

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 2,3 mg trde kapsule
NINLARO 3 mg trde kapsule
NINLARO 4 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

NINLARO 2,3 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata)

NINLARO 3 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata)

NINLARO 4 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

NINLARO 2,3 mg trde kapsule

Svetlo rožnata želatinska trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na kapici in "2.3 mg" na telesu.

NINLARO 3 mg trde kapsule

Svetlo siva želatinska trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na kapici in "3 mg" na telesu.

NINLARO 4 mg trde kapsule

Svetlo oranžna želatinska trda kapsula velikosti 3, s črno oznako "Takeda" na kapici in "4 mg" na telesu.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo NINLARO je v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma.

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek iksazomiba je 4 mg peroralno enkrat na teden na 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg enkrat na dan od 1. do 21. dneva 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 40 mg na 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Shema odmerjanja: Jemanje iksazomiba skupaj z lenalidomidom in deksametazonom

	1. teden		2. teden		3. teden		4. teden	
	1. dan	2. do 7. dan	8. dan	9. do 14. dan	15. dan	16. do 21. dan	22. dan	23. do 28. dan
iksazomib	✓		✓		✓			
lenalidomid	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno		
deksametazon	✓		✓		✓		✓	

✓ = jemanje zdravila

Za dodatne informacije o uporabi lenalidomida in deksametazona glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- mora biti absolutno število nevtrofilcev $\geq 1.000/\text{mm}^3$.
- mora biti število trombocitov $\geq 75.000/\text{mm}^3$.
- nehematološki toksični učinki se morajo po presoji zdravnika povrniti do izhodiščnega stanja ali \leq stopnje 1.

Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom dlje kot 24 ciklov mora temeljiti na vrednotenju koristi in tveganj pri posameznem bolniku, saj je na voljo le malo podatkov o prenašanju zdravila in toksičnih učinkih pri zdravljenju nad 24 ciklov (glejte poglavje 5.1).

Odloženi ali izpuščeni odmerki

Odloženi ali izpuščeni odmerek iksazomiba lahko bolnik vzame le, če je do naslednjega predvidenega odmerka ≥ 72 ur. Če je do naslednjega predvidenega odmerka manj kot 72 ur, bolnik izpuščenega odmerka ne sme vzeti. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Če bolnik potem, ko je vzel odmerek zdravila bruha, odmerka ne sme vzeti ponovno, temveč lahko vzame le naslednji predvideni odmerek ob predvidenem času.

Prilagoditve odmerka

Koraki za zmanjšanje odmerka iksazomiba so prikazani v tabeli 1, smernice za prilagoditev odmerka pa v tabeli 2.

Tabela 1: Koraki za zmanjšanje odmerka iksazomiba

Priporočeni začetni odmerek*	Prvo zmanjšanje do	Drugo zmanjšanje do	Ukinitev
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter, hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, je priporočeni zmanjšan, 3 mg odmerek.

Pri prekrivajočih se toksičnih učinkih, to je trombocitopeniji, nevtropeniji in izpuščaju, je priporočljiv izmenični pristop k prilagajanju odmerka iksazomiba in lenalidomida. Pri teh toksičnih učinkih je prvi korak prilagoditve odmerka zadržanje/zmanjšanje odmerka lenalidomida. Za korake zmanjšanja odmerka v primeru teh toksičnih učinkov glejte poglavje 4.2 SmPC-ja za lenalidomid.

Tabela 2: Smernice za prilagoditev odmerka iksazomiba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom

Hematološki toksični učinki	Priporočeni ukrepi
Trombocitopenija (število trombocitov)	
Število trombocitov < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite dokler število trombocitov ne doseže $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjim manjšim odmerkom v skladu z njegovim SmPC-jem, zdravljenje z iksazomibom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom. • Če se število trombocitov zopet zmanjša < 30.000/mm³, zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler število trombocitov ne doseže $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom, zdravljenje z lenalidomidom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.*
Nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev)	
Absolutno število nevtrofilcev < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 500/\text{mm}^3$. Razmislite o dodatku granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF) v skladu s kliničnimi smernicami. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjim manjšim odmerkom v skladu z njegovim SmPC-jem, zdravljenje z iksazomibom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom. • Če se absolutno število nevtrofilcev zopet zmanjša < 500/mm³, zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže $\geq 500/\text{mm}^3$. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom, zdravljenje z lenalidomidom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.*

Tabela 2: Smernice za prilagoditev odmerka iksazomiba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom

Nehematološki toksični učinki	Priporočeni ukrepi
Izpuščaj	
Stopnja [†] 2 ali 3	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z lenalidomidom zadržite dokler se izpuščaj ne ublaži do \leq stopnje 1. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjim manjšim odmerkom v skladu z njegovim SmPC-jem. • Če se izpuščaj stopnje 2 ali 3 ponovi, zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler se izpuščaj ne ublaži do \leq stopnje 1. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom, zdravljenje z lenalidomidom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.*
Stopnja 4	Režim zdravljenja ukinite.
Periferna nevropatija	
Periferna nevropatija stopnje 1 z bolečino ali periferna nevropatija stopnje 2	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z iksazomibom zadržite dokler se periferna nevropatija ne ublaži do \leq stopnje 1 brez bolečine ali bolnikovega izhodiščnega stanja. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z zadnjim uporabljenim odmerkom.
Periferna nevropatija stopnje 2 z bolečino ali periferna nevropatija stopnje 3	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z iksazomibom zadržite. Pred nadaljevanjem zdravljenja z iksazomibom se morajo toksični učinki po presoji zdravnika običajno ublažiti do bolnikovega izhodiščnega stanja ali \leq stopnje 1. • Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom.
Periferna nevropatija stopnje 4	Režim zdravljenja ukinite.
Drugi nehematološki toksični učinki	
Drugi nehematološki toksični učinki stopnje 3 ali 4	<ul style="list-style-type: none"> • Zdravljenje z iksazomibom zadržite. Pred nadaljevanjem zdravljenja z iksazomibom se morajo toksični učinki po presoji zdravnika običajno ublažiti do bolnikovega izhodiščnega stanja ali na največ stopnjo 1. • Če so toksični učinki povezani z uporabo iksazomiba, po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom.

*Pri nadaljnjih pojavih izmenično prilagajajte odmerek lenalidomida in iksazomiba.

[†]Stopnje v skladu z verzijo 4.03 terminološko poenotenih kriterijev ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (CTCAE).

Sočasna uporaba zdravil

Pri bolnikih, ki se zdravijo z iksazomibom, je treba razmisliti o protivirusni profilaksi za zmanjšanje tveganja za reaktivacijo herpesa zostra. Pri bolnikih, ki so v študijah z zdravilom NINLARO prejeli protivirusno profilakso, je bila pojavnost herpesa zostra manjša, kot pri bolnikih, ki profilakse niso prejeli.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, je priporočljiva tromboprofilaksa, ki mora temeljiti na oceni bolnikovega osnovnega tveganja in kliničnega stanja.

Za druga sočasno uporabljena zdravila, ki bi lahko bila potrebna, glejte zadnji odobreni SmPC za lenalidomid in deksametazon.

Posebne populacije bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka iksazomiba ni treba prilagajati.

Pri bolnikih, starih > 75 let, so o prekinitvah zdravljenja pri režimu zdravljenja z iksazomibom poročali pri 13 bolnikih (28 %), pri režimu zdravljenja s placebom pa pri 10 bolnikih (16 %). Pri bolnikih, starih > 75 let, so srčne aritmije pri režimu zdravljenja z iksazomibom opazili pri 10 bolnikih (21 %), pri režimu zdravljenja s placebom pa pri 9 bolnikih (15 %).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina \leq od zgornje meje normalne [ZMN] vrednosti in vrednost aspartat-aminotransferaze (AST) > od ZMN vrednosti ali vrednost skupnega bilirubina > 1–1,5 x ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) odmerka iksazomiba ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (vrednost skupnega bilirubina > 1,5–3 x ZMN vrednosti) ali s hudo (vrednost skupnega bilirubina > 3 x ZMN vrednosti) je priporočljiva uporaba zmanjšane odmerka 3 mg (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek \geq 30 ml/min) odmerka iksazomiba ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, je priporočljiva uporaba zmanjšane odmerka 3 mg. Iksazomib se z dializo ne izloči, zato se ga lahko uporablja ne glede na čas dialize (glejte poglavje 5.2).

Za priporočila glede odmerjanja lenalidomida pri bolnikih z okvaro ledvic glejte SmPC za lenalidomid.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost iksazomiba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Iksazomib je namenjen za peroralno uporabo.

Iksazomib je treba vzeti približno isti čas na 1., 8. in 15. dan vsakega cikla zdravljenja, in sicer vsaj 1 uro pred ali vsaj 2 uri po hrani (glejte poglavje 5.2). Kapsulo je treba pogoltniti celo skupaj z vodo. Kapsule se ne sme drobiti, žvečiti ali odpirati (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatne kontraindikacije glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatna posebna opozorila in previdnostne ukrepe glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

Trombocitopenija

Pri uporabi iksazomiba so poročali o pojavu trombocitopenije (glejte poglavje 4.8). Število trombocitov je bilo običajno najmanjše med 14. in 21. dnevom vsakega 28-dnevnega cikla in se je do začetka naslednjega cikla povečalo do izhodiščnega števila (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z iksazomibom je treba število trombocitov preveriti vsaj enkrat na mesec. Med prvimi tremi cikli zdravljenja je v skladu s SmPC-jem za lenalidomid treba razmisliti o pogostejšem preverjanju. Trombocitopenijo se lahko obvladuje s spremembami odmerka (glejte poglavje 4.2) in s transfuzijami trombocitov v skladu s standardnimi smernicami.

Toksičnost za prebavila

Pri uporabi iksazomiba so poročali o driski, zaprtosti, navzei in bruhanju. V nekaterih primerih je bila potrebna uporaba antiemetikov in antidiaroidov ter podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V primeru hudih simptomov (stopnja 3–4) je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2). V primeru hudih gastrointestinalnih težav, je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu.

Periferna nevropatija

Pri uporabi iksazomiba so poročali o periferni nevropatiji (glejte poglavje 4.8). Bolnika je treba spremljati glede simptomov periferne nevropatije. Pri bolnikih, ki imajo periferno nevropatijo na novo ali se jim stanje poslabša, je lahko potrebna sprememba odmerka (glejte poglavje 4.2).

Periferni edem

Pri uporabi iksazomiba so poročali o perifernem edemu (glejte poglavje 4.8). Pri bolniku je treba oceniti osnovne vzroke in po potrebi zagotoviti podporno oskrbo. Odmerek deksametazona je treba prilagoditi glede na navodila o predpisovanju deksametazona ali iksazomiba za stopnje simptomov 3 ali 4 (glejte poglavje 4.2).

Kožne reakcije

Pri uporabi iksazomiba so poročali o izpuščaju (glejte poglavje 4.8). Izpuščaj je treba zdraviti s podpornim zdravljenjem ali spremembo odmerka, če je stopnje 2 ali višje (glejte poglavje 4.2).

Trombotična mikroangiopatija

Pri bolnikih, ki so prejeli iksazomib, so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije (TMA), vključno s primeri trombotične trombocitopenične purpore (TTP). Nekaj primerov je bilo smrtnih. Bolnika je treba spremljati glede znakov in simptomov TMA. Ob sumu na diagnozo je treba zdravljenje z iksazomibom prekiniti in bolnika oceniti glede pojava TMA. Zdravljenje z iksazomibom se lahko nadaljuje, če je diagnoza TMA izključena. Varnost nadaljevanja zdravljenja z iksazomibom pri bolnikih, pri katerih se je TMA pojavila v preteklosti, ni znana.

Hepatotoksičnost

Pri uporabi iksazomiba so občasno poročali o poškodbi jeter, povezani z zdravlilom, poškodbi jetrnih celic, jetrni steatozi, holoestatskem hepatitisu in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.8). Potrebno je redno spremljanje jetrnih encimov, odmerek pa je treba prilagoditi glede na simptome stopnje 3 ali 4 stopnje (glejte poglavje 4.2).

Nosečnost

Med zdravljenjem z iksazomibom ženske ne smejo zanositi. Če se iksazomib uporablja med nosečnostjo ali bolnica med zdravljenjem z iksazomibom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z iksazomibom in še 90 dni po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z iksazomibom, so poročali o pojavu sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES; "posterior reversible encephalopathy syndrome"). PRES je redko reverzibilno nevrološko obolenje, ki se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavobolom, motnjami zavesti in motnjami vida. Diagnozo potrdimo s slikovnim pregledom možganov - z magnetno resonanco. Pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, je treba zdravljenje z iksazomibom ukiniti.

Močni induktorji CYP3A

Močni induktorji lahko zmanjšajo učinkovitost iksazomiba, zato se je sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, kot so karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Če se sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba pri bolnikih skrbno spremljati nadzor bolezni.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Farmakokinetične interakcije

Zaviralci CYP

Pri sočasni uporabi iksazomiba in klaritromicina, močnega zaviralca CYP3A, se sistemska izpostavljenost iksazomibu ni klinično pomembneje spremenila. Vrednost C_{max} iksazomiba se je zmanjšala za 4 %, vrednost AUC pa povečala za 11 %. Pri sočasni uporabi iksazomiba in močnih zaviralcev CYP3A odmerka iksazomiba ni treba prilagajati.

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se pri sočasni uporabi iksazomiba in močnih zaviralcev CYP1A2 sistemska izpostavljenost iksazomibu ni pomembneje spremenila. Pri sočasni uporabi iksazomiba in močnih zaviralcev CYP1A2 odmerka iksazomiba ni treba prilagajati.

Induktorji CYP

Pri sočasni uporabi iksazomiba in rifampicina se je vrednost C_{max} iksazomiba zmanjšala za 54 %, vrednost AUC pa za 74 %. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A in iksazomiba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Vpliv iksazomiba na druga zdravila

Iksazomib ni reverzibilni ali časovno odvisni zaviralec CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4/5. Iksazomib ne inducira aktivnosti CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4/5 ali nivoja ustreznih imunoreaktivnih proteinov. Za iksazomib ne pričakujemo, da bi z zaviranjem ali indukcijo CYP povzročal interakcije z drugimi zdravili.

Interakcije na osnovi prenašalcev

Iksazomib je nizko afinitetni substrat za P-gp. Iksazomib ni substrat za BCRP, MRP2 ali jetrne OATP. Iksazomib ni zaviralec P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2-K. Za iksazomib ne pričakujemo, da bi povzročal interakcije z drugimi zdravili, ki bi bile posledica vpliva na prenašalce.

Peroralni kontraceptivi

Če se iksazomib uporablja skupaj z deksametazonom, ki je znan šibek do zmeren induktor CYP3A4, pa tudi drugih encimov in prenašalcev, je treba upoštevati tveganje za zmanjšanje učinkovitosti peroralnih kontraceptivov. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatne informacije o plodnosti, nosečnosti in dojenju glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem in še 90 dni po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Iksazomib ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če se iksazomib uporablja skupaj z deksametazonom, ki je znan šibek do zmeren induktor CYP3A4, pa tudi drugih encimov in prenašalcev, je treba upoštevati tveganje za zmanjšanje učinkovitosti peroralnih kontraceptivov. Zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije.

Nosečnost

Iksazomib ne uporabljajte med nosečnostjo, saj lahko škoduje plodu, če ga uporablja nosečnica. Zato ženske, med zdravljenjem z iksazomibom, ne smejo zanositi.

Podatkov o uporabi iksazomiba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iksazomib se daje v kombinaciji z lenalidomidom. Lenalidomid je strukturno povezan s talidomidom. Talidomid je za človeka znana teratogena zdravilna učinkovina, ki povzroča hude smrtno nevarne okvare ploda. V primeru prejemanja lenalidomida med nosečnostjo, se pričakuje teratogeni učinek pri ljudeh. Izpolnjeni morajo biti pogoji programa za preprečevanje nosečnosti za vse bolnice, razen v primeru zanesljivih dokazov, da bolnica ni zmožna zanositi. Glejte zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.

Dojenje

Ni znano, ali se iksazomib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Podatkov pri živalih ni. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti in zato je treba z dojenjem prenehati.

Iksazomib se daje v kombinaciji z lenalidomidom, zato je treba dojenje zaradi uporabe lenalidomida prekiniti.

Plodnost

Študij vplivov iksazomiba na plodnost niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Iksazomib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V kliničnih preskušanjih so poročali o utrujenosti in omotici. Bolniku je treba pojasniti, da v primeru pojava katerega koli od teh simptomov, ne sme voziti vozil ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatne neželene učinke glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

Povzetek varnostnega profila

Spodaj predstavljeni podatki so združeni podatki o varnosti iz ključne globalne študije C16010 (n = 720) tretje faze in dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije C16010 Kitajske nadaljevalne študije (n = 115). Neželeni učinki, o katerih so pri režimu zdravljenja z iksazomibom pri 417 bolnikih in pri režimu zdravljenja s placebom pri 418 bolnikih poročali najpogosteje ($\geq 20\%$), so: driska (39 % v primerjavi z 32 %), trombocitopenija (33 % v primerjavi z 21 %), nevtropenija (33 % v primerjavi s 30 %), zaprtost (30 % v primerjavi z 22 %), periferna nevropatija (25 % v primerjavi z 20 %), navzea (23 % v primerjavi z 18 %), periferni edem (23 % v primerjavi s 17 %), bruhanje (20 % v primerjavi z 10 %), okužba zgornjih dihalnih poti (21 % v primerjavi s 16 %). Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri $\geq 2\%$ bolnikov, vključujejo trombocitopenijo (2 %) in drisko (2 %).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so znotraj organskega sistema navedeni po pogostnosti, pri čemer je najprej naveden najpogostejši neželeni učinek. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Tabela 3: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (vse stopnje, stopnja 3 in stopnja 4)

Organski sistem / neželeni učinek	Neželeni učinki (vse stopnje)	Neželeni učinki stopnje 3	Neželeni učinki stopnje 4
Infekcijske in parazitske bolezni			
Okužba zgornjih dihal	zelo pogosto	občasno	
Herpes zoster	pogosto	pogosto	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Trombocitopenija*	zelo pogosto	zelo pogosto	pogosto
Nevtropenija*	zelo pogosto	zelo pogosto	pogosto
Trombotična mikroangiopatija	redko		redko
Trombotična trombocitopenična purpura [†]	redko	redko	redko
Bolezni živčevja			
Periferna nevropatija*	zelo pogosto	pogosto	
Bolezni prebavil			
Driska	zelo pogosto	pogosto	
Navzea	zelo pogosto	pogosto	
Bruhanje	zelo pogosto	občasno	
Zaprtost	zelo pogosto	občasno	
Bolezni kože in podkožja			
Izpuščaj*	zelo pogosto	pogosto	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Bolečina v hrbtu	zelo pogosto	občasno	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Periferni edem	zelo pogosto	pogosto	

Opomba: Neželeni učinki so navedeni kot prednostni izrazi na osnovi različice 16.0 MedDRA.

*Predstavlja združitev prednostnih izrazov

[†]Poročanje izven študij 3. faze

Opis izbranih neželenih učinkov

Prekinitve zdravljenja

Pri režimu zdravljenja z iksazomibom so pri vsakem neželenem učinku zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinili pri ≤ 1 % bolnikov.

Trombocitopenija

Med zdravljenjem je število trombocitov $\leq 10.000/\text{mm}^3$ imelo 3 % bolnikov, ki so se zdravili z režimom zdravljenja z iksazomibom, in 1 % bolnikov, ki so se zdravili z režimom zdravljenja s placebom. Med zdravljenjem je manj kot 1 % bolnikov v obeh režimih zdravljenja imel število trombocitov $\leq 5.000/\text{mm}^3$. Zaradi trombocitopenije je bilo treba zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekiniti pri < 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Trombocitopenija ni bila povezana s povečanjem števila hemoragičnih dogodkov ali transfuzijami trombocitov.

Toksični učinki za prebavila

Zaradi driske je bilo zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinjeno pri 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom in pri < 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom.

Izpuščaj

Izpuščaj se je pojavil pri 18 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 10 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Pri obeh režimih zdravljenja sta bila makulopapulozen in makulozen izpuščaj najpogostejši obliki izpuščaja. O izpuščaju stopnje 3 so poročali pri 2 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Zaradi izpuščaja je bilo zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinjeno pri < 1 % bolnikov pri obeh režimih zdravljenja.

Periferna nevropatija

Periferna nevropatija se je pojavila pri 25 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 20 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. O neželenih učinkih periferne nevropatije stopnje 3 so poročali pri 2 % bolnikov pri obeh režimih zdravljenja. Najpogosteje so poročali o periferni senzorični nevropatiji (16 % pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 12 % pri režimu zdravljenja s placebom). Poročila o periferni motorični nevropatiji niso bila pogosta pri nobenem režimu (< 1 %). Zaradi periferne nevropatije je bilo zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinjeno pri 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z < 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom.

Očesne bolezni

O očesnih boleznih so poročali pri različnih prednostnih pogojih, vendar združeno, pogostost je bila 24 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi s 15 % pri režimu zdravljenja s placebom. Najpogostejši neželeni učinki so bili zamegljen vid (5 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi s 4 % pri režimu zdravljenja s placebom), suho oko (4 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 1 % pri režimu zdravljenja s placebom), konjunktivitis (5 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 1 % pri režimu zdravljenja s placebom) in katarakto (4 % pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi s 5 % pri režimu zdravljenja s placebom). O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali pri 2 % bolnikov pri obeh režimih zdravljenja.

Drugi neželeni učinki

Resni neželeni učinki, o katerih so izven študij 3. faze poročali redko so: akutna febrilna nevtrofilna dermatoma (Sweetov sindrom), Stevens-Johnsonov sindrom, transversalni mielititis, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije in sindrom tumorske lize.

Iz združenih podatkov ključne globalne študije C16010 (n = 720) tretje faze in dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije C16010 Kitajske nadaljevalne študije (n = 115), so se naslednji neželeni učinki pri režimu zdravljenja z iksazomibom in režimom zdravljenja s placebom pojavili v približno enakih deležih: utrujenost (26 % v primerjavi s 24 %), zmanjšanje apetita (12 % v primerjavi z 9 %), hipotenzija (4 % pri obeh režimih), srčno popuščanje[†] (3 % pri obeh režimih), aritmija[†] (12 % v primerjavi z 11 %) in okvara jeter, vključno s spremembami vrednosti encimov (8 % v primerjavi s 6 %).

Pogostnost hude (stopnja 3–4) hipokaliemije je bila večja pri režimu zdravljenja z iksazomibom (5 %) kot pri režimu zdravljenja s placebom (< 1 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, so redko poročali o glivični in virusni pljučnici s posledičnim smrtnim izidom.

[†] Standardizirane MedDRA poizvedbe (SMQ)

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v **Prilogi V**.

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja iksazomiba specifični antidot ni znan. Kliničnih podatkov je sicer malo, vendar pa so v randomiziranem nadzorovanem preskušanju poročali o uporabi odmerkov do 12 mg. V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika treba nadzirati glede pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) in zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XX50

Mehanizem delovanja

Iksazomibjev citrat je predzdravilo, ki se v fizioloških pogojih hitro hidrolizira do biološke aktivne oblike iksazomiba.

Iksazomib je peroralni, zelo selektivni in reverzibilni zaviralec proteasoma. Iksazomib se prednostno veže in zavira kimotripsinu podobno aktivnost beta 5 podenote 20S proteasoma.

Iksazomib *in vitro* inducira apoptozo več vrst tumorskih celic. Iksazomib *in vitro* deluje citotoksično proti mielomskim celicam bolnikov s ponovitvijo bolezni po večkratnih predhodnih zdravljenjih, vključno z bortezomibom, lenalidomidom in deksametazonom. Kombinacija iksazomiba in lenalidomida ima sinergistične citotoksične učinke na celičnih linijah diseminiranega plazmocitoma. *In vivo* iksazomib kaže protitumorsko aktivnost pri različnih heteroloških tumorskih modelih,

vključno z modeli diseminiranega plazmocitoma. Iksazomib *in vitro* prizadene celične tipe v mikrokoolju kostnega mozga, vključno z vaskularnimi endotelijskimi celicami, osteoklasti in osteoblasti.

Elektrofiziologija srca

Analiza farmakokinetičnih-farmakodinamičnih podatkov pri 245 bolnikih kaže, da iksazomib pri klinično pomembnih izpostavljenostih ni podaljšal intervala QTc. Analiza na osnovi modela kaže, da je pri 4 mg odmerku ocenjena srednja sprememba vrednosti QTcF od izhodišča znašala 0,07 ms (90 % interval zaupanja; -0,22; 0,36). Povezava med koncentracijo iksazomiba in intervalom RR ni bila zaznana, kar kaže, da iksazomib nima klinično pomembnega učinka na srčno frekvenco.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost iksazomiba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom so vrednotili v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji superiornosti 3. faze (C16010) pri bolnikih s ponovitvijo in/ali z neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja. Skupaj je bilo 722 bolnikov (populacija vseh vključenih bolnikov [ITT]) randomiziranih v razmerju 1 : 1 na zdravljenje s kombinacijo iksazomib, lenalidomid in deksametazon (N = 360; režim zdravljenja z iksazomibom) ali zdravljenje s kombinacijo placebo, lenalidomid in deksametazon (N = 362; režim zdravljenja s placebom) do napredovanja bolezn ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli neodzivni diseminirani plazmocitom, vključno s primarno neodzivnostjo, ponovitev diseminiranega plazmocitoma po predhodnem zdravljenju ali ponovitev in neodzivnost na katero koli predhodno zdravljenje. Bolniki, ki so spremenili zdravljenje pred napredovanjem bolezn, so bili primerni za vključitev, prav tako pa tudi bolniki z nadzorovanimi kardiovaskularnimi boleznimi. Iz študije 3. faze so izključili bolnike, ki so bili neodzivni na lenalidomid ali zaviralce proteasoma, in bolnike, ki so se predhodno zdravili z več kot tremi oblikami zdravljenja. Za namene te študije je neodzivna bolezen opredeljena kot napredovanje bolezn ob zdravljenju ali napredovanje v 60 dneh po zadnjem odmerku lenalidomida ali zaviralca proteasoma. Ker je pri teh bolnikih na voljo malo podatkov, je pred uvedbo režima zdravljenja z iksazomibom priporočljivo skrbno ovrednotiti koristi in tveganja.

Tromboprofilaksa je bila priporočljiva pri vseh bolnikih v obeh skupinah zdravljenja v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid. Bolniki so po presoji zdravnika sočasno prejeli zdravila, kot so antiemetiki, protivirusna zdravila in antihistaminiki, in sicer zaradi profilakse in/ali zdravljenja simptomov.

Bolniki so prejeli iksazomib v odmerku 4 mg ali placebo na 1., 8. in 15. dan, lenalidomid (25 mg) od 1. do 21. dne ter deksametazon (40 mg) na 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja. Bolniki z okvaro ledvic so začeli odmerek lenalidomida prejeli v skladu z ustreznim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezn ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Izhodiščne demografske lastnosti in značilnosti bolezn so bile v študiji uravnotežene in primerljive med obema režimoma zdravljenja. Mediana starost je bila 66 let, razpon od 38 do 91 let, 58 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. 57 % bolnikov je bilo moškega spola. 85 % populacije je bilo belcev, 9 % Azijcev in 2 % črne rase. 93 % bolnikov je imelo stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0-1 in 12 % bolnikov izhodiščni ISS stadij III (N = 90). 25 % bolnikov je imelo kreatininski očistek < 60 ml/min. 23 % bolnikov je imelo bolezen lahkkih verig, 12 % bolnikov pa je imelo bolezen merljivo le s testom prostih lahkkih verig. 19 % bolnikov je imelo visoko citogenetsko tveganje del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10 % del(17) (N = 69) in 34 % 1q ampifikacijo (1q21) (N = 247). Bolniki so se predhodno zdravili z eno do treh terapij (mediano 1), vključno z bortezomibom (69 %), karfilzomibom (< 1 %), talidomidom (45 %), lenalidomidom (12 %) in melfalanom (81 %). Pri 57 % bolnikov je bila predhodno opravljena presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri 77 % bolnikov je prišlo do ponovitve po predhodnih terapijah, 11 % bolnikov pa je bilo

neodzivnih na predhodne terapije. Primarna neodzivnost, opredeljena kot najboljši odziv stabilne bolezni ali napredovanje bolezni po vseh predhodnih terapij, je bila dokumentirana pri 6 % bolnikov.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS; “*progression-free survival*”) po poenotnih kriterijih odziva iz leta 2011, ki jih je pripravila mednarodna delovna skupina za mielom (IMWG; “*International Myeloma Working Group*”), kar je ovrednotil zaslepljeni neodvisni odbor za presojo odziva (IRC; “*independent review committee*”) na osnovi centralnih laboratorijskih rezultatov. Odziv so vrednotili na vsake 4 tedne do napredovanja bolezni. Pri primarni analizi (mediano spremljanje 14,7 meseca in mediani cikli 13). je bilo preživetje brez napredovanja statistično pomembno drugačno med skupinami zdravljenja. Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni so povzeti v tabeli 4 in prikazani na sliki 1. Izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri režimu odmerjanja iksazomiba podpira izboljšanje skupne odzivne stopnje.

Tabela 4: Preživetje brez napredovanja bolezni in rezultati odziva pri bolnikih z neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so se zdravili z iksazomibom ali s placebom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (populacija vseh vključenih bolnikov)

	Iksazomib + lenalidomid in deksametazon (N = 360)	Placebo + lenalidomid in deksametazon (N = 362)
Preživetje brez napredovanja bolezni		
Dogodki, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (mesece)	20,6	14,7
p-vrednost*	0,012	
Razmerje ogroženosti [†] (95 % interval zaupanja)	0,74 (0,59; 0,94)	
Delež celokupnega odziva[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Kategorija odziva, n (%)		
Popolni odziv	42 (11,7)	24 (6,6)
Zelo dober delni odziv	131 (36,4)	117 (32,3)
Delni odziv	109 (30,3)	118 (32,6)
Čas do odziva, meseci		
Mediana	1,1	1,9
Trajanje odziva[§], meseci		
Mediana	20,5	15,0

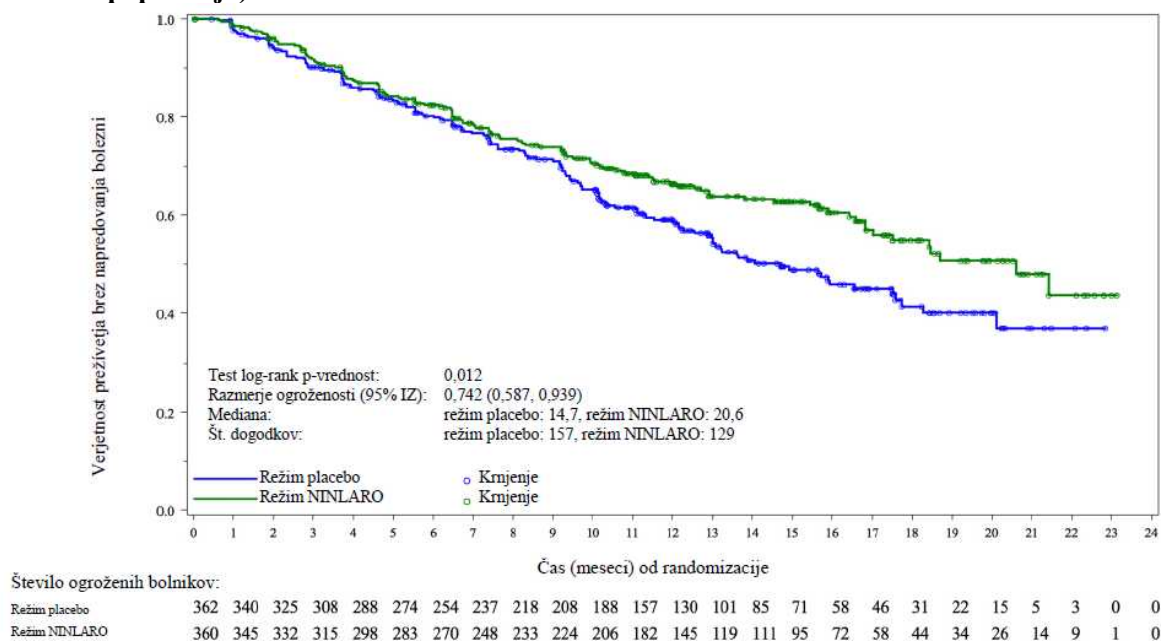
*p-vrednost na osnovi stratificiranega testa log-rank

[†]Razmerje ogroženosti (RO) na osnovi stratificiranega Coxovega regresijskega modela proporcionalnih hazardov. Razmerje ogroženosti manjše od 1 kaže prednost režima zdravljenja z iksazomibom.

[‡]Delež celokupnega odziva (CRR) = popolni odziv (CR) + zelo dober delni odziv (VGPR) + delni odziv (PR).

[§]Na osnovi bolnikov z odzivom v populaciji z ovrednotenim odzivom.

Slika 1: Kaplan Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po primarni analizi (indicirana populacija)

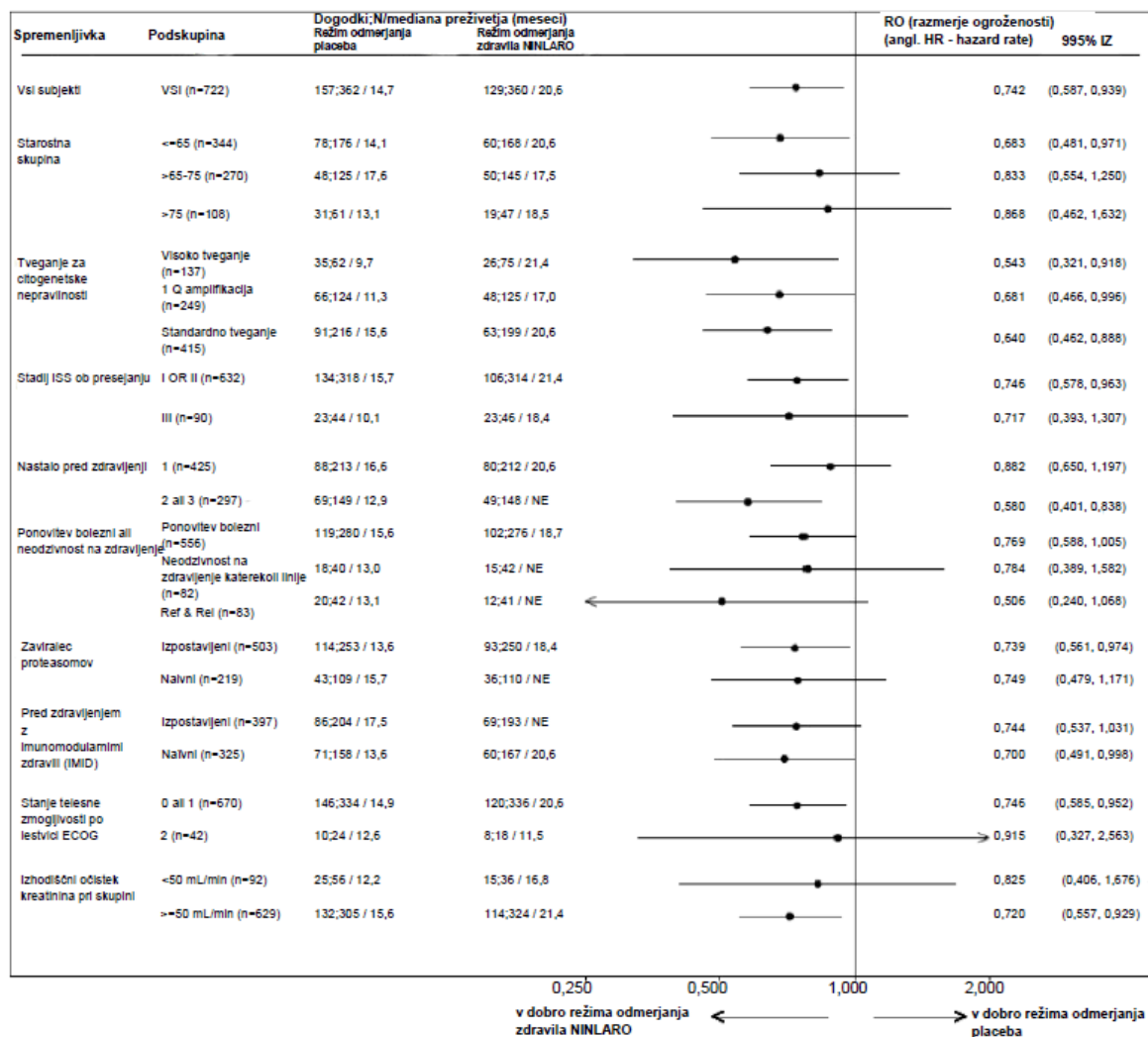


Predvidena analiza celokupnega preživetja (OS) po mediani 23 mesecev spremljanja je bila izvedena s 35 % potrebnih smrtnih izidov za končno analizo celokupnega preživetja pri populaciji vseh vključenih bolnikov. Pri režimu zdravljenja z iksazomibom je bilo 81 smrtnih izidov, pri režimu zdravljenja s placebo pa 90 smrtnih izidov. Mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena pri nobenem režimu. Pri tej analizi je ocenjena mediana preživetja brez napredovanja bolezni pri režimu zdravljenja z iksazomibom znašala 20 mesecev, pri režimu zdravljenja s placebo pa 15,9 meseca (RO = 0,82 [95 % IZ (0,67, 1,0)]) pri populaciji vseh vključenih bolnikov.

Na Kitajskem je bila izvedena randomizirana, dvojno slepa, s placebo nadzorovana študija tretje faze (N = 115) s podobno zasnovo in merili primernosti. Veliko bolnikov, vključenih v študijo, je imelo pri začetni diagnozi III stadij bolezni glede na stopnjo razširjenosti bolezni po Durie-Salmonu (69 %) in zgodovino zdravljenja, kjer so prejeli vsaj 2 predhodni zdravljenji (60 %) ter so bili neodzivni na talidomid (63 %). Pri primarni analizi (mediana spremljanja 8 mesecev in mediana 6 ciklov) je bila mediana PFS pri režimu zdravljenja z iksazomibom 6,7 meseca primerjavi s 4 meseci pri režimu zdravljenja s placebo (p-vrednost = 0,035, HR = 0,60). Pri končni analizi celokupnega preživetja po mediani 19,8 meseca se je stopnja celokupnega preživetja pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z režimom zdravljenja s placebo izboljšala [p-vrednost = 0,0014, RO = 0,42, 95 % IZ 0,242; 0,726].

Ker je diseminirani plazmocitom heterogena bolezen, je korist zdravljenja po podskupinah v 3. fazi študije (C16010) bolnikov lahko različna (glejte sliko 2).

Slika 2: Drevesni diagram ("forest plot") preživetja brez napredovanja bolezni v podskupinah



V študiji 3. faze je (C16010) 10 bolnikov (5 bolnikov pri vsakem režimu zdravljenja) imelo hudo okvaro ledvic ob izhodišču študije. Od 5 bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom je en bolnik imel potrjen delni odziv, 3 bolniki pa potrjeno stabilno bolezen (2 bolnika z nepotrjenim delnim odzivom in 1 bolnik z nepotrjenim zelo dobrim delnim odzivom). Od 5 bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom sta 2 bolnika imela potrjen zelo dober delni odziv.

Kakovost življenja, ocenjena z globalnimi zdravstvenimi rezultati (EORTC QLQ C30 in MY 20) se je ohranila med zdravljenjem in je bila podobna pri obeh režimih zdravljenja v študiji 3. faze (C16010).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z iksazomibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največje koncentracije iksazomiba v plazmi so dosežene približno eno uro po peroralni uporabi odmerka. Srednja absolutna biološka uporabnost pri peroralni uporabi je 58 %. Vrednost AUC iksazomiba se povečuje proporcionalno v razponu odmerkov od 0,2 do 10,6 mg.

Pri uporabi skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob se je vrednost AUC iksazomiba zmanjšala za 28 % v primerjavi z uporabo odmerka zjutraj na tešče (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Iksazomib se v 99 % veže na proteine v plazmi in porazdeli v rdeče krvne celice pri čemer razmerje AUC kri-plazma znaša 10. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 543 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega odmerka je 70 % celotnega z zdravilom povezanega materiala v plazmi bilo posledica iksazomiba. Po pričakovanjih je glavni mehanizem očistka iksazomiba presnova z multiplimi encimi CYP in ne-CYP proteini. *In vitro* študije z uporabo humanih cDNA-izraženih izoencimov citokroma P450 kažejo, da pri klinično pomembnih koncentracijah iksazomiba pri presnovi iksazomiba v glavnem sodelujejo nespecifični izoencimi CYP, ne-CYP proteini pa pri celokupni presnovi. Pri koncentracijah, ki so bile večje od koncentracij pri klinični uporabi, se je iksazomib presnavljal z multiplimi izooblikami CYP, pri čemer so bili ocenjeni relativni prispevki naslednji: 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) in 2C9 (< 1 %).

Izločanje

Profil dispozicije iksazomiba je multieksponenten. Na osnovi analize populacijske farmakokinetike sistemski očistek znaša približno 1,86 l/uro z variabilnostjo med bolniki 44 %. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) iksazomiba je 9,5 dni. Pri tedenskem odmerjanju na 15. dan so pri vrednosti AUC opazili približno 2-kratno kopičenje.

Izločanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka ^{14}C iksazomiba pri 5 bolnikih z napredovalim rakom, se je 62 % uporabljene radioaktivnosti izločilo z urinom, 22 % pa z blatom. Manj kot 3,5 % uporabljenega odmerka iksazomiba se je z urinom izločilo v nespremenjeni obliki.

Posebne populacije

Okvara jeter

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike je farmakokinetika pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina \leq od ZMN vrednosti in vrednost AST $>$ od ZMN vrednosti ali vrednost skupnega bilirubina $>$ 1–1,5 x ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) enaka.

Farmakokinetiko iksazomiba so ovrednotili pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter pri odmerku 4 mg (N = 12), zmerno okvaro jeter pri odmerku 2,3 mg (vrednost skupnega bilirubina $>$ 1,5–3 x ZMN vrednosti, N = 13) ali s hudo okvaro jeter pri odmerku 1,5 mg (vrednost skupnega bilirubina $>$ 3 x ZMN vrednosti, N = 18). Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter je bil nevezan odmerek, normaliziran na vrednost AUC, večji za 27 % kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

Okvara ledvic

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike je farmakokinetika iksazomiba pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek \geq 30 ml/min) enaka.

Farmakokinetiko iksazomiba so ovrednotili pri odmerku 3 mg pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek ≥ 90 ml/min, N = 18), s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min, N = 14), ali bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali zdravljenje z dializo (N = 6). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali zdravljenje z dializo, je bila vrednost AUC nevezanega zdravila za 38 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Med hemodializo izmerjene koncentracije iksazomiba so bile pred in po dializi podobne, kar kaže, da se iksazomib ne izloča z dializo (glejte poglavje 4.2).

Starost, spol, rasa

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike starost (23–91 let), spol, telesna površina (1,2–2,7 m²) ali rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na očistek iksazomiba. Pri bolnikih azijskega porekla je bila povprečna vrednost AUC za 35 % večja, vendar pa so se vrednosti AUC iksazomiba pri bolnikih bele rase in azijskega porekla prekrivale.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost

Iksazomib ni deloval mutageno pri bakterijskem testu povratnih mutacij (Amesov test) ali klastogeno pri mikronukleusnemu testu na kostnem mozgu miši. Iksazomib je bil pozitiven pri *in vitro* testu klastogenosti na humanih limfocitih iz periferne krvi. Vendar pa je bil iksazomib negativen pri *in vivo* testu komet pri miših, pri katerem je bil odstotek repne DNA ovrednoten v želodcu in jetrih. Na osnovi dokazov lahko torej sklepamo, da iksazomib ne predstavlja genotoksičnega tveganja.

Razmnoževanje in razvoj zarodkov/plodov

Iksazomib je pri brejih podganah in kunčicah imel toksične učinke za zarodke/plodove le pri odmerkih, ki so bili toksični za matere, in pri izpostavljenostih, ki so bile nekoliko večje od izpostavljenosti, opažene pri bolnikih pri uporabi priporočenega odmerka. Študije vplivov iksazomiba na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj ter študije prenatalne in postnatalne toksičnosti niso bile izvedene, so pa vrednotenje vplivov na reproduktivna tkiva izvedli v študijah splošne toksičnosti. Pri do 6-mesečni uporabi iksazomiba pri podganah in do 9-mesečni uporabi iksazomiba pri psih niso opazili vplivov iksazomiba na reproduktivne organe samcev ali samic.

Toksični in/ali farmakološki učinki pri živalih

V študijah ponavljajočih se odmerkov v več ciklih, izvedenih pri podganah in psih, so glavni ciljni organi vključevali prebavila, limfoidno tkivo in živčevje. Pri 9-mesečni študiji (10 ciklov) pri psih, ki so zdravilo prejemale peroralno po shemi odmerjanja, ki je posnemala režim klinične uporabe (28-dnevni cikel), so bili mikroskopski učinki na nevrone na splošno minimalni, opazili pa so jih le pri odmerku 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Večina sprememb na ciljnih organih je po prekinitvi uporabe zdravila deloma ali popolno izzvenela, z izjemo sprememb na spinalnih ganglijih in dorzalni hrbtenjači.

Študija porazdelitve po tkivih po peroralni uporabi pri podganah je pokazala, da so možgani in hrbtenjača med tkivi z najmanjšimi vrednostmi, kar kaže, da je prehajanje iksazomiba skozi krvno-možgansko pregrado omejeno, vendar pa pomen tega za človeka ni znan.

Neklinične študije farmakološke varnosti tako *in vitro* (hERG kanalčki) kot *in vivo* (telemetrično spremljanje psov po enkratnem peroralnem odmerku) niso pokazale nobenega učinka iksazomiba na delovanje kardiovaskularnega ali respiratornega sistema pri vrednostih AUC, ki so bile več kot 8-krat večje od klinične vrednosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

NINLARO 2,3 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
smukec

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

NINLARO 3 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
smukec

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
črni železov oksid (E172)

NINLARO 4 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat
smukec

Ovojnica kapsule

želatina
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

šelak

propilenglikol

kalijev hidroksid

črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC-aluminij/aluminij pretisni omot z eno kapsulo, ki je zaprt v pakiranju v obliki listnice.

Ena škatla vsebuje tri posamezna pakiranja z eno kapsulo v pretisnem omotu v obliki listnice.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Iksazomib je citotoksično zdravilo. Kapsulo lahko iz ovojnine vzamete šele neposredno pred uporabo. Kapsul ne smete odpirati ali drobiti. Izogibati se morate neposrednemu stiku z vsebino kapsule. Če se kapsula zdrobi, med čiščenjem ne smete dvigati prahu. V primeru stika kožo temeljito umijte z milom in vodo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. november 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 16. septembra 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

Takeda GmbH
Production Site Singen
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Nemčija

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednji ukrep:

Opis	Do datuma
Študija učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES) C16010: Vmesno poročilo celokupnega preživetja v času 3. vmesne analize in zagotavljanje končnega poročila za končno analizo splošnega preživetja iz 3. faze, randomizirane, dvojno slepe študije C16010 pri odraslih pri odraslih bolnikih s ponovitvijo in/ali z neodzivnim diseminiranim plazmocitomom.	Junij 2021

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
C16014: Da bi še dodatno raziskali učinkovitost mora imetnik dovoljenja za promet opraviti 3. fazo, randomizirane, dvojno slepe, multicentrične študije s primerjavo iksazomiba z lenalidomidom in deksametazona v primerjavi s placebom z lenalidomidom in deksametazonom pri bolnikih z novo diagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, ki niso primerni za transplantacijo matičnih celic (SCT), in pripraviti končno poročilo za primarni cilj preživetja brez napredovanja bolezni.	December 2020
C16019: Da bi še dodatno raziskali učinkovitost mora imetnik dovoljenja za promet zagotoviti dodatne podatke OS/PFS2, ko pride do približno 200 primerov smrti, v 3. fazi randomizirane, dvojno slepe, s placebom kontrolirane študije iksazomiba pri podpornem zdravljenju pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom po SCT.	December 2021
NSMM-5001: Imetnik dovoljenja za promet mora opraviti globalno, perspektivno, ne-intervencijsko, opazovalno študijo pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ter pripraviti poročilo s končno analizo, ko bo po pričakovanjih med preiskovanci, ki bodo izpostavljeni iksazomibu, zabeleženih vsaj 110 primerov preživetja brez napredovanja bolezni.	Julij 2022

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, KI VSEBUJE POSAMEZNA PAKIRANJA V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 2,3 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

3 pakiranja z 1 trdo kapsulo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1094/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NINLARO 2,3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ŠKATLA, KI VSEBUJE ENO PAKIRANJE V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 2,3 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1094/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NINLARO 2,3 mg

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**PAKIRANJE V OBLIKI LISTNICE****1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 2,3 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsule ne smete drobiti, odpirati ali žvečiti. Kapsulo zdravila NINLARO pogoltnite celo skupaj z vodo vsak teden ob istem času, vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po kakršni koli hrani.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PAKIRANJA V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 2,3 mg
iksazomib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, KI VSEBUJE POSAMEZNA PAKIRANJA V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 3 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

3 pakiranja z 1 trdo kapsulo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1094/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NINLARO 3 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ŠKATLA, KI VSEBUJE ENO PAKIRANJE V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 3 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1094/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NINLARO 3 mg

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**PAKIRANJE V OBLIKI LISTNICE****1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 3 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsule ne smete drobiti, odpirati ali žvečiti. Kapsulo zdravila NINLARO pogoltnite celo skupaj z vodo vsak teden ob istem času, vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po kakršni koli hrani.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT PAKIRANJA V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 3 mg
iksazomib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA, KI VSEBUJE POSAMEZNA PAKIRANJA V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 4 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

3 pakiranja z 1 trdo kapsulo

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1094/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NINLARO 4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI

ŠKATLA, KI VSEBUJE ENO PAKIRANJE V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 4 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

trda kapsula

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1094/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

NINLARO 4 mg

PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**PAKIRANJE V OBLIKI LISTNICE****1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 4 mg trde kapsule
iksazomib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsule ne smete drobiti, odpirati ali žvečiti. Kapsulo zdravila NINLARO pogoltnite celo skupaj z vodo vsak teden ob istem času, vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po kakršni koli hrani.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharma A/S

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT PAKIRANJA V OBLIKI LISTNICE

1. IME ZDRAVILA

NINLARO 4 mg
iksazomib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

NINLARO 2,3 mg trde kapsule
NINLARO 3 mg trde kapsule
NINLARO 4 mg trde kapsule
iksazomib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo NINLARO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NINLARO
3. Kako jemati zdravilo NINLARO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NINLARO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo NINLARO in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo NINLARO

Zdravilo NINLARO je zdravilo za zdravljenje rakavih obolenj. Vsebuje zdravilno učinkovino iksazomib, ki je 'zaviralec proteasoma'.

Zdravilo NINLARO uporabljamo za zdravljenje raka kostnega mozga, imenovanega diseminirani plazmocitom. Zdravilna učinkovina iksazomib deluje tako, da zavre delovanje proteasomov, celičnih sestavin, ki razgrajujejo beljakovine in so pomembne za preživetje celice. Ker mielomske celice (tumorske celice) proizvajajo veliko beljakovin, lahko iksazomib z zavrtjem delovanja proteasomov uniči rakave celice.

Za kaj uporabljamo zdravilo NINLARO

Zdravilo NINLARO uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih. Zdravilo NINLARO boste uporabljali skupaj z lenalidomidom in deksametazonom, dvema drugima zdraviloma, ki ju uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

Kaj je diseminirani plazmocitom

Diseminirani plazmocitom je krvni rak, ki prizadene celice, imenovane plazmatke. Plazmatke so krvne celice, ki normalno proizvajajo beljakovine, ki se borijo proti okužbam. Bolniki z diseminiranim plazmocitomom imajo rakavo spremenjene plazmatke, imenovane tudi mielomske celice, ki lahko poškodujejo kosti. Beljakovine, ki jih proizvajajo mielomske celice, lahko poškodujejo ledvice. Zdravljenje diseminiranega plazmocitoma vključuje uničenje mielomskih celic in zmanjšanje simptomov bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NINLARO

Ne jemljite zdravila NINLARO

- če ste alergični na iksazomib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste glede gornje navedbe kakor koli negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila NINLARO posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila NINLARO se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste kdaj imeli težave s krvavitvami;
- če imate dolgotrajne težave s siljenjem na bruhanje, z bruhanjem ali drisko;
- ste kdaj imeli težave z živci, vključno z mravljinčenjem in omrtvelostjo;
- če ste otekali;
- imate že dlje časa izpuščaj;
- če imate ali ste kdaj imeli kakršne koli težave z jetri ali ledvicami. V tem primeru bo odmerek zdravila morda treba prilagoditi;
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen majhnih krvnih žil, znano kot trombotična mikroangiopatija ali trombotična trombocitopenična purpura. Obvestite zdravnika, če opazite utrujenost, zvišano telesno temperaturo, pojav modric, krvavitve, zmanjšano pogostnost uriniranja, otekanje, zmedenost, izgubo vida in epileptične napade.

Zdravnik vas bo naročal na redne kontrolne preglede in skrbno nadziral zdravljenje. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom NINLARO in med zdravljenjem bo zdravnik s krvnimi preiskavami preverjal, če je število krvnih celic dovolj visoko.

Otroci in mladostniki

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila NINLARO ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo NINLARO

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki jih lahko dobite brez recepta, kot so vitamini ali zdravila rastlinskega izvora. Druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila NINLARO. Bodite še posebej pozorni, da boste zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestili, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil: karbamazepin, fenitoin, rifampicin ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Ta zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila NINLARO, zato se je treba uporabi teh zdravil izogibati.

Nosečnost in dojenje

Zdravila NINLARO ne uporabljajte med nosečnostjo, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Med uporabo zdravila NINLARO je treba prekiniti dojenje.

Med zdravljenjem z zdravilom NINLARO ne smete zanositi ali dojiti. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med zdravljenjem in še 90 dni po njegovem koncu morajo ženske v rodni dobi in moški, ki bi lahko spočeli otroka, uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije. Če med jemanjem zdravila NINLARO zanosite/partnerica zanosi, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Ker se zdravilo NINLARO uporablja v kombinaciji z lenalidomidom, se morate držati programa za preprečevanje nosečnosti, ki velja za lenalidomid, saj lahko lenalidomid škoduje nerojenemu otroku.

Glejte navodili za uporabo lenalidomida in deksametazona za dodatne informacije o nosečnosti in dojenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo NINLARO lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Med jemanjem zdravila NINLARO lahko začutite utrujenost in omotico. V primeru pojava teh neželenih učinkov ne smete voziti vozil ali upravljati strojev.

3. Kako jemati zdravilo NINLARO

Zdravljenje z zdravilom NINLARO mora predpisati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta.

Zdravilo NINLARO uporabljamo skupaj z lenalidomidom (zdravilo, ki vpliva na delovanje imunskega sistema) in deksametazonom (protivnetno zdravilo).

Zdravljenje z zdravilom NINLARO, lenalidomidom in deksametazonom poteka v 4-tedenskih ciklih. Zdravilo NINLARO se jemlje enkrat na teden (na isti dan v tednu) prve 3 tedne vsakega cikla zdravljenja. Priporočeni odmerek je ena 4 mg kapsula peroralno (skozi usta).

Priporočeni odmerek lenalidomida je 25 mg enkrat na dan prve 3 tedne vsakega cikla zdravljenja. Priporočeni odmerke deksametazona je 40 mg enkrat na teden na isti dan v tednu vse 4 tedne vsakega cikla zdravljenja.

Shema odmerjanja: Jemanje zdravila NINLARO skupaj z lenalidomidom in deksametazonom

✓ Vzemite zdravilo

	1. teden		2. teden		3. teden		4. teden	
	1. dan	2. do 7. dan	8. dan	9. do 14. dan	15. dan	16. do 21. dan	22. dan	23. do 28. dan
NINLARO	✓		✓		✓			
lenalidomid	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno		
deksametazon	✓		✓		✓		✓	

Za nadaljnje informacije o uporabi in učinkih drugih zdravil preberite tudi ustrezno navodilo za uporabo, ki je priloženo tem zdravilom.

Bolnikom, ki imajo težave z jetri ali ledvicami, lahko zdravnik predpiše zdravljenje s 3 mg kapsulami zdravila NINLARO. V primeru pojava neželenih učinkov lahko zdravnik predpiše zdravljenje s 3 mg ali 2,3 mg kapsulami zdravila NINLARO. Zdravnik lahko prilagodi tudi odmerke drugih zdravil.

Kako in kdaj vzeti zdravilo NINLARO

- Zdravilo NINLARO vzemite vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po hrani.
- Kapsulo pogoltnite celo skupaj z vodo. Kapsule ne smete drobiti, žvečiti ali odpirati.
- Vsebina kapsule ne sme priti v stik s kožo. Če prašek po nesreči pride v stik s kožo, kožo temeljito umijte z milom in vodo. Če se kapsula zdrobi, prašek previdno očistite brez dviganja prahu v zrak.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila NINLARO, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila NINLARO, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližjem urgentnem centru. Ovojnino zdravila vzemite s seboj.

Trajanje zdravljenja z zdravilom NINLARO

Z zdravljenjem morate nadaljevati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte.

Če ste pozabili vzeti zdravilo NINLARO

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila ali ste odmerek odložili, pozabljeni odmerek vzemite, če je do naslednjega predvidenega odmerka še več kot 3 dni oziroma 72 ur. Če je do naslednjega predvidenega odmerka manj kot 3 dni oziroma 72 ur, pozabljenega odmerka ne smete vzeti.

Če potem, ko ste vzeli odmerek zdravila bruhate, ne smete vzeti dodatnega odmerka. Vzemite le naslednji predvideni odmerek ob predvidenem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Svojega zdravnika ali farmacevta nemudoma obvestite, če se pojavi kateri koli od naslednjih zelo pogostih resnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:

- zmanjšanje števila trombocitov v krvi (trombocitopenija), kar lahko poveča tveganje za krvavitve iz nosu in hiter pojav modric
- siljenje na bruhanje, bruhanje in driska
- odrevenelost, mravljinca ali pekoč občutek v rokah in nogah (periferna nevropatija)
- otekanje nog ali stopal (periferni edem)
- kožni izpuščaji, ki je lahko srbeč, in omejen na posamezne predele ali razširjen po celem telesu

Poleg tega svojega zdravnika nemudoma obvestite, če opazite katerega izmed redkih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov:

- hud kožni izpuščaji, kot sta rdeči do škrlatni izpuščaji (Sweetov sindrom) ali izpuščaji z luščenjem kože in razjedami po ustni votlini (Stevens-Johnsonov sindrom)
- mišična oslabelost, izguba občutkov v prstih na nogah ali stopalih ali izguba sposobnosti gibanja nog (transverzalni mielitis)
- spremembe vida, spremembe duševnega stanja ali epileptični napadi (sindrom posterorne reverzibilne encefalopatije)
- hitro odmrtnje rakavih celic, kar lahko povzroči omotico, zmanjšano pogostnost uriniranja, zmedenost, bruhanje, siljenje na bruhanje, otekanje, težko dihanje (kratka sapa) ali motnje srčnega ritma (sindrom tumorske lize)
- redka krvna bolezen, ki je posledica nastanka krvnih strdkov, in lahko povzroči utrujenost, zvišano telesno temperaturo, pojav modric, krvavitve, na primer krvavitve iz nosu, zmanjšano pogostnost uriniranja, otekanje, zmedenost, izgubo vida in epileptične napade (trombotična mikroangiopatija, trombotična trombocitopenična purpura)

Drugi možni neželeni učinki

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če katerikoli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen.

Zelo pogosti neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov:

- zaprtje
- bolečine v hrbtu
- simptomi podobni gripi (okužba zgornjih dihal)
- občutek utrujenosti ali oslabelosti (utrujenost)
- zmanjšano število belih krvnih celic imenovanih nevtrofilci (nevtropenija), kar lahko poveča tveganje za okužbo
- zmanjšanje želje po hrani (zmanjšanje apetita)

- nepravilen srčni utrip (aritmija)
- težave z vidom, vključno z zamegljenim vidom, suhimi očmi in pordelimi očmi (konjunktivitis)

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pojavijo pri do 1 od 10 bolnikov:

- ponovna aktivnost virusa noric (pasavec), kar lahko povzroči kožni izpuščaj in bolečino (herpes zoster)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- težko dihanje (kratka sapa) ali trdovraten kašelj ali piskajoče dihanje (srčno popuščanje)
- rumeno obarvanje očesnih beločnic in kože (zlatenica, ki je lahko simptom okvare jeter)
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi (hipokaliemija)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila NINLARO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnih omotih, ovojnini v obliki listnice in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kakršno koli poškodbo ali druge znake, da je bila ovojnina zdravila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo NINLARO

NINLARO 2,3 mg trde kapsule:

- Učinkovina je iksazomib. Ena kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in smukec.
 - Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171) in rdeči železov oksid (E172).
 - Črnilo za tisk vsebuje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

NINLARO 3 mg trde kapsule:

- Učinkovina je iksazomib. Ena kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in smukec.
 - Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171) in črni železov oksid (E172).
 - Črnilo za tisk vsebuje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

NINLARO 4 mg trde kapsule:

- Učinkovina je iksazomib. Ena kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in smukec.
 - Ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
 - Črnilo za tisk vsebuje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

Izgled zdravila NINLARO in vsebina pakiranja

NINLARO 2,3 mg trde kapsule: Svetlo rožnata trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na kapici in "2.3 mg" na telesu.

NINLARO 3 mg trde kapsule: Svetlo siva trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na kapici in "3 mg" na telesu.

NINLARO 4 mg trde kapsule: Svetlo oranžna trda kapsula velikosti 3, s črno oznako "Takeda" na kapici in "4 mg" na telesu.

Eno pakiranje vsebuje 3 trde kapsule, tri posamezne škatle, v katerih je pretisni omot pakiran v obliki listnice. V vsakem pretisnem omotu je ena kapsula.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danska

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234722722

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 14 99 00
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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.