must raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravimitaskus PVC-alumiinium / alumiiniumblister, milles on üks kapsel.
Ühte karpi on pakitud kolm ühe blistriga ravimitaskut.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iksasomiib on tsütotoksiline. Kapsel tuleb välja võtta alles vahetult enne annustamist. Kapsleid ei tohi avada ega purustada. Vältida tuleb otsest kokkupuudet kapsli sisuga. Kapsli purunemisel tuleb koristamisel vältida tolmu üles keerutamist. Kokkupuute korral pesta hoolikalt seebi ja veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 21. november 2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. november 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Takeda GmbH
Production Site Singen
Robert Bosch Straße 8
78224 Singen
Saksamaa

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmise meetme:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne efektiivsusuuring C16010: esitada retsidiveerunud ja/või refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidel läbiviidava III faasi randomiseeritud, topeltpimedate uuringu C16010 3. vaheanalüüsi ajal vahearuanne üldise elulemuse kohta ja esitada üldise elulemuse lõplikuks analüüsiks lõpparuanne.	Juuni 2021

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a (4) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
C16014: efektiivsuse edasiseks uurimiseks peab müügiloa hoidja läbi viima III faasi randomiseeritud, topeltpimedate, mitmekesuselise uuringu iksasomiibi kombinatsiooni lenalidomiidi ja deksametasooniga võrdlemiseks platseebo kombinatsiooniga lenalidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidel, kellele ei saa teha tüvirakkude siirdamist, ja esitama esmase tulemusnäitaja progressioonivaba elulemuse kohta lõpparuande.	Detsember 2020
C16019: efektiivsuse edasiseks uurimiseks peab müügiloa hoidja esitama täiendavaid andmeid üldise elulemuse / progressioonivaba elulemuse 2 kohta, kui on esinenud umbes 200 surmajuhtu, III faasi randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedate uuringust iksasomiibiga ravitud, hulgemüeloomiga patsientide säilitusravi kohta pärast tüvirakkude siirdamist.	Detsember 2021
NSMM-5001: müügiloa hoidja peab läbi viima ülemaailmse, prospektiivse, mittesekkuva vaatlusuuringu hulgemüeloomiga patsientidel ja esitama aruande koos lõpliku analüüsiga pärast vähemalt 110 progressioonivaba elulemuse eeldatavat juhtu prospektiivselt iksasomiibi kasutataval uuringus osalejatel.	Juuli 2022

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP ÜHESTE RAVIMITASKUTE PAKENDITEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid
ikksamiiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 2,3 mg ikksamiiibi (3,3 mg ikksamiiibtsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

3 pakendit 1 kõvakapsliga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1094/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ninlaro 2,3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

ÜHESE RAVIMITASKUGA KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid
ikksamiiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 2,3 mg ikksamiiibi (3,3 mg ikksamiiibtsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

1 kõvakapsel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1094/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ninlaro 2,3 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**RAVIMITASKU****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid
ikksamiiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

1 kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kapsleid ei tohi purustada, avada ega katki närida. Võtke iga NINLARO kapsel tervelt, veega, iga nädal samal ajal, vähemalt üks tund enne või mitte varem kui kaks tundi pärast mis tahes toidu söömist.

Kapsel tuleb välja võtta alles vahetult enne annustamist.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharma A/S

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIMITASKU BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 2,3 mg
ikساسomiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP ÜHESTE RAVIMITASKUTE PAKENDITEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 3 mg kõvakapslid
ikساسomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg iksasomiibi (4,3 mg iksasomiibtsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

3 pakendit 1 kõvakapsliga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1094/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ninlaro 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP ÜHESE RAVIMITASKUGA****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NINLARO 3 mg kõvakapslid
ikساسomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 3 mg iksasomiibi (4,3 mg iksasomiibsitraadina).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

1 kõvakapsel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1094/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ninlaro 3 mg

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

RAVIMITASKU

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 3 mg kõvakapslid
ikksamiiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

1 kõvakapsel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kapsleid ei tohi purustada, avada ega katki närida. Võtke iga NINLARO kapsel tervelt, veega, iga nädal samal ajal, vähemalt üks tund enne või mitte varem kui kaks tundi pärast mis tahes toidu söömist.

Kapsel tuleb välja võtta alles vahetult enne annustamist.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharma A/S

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIMITASKU BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 3 mg
ikساسomiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP ÜHESTE RAVIMITASKUTE PAKENDITEGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 4 mg kõvakapslid
ikساسomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg iksasomiibi (5,7 mg iksasomiibsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

3 pakendit 1 kõvakapsliga.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1094/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ninlaro 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood

Lisatud on 2D-vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP ÜHESE RAVIMITASKUGA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 4 mg kõvakapslid
ikساسomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 4 mg ikساسomiibi (5,7 mg ikساسomiibtsitraadina).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel

1 kõvakapsel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1094/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

ninlaro 4 mg

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**RAVIMITASKU****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

NINLARO 4 mg kõvakapslid
ikساسomiib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**3. ABIAINED****4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel

1 kõvakapsel.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Kapsleid ei tohi purustada, avada ega katki närida. Võtke iga NINLARO kapsel tervelt, veega, iga nädal samal ajal, vähemalt üks tund enne või mitte varem kui kaks tundi pärast mis tahes toidu söömist.

Kapsel tuleb välja võtta alles vahetult enne annustamist.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Takeda Pharma A/S

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
RAVIMITASKU BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NINLARO 4 mg
ikساسomiib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

NINLARO 2,3 mg kõvakapslid
NINLARO 3 mg kõvakapslid
NINLARO 4 mg kõvakapslid
ikساسومييب

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on NINLARO ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne NINLARO võtmist
3. Kuidas NINLAROt võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas NINLAROt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on NINLARO ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on NINLARO

NINLARO on vähiravim, mis sisaldab proteasoomi inhibiitorit iksasomiibi.

NINLAROt kasutatakse luuüdi vähivormi, mida nimetatakse hulгимüeloomiks, ravimiseks. Selle toimeaine iksasomiibi toime seisneb proteasoomide toime blokeerimises. Need on rakusisesed struktuurid, mis seedivad valke ja on tähtsad rakkude ellujäämiseks. Kuna müeloomirakud toodavad palju valku, võimaldab proteasoomide toime blokeerimine neid vähirakke hävitada.

Milleks NINLAROt kasutatakse

NINLAROt kasutatakse hulгимüeloomi raviks täiskasvanutel. NINLAROt manustatakse teile koos lenalidomiidi ja deksametasooniga, mis on samuti hulгимüeloomi ravimid.

Mis on hulгимüeloom

Hulгимüeloom on verevähk, mis kahjustab teatavat tüüpi rakke (plasmarakud). Plasmarakk on vererakk, mis tavaliselt toodab valke infektsioonidega võitlemiseks. Hulгимüeloomi korral on inimesel kantseroossed plasmarakud ehk müeloomirakud, mis võivad luid kahjustada. Müeloomirakkude toodetud valgud võivad kahjustada neere. Hulгимüeloomi ravi hävitab müeloomirakke ja vähendab haiguse sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne NINLARO võtmist

NINLAROt ei tohi võtta

- kui olete iksasomiibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, kas eespool loetletud tingimus kehtib teie kohta, pidage enne NINLARO võtmist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne NINLARO võtmist või ravi ajal pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on esinenud verejookse;
- kui teil on püsiv iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus;
- kui teil on esinenud närvihäireid, sealhulgas kipitust ja tuimust;
- kui teil on esinenud turseid;
- kui teil on püsiv lööve;
- kui teil on või on olnud maksa- või neeruprobleeme, sest vajalikuks võib osutuda teie annuse muutmine;
- teil on või on olnud väikseimate veresoonte kahjustusi, mida nimetatakse trombootiliseks mikroangiopaatiaks või trombootiliseks trombotsütopeeniliseks purpuriks. Teatage oma arstile, kui teil tekivad väsimus, palavik, verevalumid, verejooksud, urineerimise vähenemine, turse, segasusseisund, nägemise kadu ja krambihood.

Teie arst vaatab teid läbi ja teid jälgitakse ravi ajal hoolikalt. Enne ravi alustamist NINLAROga ja ravi ajal tehakse teile vereanalüüse, veendumaks, et teil on piisavalt vererakke.

Lapsed ja noorukid

NINLARO ei ole soovitatav kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja NINLARO

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See hõlmab ka ilma retseptita ostetud ravimeid, näiteks vitamiine või taimseid ravimeid. Põhjus on selles, et teised ravimid võivad mõjutada NINLARO toimet. Eelkõige öelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui võtate mõnda järgmist ravimit: karbamasepiin, fenütoiin, rifampitsiin ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*). Neid ravimeid tuleb vältida, sest need võivad vähendada NINLARO efektiivsust.

Rasedus ja imetamine

NINLARO ei soovitata kasutada raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last. NINLARO kasutamise ajal tuleb imetamine lõpetada.

Ravi ajal NINLAROga vältige rasestumist või imetamist. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kui olete viljastumisvõimeline naine või mees, kes võib eostada last, peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal NINLAROga ja kuni 90 päeva pärast ravi. Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutavad naised peavad lisaks kasutama barjäärimeetodit. Kui te rasestute või teie partner rasestub teie ravi ajal NINLAROga, öelge seda kohe arstile.

Kuna NINLARO manustatakse kombinatsioonis lenalidomiidiga, peate järgima lenalidomiidi raseduse ennetusprogrammi, sest lenalidomiid võib kahjustada sündimata last.

Vaadake lisateavet raseduse ja imetamise kohta lenalidomiidi ja deksametasooni pakendi infolehtedest.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

NINLARO võib mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Võite tunda NINLARO võtmise ajal väsimust ja pearinglust. Nende kõrvaltoimete tekkimisel ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

3. Kuidas NINLAROt võtta

NINLAROt peab teile määrama hulgimüeloomi ravis kogenud arst. Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud.

NINLAROt kasutatakse koos lenalidomiidi (teie immuunsüsteemi toimimist mõjutav ravim) ja deksametasooniga (põletikuvastane ravim).

NINLAROt, lenalidomiidi ja deksametasooni võetakse 4-nädalaste ravitsüklitena. NINLAROt võetakse selle tsükli esimesel 3 nädalal üks kord nädalas (samal nädalapäeval). Soovitatav annus on üks 4 mg kapsel suu kaudu.

Lenalidomiidi soovitatav annus on 25 mg, mida võetakse tsükli esimese 3 nädala jooksul üks kord päevas. Deksametasooni soovitatav annus on 40 mg, mida võetakse kogu 4-nädalase tsükli jooksul üks kord nädalas samal päeval.

Annustamisskeem: NINLARO võtmine koos lenalidomiidi ja deksametasooniga

✓ Võtke ravimit

28-päevase (4-nädalase) tsükli								
	1. nädalal		2. nädalal		3. nädalal		4. nädalal	
	1. päeval	2.–7. päeval	8. päeval	9.–14. päeval	15. päeval	16.–21. päeval	22. päeval	23.–28. päeval
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomiid	✓	✓ Üks kord ööpäevas	✓	✓ Üks kord ööpäevas	✓	✓ Üks kord ööpäevas		
Deksametasoon	✓		✓		✓		✓	

Lisateavet nende teiste ravimite kasutamise ja toimete kohta lugege nende ravimite pakendi infolehest.

Kui teil on maksa- või neeruprobleeme, võib teie arst määrata teile 3 mg sisaldavaid NINLARO kapsleid. Kui teil tekib kõrvaltoimeid, võib teie arst määrata teile 3 mg või 2,3 mg sisaldusega NINLARO kapsleid. Arst võib kohandada ka teiste ravimite annuseid.

Kuidas ja millal NINLAROt võtta

- Võtke NINLAROt vähemalt üks tund enne või vähemalt kaks tundi pärast sööki.
- Neelake kapsel veega tervelt alla. Ärge kapslit purustage, närige ega avage.
- Ärge laske oma nahal puutuda vahetult kokku kapsli sisuga. Kui pulbrit satub juhuslikult teie nahale, peske see hoolikalt seebi ja veega maha. Kapsli purunemisel pühkige pulber ära, vältides hoolikalt tolmu lendumist õhus.

Kui te võtate NINLAROt rohkem, kui ette nähtud

Juhuslik üleannustamine võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Kui te võtate NINLAROt rohkem kui ette nähtud, pidage viivitamatult nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravimi pakend endaga kaasa.

Ravi kestus NINLAROga

Peate raviga jätkama, kuni arst annab juhise see lõpetada.

Kui te unustate NINLAROt võtta

Kui annus on vahele jäänud või edasi lükatud, peate võtma annuse, kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud rohkem kui 3 päeva ehk 72 tundi. Ärge võtke vahelejäänud annust, kui järgmise ettenähtud annuseni on jäänud vähem kui 3 päeva ehk 72 tundi.

Kui oksendate pärast annuse võtmist, ärge võtke lisaannust. Võtke järgmine annus selle kavandatud ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge kohe oma arstile või apteekrile, kui märkate ükskõik millist järgmist väga sagedat tõsist kõrvaltoimet, mis võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- trombotsüütide vähesus (trombotsütopeenia), mis võib suurendada ninaverejooksude riski ja teil võib kergesti tekkida verevalumeid
- iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus
- jalgade või käte tuimus, kipitus- või kõrvetustunne (perifeerne neuropaatia)
- säärite või jalalabade turse (perifeerne turse)
- nahalööve, mis võib sügeleda ja esineda paiguti või üle kogu keha

Peale selle öelge kohe arstile, kui märkate ükskõik millist harva kõrvaltoimet, mis võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st:

- rasked nahalööbed, näiteks punased kuni lillad kublad (Sweeti sündroom) või lööve koos naha koorumise ja suuhaavanditega (Stevensi-Johnsoni sündroom)
- lihasnõrkus, varvaste või jalalabade tundlikkuse kadumine või säärite liikumatus (transversaalne müeliit)
- nägemise muutused, vaimse seisundi muutused või krambihood (posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroom)
- vähirakkude kiire hävimine, mis võib põhjustada pearinglust, urineerimise vähenemist, segasust, oksendamist, iiveldust, turset, õhupuudust või südame rütmihäireid (tuumori lüüsi sündroom)
- harv verehaigus, mis tuleneb verehüüvetest, mis võivad põhjustada väsimust, palavikku, verevalumeid, verejookse nt ninaverejookse, urineerimise vähenemist, turset, segasusseisundit, nägemise kadu ja krambihooget (trombootiline mikorangiopaatia, trombootiline trombotsütopeeniline purpur)

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Öelge oma arstile või apteekrile, kui mõni alltoodud kõrvaltoimetest muutub raskekujuliseks.

Väga sagedad kõrvaltoimed, mis võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st:

- kõhukinnisus
- seljavalu
- külmetusetaolised sümptomid (ülemiste hingamisteede infektsioon)
- väsimus- või nõrkustunne (kurnatus)
- vere valgeliblede neutrofiilide arvu vähenemine (neutropeenia), mis võib suurendada infektsiooniriski
- isutus (söögiisu vähenemine)
- südame rütmihäired (arütmia)
- nägemishäire, sealhulgas nägemise hägustumine, silmade kuivus ja silmade punetus (konjunktiviit)

Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st:

- tuulerõugete viiruse (Herpes zoster) reaktiveerumine, mis võib põhjustada nahalöövet ja paikset valu (vöötohatis)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- õhupuudus või püsiv kõha või vilistav hingamine (südamepuudulikkus)
- silmade ja naha kollaseks värvumine (kollatõbi, mis võib olla maksakahjustuse sümptom)
- vere väike kaaliumisisaldus (hüpokaleemia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas NINLAROt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on blistril, märgitud ravimitaskul ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Kapsel tuleb pakendist välja võtta alles siis, kui on vaja võtta ravimit.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate ravimi pakendil vigastuste või rikkumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida NINLARO sisaldab

NINLARO 2,3 mg kõvakapsel

- Toimeaine on iksasomiib. Üks kapsel sisaldab 2,3 mg iksasomiibi (3,3 mg iksasomiibtsitraadina).
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat ja talk.
 - Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171) ja punast raudoksiidi (E172).
 - Trükitint sisaldab šellakit, propüleenglükooli, kaaliumhüdroksiidi ja musta raudoksiidi (E172).

NINLARO 3 mg kõvakapsel

- Toimeaine on iksasomiib. Üks kapsel sisaldab 3 mg iksasomiibi (4,3 mg iksasomiibtsitraadina).
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat ja talk.
 - Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171) ja musta raudoksiidi (E172).
 - Trükitint sisaldab šellakit, propüleenglükooli, kaaliumhüdroksiidi ja musta raudoksiidi (E172).

NINLARO 4 mg kõvakapsel

- Toimeaine on iksasomiib. Üks kapsel sisaldab 4 mg iksasomiibi (5,7 mg iksasomiibtsitraadina).
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat ja talk.
 - Kapsli kest sisaldab želatiini, titaandioksiidi (E171), kollast raudoksiidi (E172) ja punast raudoksiidi (E172).
 - Trükitint sisaldab šellakit, propüleenglükooli, kaaliumhüdroksiidi ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas NINLARO välja näeb ja pakendi sisu

NINLARO 2,3 mg kõvakapsel: heleeroosa, suurusega 4, kapslikaanel musta tindiga märgistus „Takeda” ja kapslikehal „2.3 mg”.

NINLARO 3 mg kõvakapsel: helehall, suurusega 4, kapslikaanel musta tindiga märgistus „Takeda” ja kapslikehal „3 mg”.

NINLARO 4 mg kõvakapsel: heleoranž, suurusega 3, kapslikaanel musta tindiga märgistus „Takeda” ja kapslikehal „4 mg”.

Iga pakend sisaldab 3 kõvakapslit (kolme üksikpakendit, millest igas on blistertaskusse õhukindlalt suletud blister. Iga blister sisaldab ühte kapslit).

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Taani

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Robert Bosch Straße 8
78224 Singen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@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

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o
Tel.: + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 1628 537 900

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.