

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NINLARO 2,3 mg kovat kapselit
NINLARO 3 mg kovat kapselit
NINLARO 4 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

NINLARO 2,3 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 3,3 milligrammaa iksatsomibisitraattia, joka vastaa 2,3 mg:aa iksatsomibia.

NINLARO 3 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 4,3 milligrammaa iksatsomibisitraattia, joka vastaa 3 mg:aa iksatsomibia.

NINLARO 4 mg kovat kapselit

Yksi kapseli sisältää 5,7 milligrammaa iksatsomibisitraattia, joka vastaa 4 mg:aa iksatsomibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova kapseli.

NINLARO 2,3 mg kovat kapselit

Vaalean pinkki koon 4 kova liivatekapseli, jossa kannessa merkintä ”Takeda” ja rungossa merkintä ”2.3 mg” mustalla musteella

NINLARO 3 mg kovat kapselit

Vaalean harmaa koon 4 kova liivatekapseli, jossa kannessa merkintä ”Takeda” ja rungossa merkintä ”3 mg” mustalla musteella

NINLARO 4 mg kovat kapselit

Vaalean oranssi koon 3 kova liivatekapseli, jossa kannessa merkintä ”Takeda” ja rungossa merkintä ”4 mg” mustalla musteella

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

NINLARO on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa sellaisten multipplia myeloomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloitus ja seuranta tapahtuvat multipplien myelooman hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Iksatsomibi suositeltu aloitusannos on 4 mg suun kautta kerran viikossa 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1, 8 ja 15.

Lenalidomidin suositeltu aloitusannos on 25 mg vuorokaudessa 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1–21.

Deksametasonin suositeltu aloitusannos on 40 mg 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1, 8, 15 ja 22.

Antoaikataulu: iksatsomibi yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa

28-päiväinen hoitojakso (4 viikon hoitojakso)								
	Viikko 1		Viikko 2		Viikko 3		Viikko 4	
	Päivä 1	Päivät 2–7	Päivä 8	Päivät 9–14	Päivä 15	Päivät 16–21	Päivä 22	Päivät 23–28
Iksatsomibi	✓		✓		✓			
Lenalidomidi	✓	✓ Päivittäin	✓	✓ Päivittäin	✓	✓ Päivittäin		
Deksametasoni	✓		✓		✓		✓	

✓ = lääkevalmisteen otto

Lisätietoa lenalidomidista ja deksametasonista, ks. kyseisten lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Ennen uuden hoitojakson aloittamista:

- Absoluuttisen neutrofiiliarvon on oltava $\geq 1 \times 10^9/l$
- Trombosyyttiarvon on oltava $\geq 75 \times 10^9/l$
- Ei-hematologisen toksisuuden on yleensä korjautettava lääkärin harkinnan mukaan potilaan lähtötasolle tai asteen ≤ 1 tasolle.

Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai potilas ei enää siedä hoitoa. Iksatsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmän käyttö yli 24 hoitojakson ajan perustuu aina potilaskohtaiseen hyöty-riskiarvioon, sillä yli 24 hoitojaksoa kestävästä käytöstä on niukasti siedettävyyss- ja toksisuustietoja (ks. kohta 5.1).

Myöhästyneet tai ottamatta jääneet annokset

Jos iksatsomibiannoksen ottaminen myöhästyy tai annos jää ottamatta, kyseinen annos otetaan vain, jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on ≥ 72 tuntia aikaa. Ottamatta jäänyttä annosta ei saa enää ottaa, jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on alle 72 tuntia. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa ottamatta jääneen annoksen korvaamiseksi.

Jos potilas oksentaa annoksen ottamisen jälkeen, hänen ei pidä ottaa uutta annosta. Lääkkeen ottamista jatketaan ottamalla seuraava annos aikataulun mukaisesti.

Annosmuutokset

Iksatsomibiannoksen pienentäminen kuvataan Taulukossa 1, ja annosmuutosohjeet esitetään Taulukossa 2.

Taulukko 1: iksatsomibi -annoksen pienentäminen

Suosittelu aloitusannos*	Ensimmäinen pienennyskerta	Toinen pienennyskerta	Lopetetaan
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Pienennettyä 3 mg:n annosta suositellaan potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD).

Trombosytopenia, neutropenia ja ihottuma voivat johtua joko iksatsomibi sta tai lenalidomidista. Niiden ilmetessä on suositeltavaa muuttaa iksatsomibi- ja lenalidomidiannoksia vuorotellen. Kyseisten toksisuuksien kohdalla ensimmäinen annosmuutos on lenalidomidihoidon tauottaminen tai sen annoksen pienentäminen. Annoksen pienentäminen näiden toksisuustyyppien vuoksi, ks. lenalidomidin valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Taulukko 2: iksatsomibi-annosmuutosohjeet, kun valmistetta käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa

Hematologinen toksisuus	Suosittelavat toimet
Trombosytopenia (trombosyytti-arvo)	
Trombosyytti-arvo $< 30 \times 10^9/l$	- Iksatsomibi ja lenalidomidi tauotetaan, kunnes trombosyytti-arvo on $\geq 30 \times 10^9/l$. - Tilan korjautumisen jälkeen lenalidomidihoidoa jatketaan lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukaisesti yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ja iksatsomibihoitoa jatketaan viimeisimmällä käytössä olleella annoksella. - Jos trombosyytti-arvo laskee uudelleen tasolle $< 30 \times 10^9/l$, iksatsomibi ja lenalidomidi tauotetaan, kunnes trombosyytti-arvo on $\geq 30 \times 10^9/l$. - Tilan korjautumisen jälkeen iksatsomibihoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ja lenalidomidihoidoa jatketaan viimeisimmällä käytössä olleella annoksella.*
Neutropenia (absoluuttinen neutrofiiliarvo)	
Absoluuttinen neutrofiiliarvo $< 0,5 \times 10^9/l$	- Iksatsomibi ja lenalidomidi tauotetaan, kunnes absoluuttinen neutrofiiliarvo on $\geq 0,5 \times 10^9/l$. G-CSF-valmisteen lisäämistä hoitoon harkitaan kliinisten suositusten mukaisella tavalla. - Tilan korjautumisen jälkeen lenalidomidihoidoa jatketaan lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukaisesti yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ja iksatsomibi-hoitoa jatketaan viimeisimmällä käytössä olleella annoksella. - Jos absoluuttinen neutrofiiliarvo laskee uudelleen tasolle $< 0,5 \times 10^9/l$, iksatsomibi ja lenalidomidi tauotetaan, kunnes absoluuttinen neutrofiiliarvo on $\geq 0,5 \times 10^9/l$. - Tilan korjautumisen jälkeen iksatsomibi-hoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ja lenalidomidihoidoa jatketaan viimeisimmällä käytössä olleella annoksella.*
Ei-hematologinen toksisuus	
Suosittelavat toimet	
Ihottuma	
Aste [†] 2 tai 3	- Lenalidomidi tauotetaan, kunnes ihottuma korjautuu asteen ≤ 1 tasolle. - Tilan korjautumisen jälkeen lenalidomidihoidoa jatketaan lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukaisesti yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. - Jos asteen 2 tai 3 ihottuma uusiutuu, iksatsomibi ja lenalidomidi tauotetaan, kunnes ihottuma korjautuu asteen ≤ 1 tasolle. - Tilan korjautumisen jälkeen iksatsomibihoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella ja lenalidomidihoidoa jatketaan viimeisimmällä käytössä olleella annoksella.*
Aste 4	Hoito lopetetaan.

Taulukko 2: iksatsomibi-annosmuutosohjeet, kun valmistetta käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa

Perifeerinen neuropatia	
Asteen 1 perifeerinen neuropatia ja kipuja tai Asteen 2 perifeerinen neuropatia	- Iksatsomibi tauotetaan, kunnes perifeerinen neuropatia korjautuu asteen ≤ 1 tasolle ilman kipuja tai potilaan lähtötasolle. - Tilan korjautumisen jälkeen iksatsomibihoitoa jatketaan viimeisimmällä käytössä olleella annoksella.
Asteen 2 perifeerinen neuropatia ja kipuja tai Asteen 3 perifeerinen neuropatia	- Iksatsomibihoito tauotetaan. Toksisuuden pitää yleensä korjautua lääkärin harkinnan mukaan potilaan lähtötasolle tai asteen ≤ 1 tasolle ennen kuin iksatsomibihoitoa voidaan jatkaa. - Tilan korjautumisen jälkeen iksatsomibihoitoa jatketaan yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.
Asteen 4 perifeerinen neuropatia	Hoito lopetetaan.
Muut ei-hematologiset toksisuudet	
Muut Asteen 3 tai 4 ei-hematologiset toksisuudet	- Iksatsomibihoito tauotetaan. Toksisuuden pitää yleensä korjautua lääkärin harkinnan mukaan potilaan lähtötasolle tai enintään asteen 1 tasolle ennen kuin iksatsomibihoitoa voidaan jatkaa. - Jos toksisuus johtuu iksatsomibista, iksatsomibihoitoa jatketaan potilaan tilan korjautumisen jälkeen yhtä annostasoa pienemmällä annoksella.

*Jos toksisuus uusiutuu, lenalidomidiannosta ja iksatsomibi-annosta muutetaan vuorotellen.

†Vaikeusasteet perustuvat Yhdysvaltain National Cancer Institute -instituutin Common Terminology Criteria -kriteerien (CTCAE) versioon 4.03.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Iksatsomibihoitoa saavien potilaiden kohdalla on harkittava profylaktisen viruslääkityksen käyttöä vyöruusun uudelleenaktivoitumisriskin pienentämiseksi. Iksatsomibitutkimuksissa vyöruusun ilmaantuvuus oli pienempi potilailla, jotka saivat profylaktista viruslääkitystä, kuin niillä, joille profylaktista lääkitystä ei annettu.

Iksatsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa saaville potilaille suositellaan potilaan taustariskien ja kliinisen tilan mukaista tromboosiprofylaksia.

Muut mahdollisesti tarvittavat samanaikaiset lääkevalmisteet, ks. lenalidomidin ja deksametasonin voimassa olevat valmisteyhteenvedot.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Yli 65-vuotiaiden potilaiden iksatsomibiannosta ei tarvitse muuttaa.

Yli 75-vuotiaiden potilaiden joukosta 13 iksatsomibiryhmän potilasta (28 %) ja 10 lumeryhmän potilasta (16 %) keskeytti hoidon. Yli 75-vuotiaiden potilaiden joukossa 10:llä iksatsomibiryhmän potilaalla (21 %) ja 9:llä lumeryhmän potilaalla (15 %) todettiin sydämen rytmihäiriöitä.

Maksan vajaatoiminta

Iksatsomibiannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ viitearvojen yläraja [ULN] ja aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $> 1-1,5 \times$ ULN ja ASAT mikä tahansa). Pienennettyä annosta, 3 mg, suositellaan,

jos potilaalla on keskivaikea (kokonaisbilirubiini > 1,5–3 x ULN) tai vaikea (kokonaisbilirubiini > 3 x ULN) maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Iksatsomibiannosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 30 ml/min). Pienennettyä annosta, 3 mg, suositellaan, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Iksatsomibi ei dialysoidu, joten se voidaan antaa dialyysijankohdasta riippumatta (ks. kohta 5.2).

Annostelusuositukset munuaisten vajaatoimintapotilaille, ks. lenalidomidin valmisteyhteenvedo.

Pediatriset potilaat

Iksatsomibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Iksatsomibi otetaan suun kautta.

Iksatsomibi otetaan suunnilleen samaan kellonaikaan kunkin hoitjakson päivinä 1, 8 ja 15, viimeistään 1 tuntia ennen ruokaa tai aikaisintaan 2 tuntia ruoan jälkeen (ks. kohta 5.2). Kapseli nielaistaan kokonaisena veden kera. Sitä ei saa murskata, pureskella eikä avata (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Iksatsomibia käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; muut vasta-aiheet, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Iksatsomibia käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; muut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Trombosytopenia

Iksatsomibihoidon yhteydessä on raportoitu trombosytopeniaa (ks. kohta 4.8). Trombosyyttiarvojen nadiiri saavutetaan tyypillisesti kunkin 28-päiväisen hoitjakson päivien 14–21 välillä, ja arvot korjautuvat lähtötasolle seuraavan hoitjakson alkuun mennessä (ks. kohta 4.8).

Trombosyyttiarvoja on seurattava iksatsomibihoidon aikana vähintään kerran kuukaudessa. Tiiviimpää seurantaa on harkittava ensimmäisten kolmen hoitjakson aikana lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukaisella tavalla. Trombosytopeniaa voidaan hoitaa annosmuutoksin (ks. kohta 4.2) ja trombosyyttisiirroin tavanomaisten hoitosuositusten mukaisesti.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus

Iksatsomibihoidon yhteydessä on raportoitu ripulia, ummetusta, pahoinvointia ja oksentelua, jotka ovat joskus vaatineet pahoinvointi- ja ripulilääkkeitä ja tukihoitoja (ks. kohta 4.8). Annosta on muutettava, jos potilaalla on vaikeita (aste 3–4) oireita (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on vaikeita ruoansulatuskanavan oireita, on suositeltavaa seurata seerumin kaliumpitoisuutta.

Perifeerinen neuropatia

Iksatsomibin käytön yhteydessä on raportoitu perifeeristä neuropatiaa (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava perifeerisen neuropatian oireiden varalta. Perifeerisen neuropatian ilmaantuminen tai paheneminen voi vaatia annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

Ääreisosien turvotus

Iksatsomibin käytön yhteydessä on raportoitu ääreisosien turvotusta (ks. kohta 4.8). Mahdolliset perussyyt on arvioitava ja potilaalle on annettava tukihoitoa tarpeen mukaan. Jos potilaalla on asteen 3 tai 4 oireita, deksametasonin annosta on muutettava kyseisen valmisteeseen valmisteyhteenvedon mukaisesti, tai iksatsomibin annosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Ihoreaktiot

Iksatsomibin käytön yhteydessä on raportoitu ihottumaa (ks. kohta 4.8). Ihottuman tukihoito on tarpeen, tai jos potilaalla on vähintään asteen 2 oireita, annosta muutetaan (ks. kohta 4.2). Iksatsomibihoiton yhteydessä on harvoin raportoitu myös vaikeita ihoon liittyviä haittavaikutuksia (severe cutaneous adverse reaction; SCAR), mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.8).

Iksatsomibia määrättäessä potilaille pitää kertoa ihoreaktioiden merkeistä ja oireista ja heidän tilaansa on seurattava tarkasti niiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia merkkejä ja oireita ilmenee, iksatsomibin käyttö on lopetettava välittömästi ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa (mikäli se on mahdollista).

Jos potilaalle on kehittynyt vaikea reaktio, kuten SJS tai TEN, iksatsomibin käytön yhteydessä, iksatsomibihoitoa ei saa enää aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Tromboottinen mikroangiopatia

Tromboottisen mikroangiopatian tapauksia, mukaan lukien tromboottista trombositopenistä purppuraa, on raportoitu iksatsomibia saaneilla potilailla. Osa tapahtumista on johtanut kuolemaan. Tromboottisen mikroangiopatian merkkien ja oireiden ilmaantumista pitää seurata. Jos tätä diagnoosia epäillään, lopeta iksatsomibin anto ja arvioi, onko potilaalla mahdollisesti tromboottinen mikroangiopatia. Jos tromboottinen mikroangiopatia suljetaan pois, iksatsomibin käyttö voidaan aloittaa uudelleen. Ei ole tiedossa, onko iksatsomibin käytön uudelleen aloittaminen turvallista, jos potilaalla on aiemmin ollut tromboottinen mikroangiopatia.

Maksatoksisuus

Iksatsomibin käytön yhteydessä on melko harvinaisena raportoitu lääkkeen aiheuttamia maksavaurioita, maksasoluvaurioita, rasvamaksaa, kolestaattista hepatiittia ja maksatoksisuutta (ks. kohta 4.8). Maksaentsyymejä on seurattava säännöllisesti, ja jos potilaalla on asteen 3 tai 4 oireita, annosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Raskaus

Naisten on vältettävä raskautta iksatsomibi-hoidon aikana, jos iksatsomibia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa iksatsomibi-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä erittäin tehokasta ehkäisyä iksatsomibi-hoidon aikana ja 90 päivää hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES) on ilmennyt iksatsomibia käyttävillä potilailla. PRES on harvinainen, palautuva neurologinen häiriö, jonka oireita voivat olla kouristuskouristukset, verenpaineen kohoaminen, päänsärky, tajunnantilan muutokset ja näköhäiriöt. Diagnoosi vahvistetaan aivojen kuvauksella, mieluiten magneettikuvauksella. Jos potilaalle kehittyy PRES, iksatsomibin käyttö lopetetaan.

Vahvat CYP3A4:n induktorit

Vahvat induktorit saattavat heikentää iksatsomibin tehoa, joten voimakkaiden CYP3A:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, fenytoiinin, rifampisiinin ja mäkikuisman (*Hypericum perforatum*), samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti sairauden hallinnassa pysymisen selvittämiseksi, jos samanaikaista vahvan CYP3A4:n induktorin käyttöä ei voida välttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

CYP-entsyymien estäjät

Iksatsomibin käyttö samanaikaisesti klaritromysiinin (vahva CYP3A:n estäjä) kanssa ei muuttanut systeemistä iksatsomibialtistusta kliinisesti merkittävästi. Iksatsomibin $C_{\max}$ pieneni 4 % ja AUC-arvo suureni 11 %. Iksatsomibiannosta ei siis tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään vahvoja CYP3A:n estäjiä.

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella iksatsomibin käyttö samanaikaisesti vahvojen CYP1A2:n estäjien kanssa ei muuttanut systeemistä iksatsomibialtistusta kliinisesti merkittävästi. Iksatsomibiannosta ei siis tarvitse muuttaa, jos samanaikaisesti käytetään vahvoja CYP1A2:n estäjiä.

CYP-entsyymien induktorit

Iksatsomibin käyttö samanaikaisesti rifampisiinin kanssa pienensi iksatsomibin $C_{\max}$ -arvoa 54 % ja AUC-arvoa 74 %. Vahvojen CYP3A:n induktorien ja iksatsomibin samanaikainen käyttö ei siis ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Iksatsomibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Iksatsomibi ei estä CYP-isoentsyymien 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eikä 3A4/5 toimintaa palautuvasti eikä aikariippuvaisesti. Iksatsomibi ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4/5-toimintaa eikä vastaavia immunoreaktiivisten proteiinien pitoisuuksia. Iksatsomibi ei oletettavasti aiheuta CYP-toiminnan estosta eikä indusoitumisesta johtuvia lääkeaineinteraktioita.

Kuljettajaproteiineista johtuvat yhteisvaikutukset

Iksatsomibi on heikon affiniteetin omaava P-gp:n substraatti. Iksatsomibi ei ole BCRP:n, MRP2:n eikä maksan OATP-kuljettajien substraatti. Iksatsomibi ei estä P-gp-, BCRP-, MRP2-, OATP1B1-, OATP1B3-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1- eikä MATE2-K-toimintaa. Iksatsomibi ei oletettavasti aiheuta kuljettajaproteiinivälitteisiä lääkeaineinteraktioita.

Ehkäisytabletit

Deksametasonin tiedetään olevan heikko tai kohtalainen CYP3A4:n ja muiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien induktori. Koska iksatsomibia käytetään yhdessä deksametasonin kanssa, on otettava huomioon, että ehkäisytablettien teho voi heikentyä. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Iksatsomibia käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa; muut hedelmällisyyttä, raskautta ja imetystä koskevat seikat, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset / ehkäisy miehille ja naisille

Mies- ja naispotilaiden, jotka voivat saada lapsia, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Iksatsomibin käyttöä ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Deksametasonin tiedetään olevan heikko tai kohtalainen CYP3A4:n ja muiden entsyymien ja kuljettajaproteiinien induktori. Koska iksatsomibia käytetään yhdessä deksametasonin kanssa, on otettava huomioon, että ehkäisytablettien teho voi heikentyä. Tämän vuoksi ehkäisytabletteja käyttävien naisten on käytettävä lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää.

Raskaus

Iksatsomibin käyttöä ei suositella raskauden aikana, sillä käyttö raskauden aikana voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Naisten on siis vältettävä raskautta iksatsomibi-hoidon aikana.

Iksatsomibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Iksatsomibia käytetään yhdessä lenalidomidin kanssa. Lenalidomidi on rakenteellisesti sukua talidomidille. Talidomidi on tunnettu ihmiselle teratogeeninen vaikuttava aine, joka aiheuttaa vaikeita, henkeä uhkaavia kehityshäiriöitä. Lenalidomidin käytön raskauden aikana odotetaan johtavan ihmisellä teratogeenisiin vaikutuksiin. Lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelman ehtojen on täyttyttävä kaikkien potilaiden kohdalla, ellei ole luotettavaa näyttöä siitä, ettei potilas voi saada lapsia. Ks. lenalidomidin ajantasainen valmisteyhteenvedo.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö iksatsomibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Tietoja eläimillä tehdyistä tutkimuksista ei ole saatavilla. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, joten imetys on lopetettava.

Iksatsomibia annetaan yhdistelmänä lenalidomidin kanssa, joten imetys on lopetettava lenalidomidin käytön vuoksi.

Hedelmällisyys

Iksatsomibin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Iksatsomibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kliinisissä tutkimuksissa on todettu uupumusta ja huimausta. Potilaille on kerrottava, että heidän ei pidä ajaa eikä käyttää koneita, jos heillä esiintyy näitä oireita.

4.8 Haittavaikutukset

Iksatsomibia käytetään yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa. Muut haittavaikutukset, ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

NINLAROn turvallisuusprofiili perustuu saatavilla oleviin kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin sekä markkinoille tulon jälkeen saatuun kokemukseen. Alla sekä Taulukossa 3 kuvatut haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Ellei toisin ole ilmoitettu, alla esitetyt tiedot ovat yhdistettyjä turvallisuustietoja faasin 3 globaalista C16010-avaintutkimuksesta (n = 720) ja kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta, Kiinassa toteutetusta C16010-jatkotutkimuksesta (n = 115). 418 potilaan iksatsomibihoitoryhmässä ja 417 potilaan lumehoitoryhmässä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ($\geq 20\%$) olivat ripuli (47 % iksatsomibi- ja 38 % lumeryhmässä), trombosytopenia (41 % ja 24 %), neutropenia (37 % ja 36 %), ummetus (31 % ja 24 %), ylähengitystieinfektio (28 % ja 24 %), perifeerinen neuropatia (28 % ja 22 %), pahoinvointi (28 % ja 20 %), selkäkipu (25 % ja 21 %), ihottuma (25 % ja 15 %), ääreisosien turvotus (24 % ja 19 %), oksentelu (23 % ja 12 %) ja keuhkoputkitulehdus (20 % ja 15 %). Vakavia haittavaikutuksia, joita ilmoitettiin $\geq 2\%$:lla potilaista, olivat ripuli (3 %), trombosytopenia (2 %) ja keuhkoputkitulehdus (2 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavan määritelmän mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan, yleisimmät ensin mainittuina. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Haittavaikutukset potilailla, jotka saivat iksatsomibia yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (kaikki asteet, aste 3 ja aste 4)

Elinjärjestelmä/haittavaikutus	Haittavaikutukset (kaikki asteet)	Asteen 3 haittavaikutukset	Asteen 4 haittavaikutukset
Infektiot			
Ylähengitystieinfektio	Hyvin yleinen	Yleinen	
Keuhkoputkitulehdus	Hyvin yleinen	Yleinen	
Vyöruusu	Yleinen	Yleinen	
Veri ja imukudos			
Trombosytopenia*	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Neutropenia*	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Tromboottinen mikroangiopatia	Harvinainen		Harvinainen
Tromboottinen trombosytopeeninen purppura [†]	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Immuunijärjestelmä			
Anafylaktinen reaktio [†]	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Hyvin harvinainen
Angioedeema [†]	Harvinainen	Harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Tuumorilyysioireyhtymä [†]	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Hermosto			
Perifeerinen neuropatia*	Hyvin yleinen	Yleinen	
Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä* [†]	Harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
Transversaaliydeliitti [†]	Harvinainen	Harvinainen	
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	Yleinen	
Ummetus	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Yleinen	
Oksentelu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	

Elinjärjestelmä/haittavaikutus	Haittavaikutukset (kaikki asteet)	Asteen 3 haittavaikutukset	Asteen 4 haittavaikutukset
Iho ja ihonalainen kudος			
Ihottuma*	Hyvin yleinen	Yleinen	
Stevens-Johnsonin oireyhtymä†	Harvinainen	Harvinainen	
Akuutti kuumainen neutrofiilinen dermatosi	Harvinainen	Harvinainen	
Toksinen epidermaalinen nekrolyysi†	Harvinainen		Harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Selkäkipu	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	
Artralgia	Hyvin yleinen	Yleinen	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Ääreisosien turvotus	Hyvin yleinen	Yleinen	
Pyreksia	Hyvin yleinen	Melko harvinainen	

*Yhdistetty useista haittavaikutustermeistä

† Raportoitu faasin 3 tutkimusten ulkopuolella

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Hoidon keskeyttäminen

Niiden iksatsomibi-ryhmän potilaiden osuus, joilla yksi tai useampia käytetyistä kolmesta lääkevalmisteesta lopetettiin, oli kaikkien haittavaikutusten kohdalla $\leq 3\%$.

Trombosytopenia

Trombosyyttiarvon laskua tasolle $\leq 10 \times 10^9/l$ todettiin hoidon aikana 2 %:lla sekä iksatsomibiryhmän että lumeryhmän potilaista. Molemmissa hoitoryhmissä trombosyyttiarvo laski hoidon aikana tasolle $\leq 5 \times 10^9/l$ alle 1 %:lla potilaista. Iksatsomibiryhmässä 2 % ja lumeryhmässä 3 % potilaista lopetti yhden tai useampia käytetyistä kolmesta lääkevalmisteesta trombosytopenian vuoksi. Trombosytopenia ei johtanut verenvuototapahtumien eikä trombosyyttisiirtojen lisääntymiseen.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuva toksisuus

Iksatsomibiryhmässä 2 % ja lumeryhmässä 1 % potilaista lopetti yhden tai useampia käytetyistä kolmesta lääkevalmisteesta ripulin vuoksi.

Ihottuma

Ihottumaa esiintyi 25 %:lla iksatsomibiryhmän potilaista ja 15 %:lla lumeryhmän potilaista. Molemmissa ryhmissä yleisin ilmoitettu ihottumatyyppi oli makulopapulaarinen tai makulaarinen ihottuma. Asteen 3 ihottumaa ilmoitettiin 3 %:lla iksatsomibiryhmän potilaista ja 2 %:lla lumeryhmän potilaista. Molemmissa hoitoryhmissä $< 1\%$ potilaista lopetti yhden tai useampia käytetyistä kolmesta lääkevalmisteesta ihottuman vuoksi.

Perifeerinen neuropatia

Perifeeristä neuropatiaa esiintyi 28 %:lla iksatsomibiryhmän potilaista ja 22 %:lla lumeryhmän potilaista. Asteen 3 perifeeristä neuropatiaa ilmoitettiin haittavaikutuksena 2 %:lla iksatsomibiryhmän potilaista ja 1 %:lla lumeryhmän potilaista. Yleisimmin ilmoitettu haitta oli perifeerinen sensorinen neuropatia (21 % iksatsomibi- ja 15 % lumeryhmässä). Perifeeristä motorista neuropatiaa ei ilmoitettu yleisesti kummassakaan ryhmässä ($< 1\%$). Iksatsomibiryhmässä 3 % potilaista ja lumeryhmässä $< 1\%$ potilaista lopetti yhden tai useampia käytetyistä kolmesta lääkevalmisteesta perifeerisen neuropatian vuoksi.

Silmät

Silmävaivoja ilmoitettiin monilla eri termeillä, mutta yhdessä tarkasteltuna esiintymistiheys oli iksatsomibiryhmän potilailla 34 % ja lumeryhmän potilailla 28 %. Yleisimmät haittavaikutukset olivat näön hämärtyminen (iksatsomibi-ryhmässä 6 % ja lumeryhmässä 5 %), kuivasilmäisyys (iksatsomibiryhmässä 6 % ja lumeryhmässä 1 %), sidekalvotulehdus (iksatsomibiryhmässä 8 % ja lumeryhmässä 2 %) ja kaihi (iksatsomibiryhmässä 13 % ja lumeryhmässä 17 %). Asteen 3 haittavaikutuksia ilmoitettiin 6 %:lla iksatsomibiryhmän potilaista ja 8 %:lla lumeryhmän potilaista.

Muut haittavaikutukset

Faasin 3 globaalin C16010-avaintutkimuksen (n = 720) ja kaksoissokkoutetun, lumekontrolloidun, Kiinassa toteutetun C16010-jatkotutkimuksen (n = 115) yhdistetyissä tiedoissa seuraavia haittavaikutuksia esiintyi yhtä usein iksatsomibi- ja lumeryhmissä: uupumus (28 % iksatsomibi- ja 26 % lumeryhmässä), ruokahalun heikkeneminen (13 % ja 11 %), hypotensio (5 % ja 4 %), sydämen vajaatoiminta[†] (5 % molemmissa ryhmissä), rytmihäiriöt[†] (17 % ja 16 %) ja maksan toimintahäiriö[†] (mukaan lukien maksaentsyymiarvojen muutokset; 11 % ja 9 %).

Vaikeiden (asteen 3–4) hypokalemiatapahtumien esiintymistiheys oli suurempi iksatsomibiryhmässä (7 %) kuin lumeryhmässä (2 %).

Kuolemaan johtaneita sieni- tai virusperäisiä keuhkokuumeita ilmoitettiin harvoin iksatsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla.

[†]Vakioidut MedDRA-hakulausekkeet (SMQ)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostusta on ilmoitettu NINLARO-valmistetta käyttävillä potilailla. Yliannostuksen oireet ovat yleisesti ottaen vastaavia kuin NINLARO-valmisteen tunnetut riskit (ks. kohta 4.8). 12 mg:n yliannoksesta (otettu kerralla) on seurannut vakavia haittavaikutuksia, kuten vaikeaa pahoinvointia, aspiraatiokeuhkokuumetta, monielinlääkitystä ja kuolemaa.

Iksatsomibin yliannokselle ei tunneta spesifistä vastalääkettä. Yliannostustapauksessa potilaan tilaa seurataan tarkasti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 4.8) ja hänelle annetaan asianmukaista elintoimintoja tukevaa hoitoa. Iksatsomibi ei dialysoidu (ks. kohta 5.2).

Yliannostus oli yleisintä NINLARO-valmisteen käyttöä aloittavilla potilailla. Hoitoa aloittavien potilaiden kanssa pitää keskustella annostusohjeiden huolellisen noudattamisen tärkeydestä. Neuvo potilaita ottamaan suositeltu annos ohjeiden mukaan, sillä yliannostus on johtanut kuolemaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XG03

Vaikutusmekanismi

Iksatsomibisitraatti on aihiolääke, joka hydrolysoituu fysiologisissa oloissa nopeasti biologisesti aktiivisen iksatsomibin muotoon.

Iksatsomibi on suun kautta otettava, erittäin selektiivinen, reversiibeli proteasomin estäjä. Iksatsomibi sitoutuu ensisijaisesti 20S-proteasomin beeta-5-alayksikköön ja estää sen kymotrypsiinin kaltaista toimintaa.

Iksatsomibi indusoi useiden kasvainsolutyypin apoptoosia *in vitro*. Iksatsomibilla todettiin olevan *in vitro* sytotoksinen vaikutus myeloomasoluihin, joita oli kerätty potilailta, joiden tauti oli uusiutunut useiden aiempien hoitojen (mm. bortetsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin) jälkeen. Iksatsomibin ja lenalidomidin yhdistelmähoidolla todettiin olevan synergistinen sytotoksinen vaikutus multippelin myelooman solulinjoihin. Iksatsomibi esti kasvainten kasvua *in vivo* erilaisissa ksenograftikasvainmalleissa, mm. multippelin myelooman malleissa. *In vitro* iksatsomibi vaikutti luuytimen mikroympäristössä esiintyviin solutyyppeihin, mm. verisuonten endoteelisoluihin, osteoklasteihin ja osteoblasteihin.

Sydämen elektrofysiologia

Farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan analyysissä, jossa oli mukana 245 potilasta, iksatsomibi ei pidentänyt QT_c-aikaa kliinisesti merkittäviä altistuksia käytettäessä. Mallinnukseen perustuvan analyysin mukaan QT_{cf}-ajan keskimuutos lähtötilanteesta oli 4 mg:n annoksilla arviolta 0,07 ms (90 % lv -0,22, 0,36). Iksatsomibipitoisuuksien ja RR-välin pituuden välillä ei ollut havaittavaa yhteyttä, mikä viittaa siihen, että iksatsomibilla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta syketiheyteen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Iksatsomibin tehoa ja turvallisuutta yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa arvioitiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, superioriteettia arvioineessa faasin 3 monikeskustutkimuksessa (C16010) potilailla, joilla oli uusiutunut ja/tai refraktaarinen multippeli myelooma ja jotka olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Yhteensä 722 potilasta (lähtöryhmien mukainen populaatio [ITT]) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko iksatsomibin, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (n = 360; iksatsomibihoito) tai lumelääkkeen, lenalidomidin ja deksametasonin yhdistelmää (n = 362; lumehoito), kunnes tauti eteni tai potilas ei enää sietänyt hoitoa. Tutkimukseen otettujen potilaiden multippeli myelooma oli refraktaarinen (mahdollisesti primaaristi refraktaarinen), uusiutunut aiemman hoidon jälkeen tai uusiutunut ja resistentti jollekin aiemmalle hoidolle. Tutkimukseen hyväksyttiin potilaita, jotka vaihtoivat hoitoa ennen taudin etenemistä, ja potilaita, joilla oli hallinnassa oleva sydän- tai verisuonisairaus. Faasin 3 tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka olivat resistenttejä lenalidomidille tai proteasomin estäjille tai jotka olivat saaneet yli kolmea aiempaa hoitoa. Tässä tutkimuksessa resistentin taudin määritelmänä oli taudin eteneminen hoidon aikana tai 60 vuorokauden kuluessa viimeisen lenalidomidiannoksen tai proteasomin estäjän annoksen jälkeen. Näistä potilasryhmistä on niukasti tietoa, joten on suositeltavaa tehdä huolellinen riski-hyötyarvio ennen iksatsomibihoitoa aloittamista.

Tromboosiprofylaksia suositeltiin molemmissa hoitoryhmissä kaikille potilaille lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukaisesti. Potilaat saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, kuten pahoinvointi- ja viruslääkkeitä ja antihistamiineja, lääkärin harkinnan mukaan ennaltaehkäisevästi ja/tai oireiden hoitoon.

Potilaat saivat 4 mg iksatsomibia tai lumelääkettä 28-päiväisten hoitajaksojen päivinä 1, 8 ja 15 sekä lenalidomidia (25 mg) päivinä 1–21 ja deksametasonia (40 mg) päivinä 1, 8, 15 ja 22. Munuaisten vajaatoimintapotilaille annettiin lenalidomidin valmisteyhteenvedon mukainen aloitusannos lenalidomidia. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai potilas ei enää sietänyt hoitoa.

Hoitoryhmien demografiset tiedot ja taudin piirteet olivat lähtötilanteessa tasapainossa ja vertailukelpoiset. Mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 38–91 vuotta), ja 58 % potilaista oli yli 65-vuotiaita. Potilaista 57 % oli miehiä. Potilaista 85 % oli valkoihoisia, 9 % aasialaisia ja 2 % mustia. ECOG-toimintakykyluokka oli 93 %:lla potilaista 0–1, ja 12 %:lla tauti oli lähtötilanteessa ISS-luokkaa III (n = 90). Kreatiniinipuhdistuma oli 25 %:lla potilaista < 60 ml/min. Potilaista 23 %:lla oli kevytkeuhauti, ja 12 %:lla potilaista tauti oli mitattavissa vain vapaiden kevytkeuhujen määrittelyksellä. 19 %:lla oli suuren riskin sytogeneettisiä poikkeavuuksia (del[17], t[4;14], t[14;16], n = 137), 10 %:lla oli del(17) (n = 69) ja 34 %:lla oli 1q-amplifikaatio (1q21) (n = 247). Potilaat olivat saaneet aiemmin 1–3 hoitoa (mediaani 1); näihin kuuluivat aiempi bortetsomibihoito (69 %), karfilsomibihoito (< 1 %), talidomidihoito (45 %), lenalidomidihoito (12 %) ja melfalaanihoito (81 %). Potilaista 57 %:lle oli tehty aiemmin kantasolusiirto. Potilaista 77 %:lla tauti oli uusiutunut aiempien hoitojen jälkeen, ja 11 % oli resistenttejä aiemmille hoidoille. Kaikkiaan 6 %:lla potilaista oli dokumentoitu primaaristi refraktaarinen tauti (määritelmä: kaikkien aiempien hoitojen parhaana vasteena stabiili tauti tai taudin eteneminen).

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) International Myeloma Working Group -työryhmän (IMWG) vuoden 2011 Consensus Uniform Response Criteria -vastekriteereillä arvioituna. riippumaton arviointilautakunta arvioi vastekriteerien täyttymisen sokkoutetusti keskuslaboratoriosta saatujen tulosten perusteella. Vaste arvioitiin 4 viikon välein taudin etenemiseen asti. Ensisijaisessa analyysissä (seurannan mediaanikesto 14,7 kk ja hoitojaksojen mediaani 13) etenemisvapaassa elossaoloajassa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero hoitoryhmien välillä. Etenemisvapaan elinajan tulokset esitetään yhteenvedona taulukossa 4 ja kuvassa 1. Iksatsomibi-ryhmässä kokonaisvasteprosentti oli parempi, mikä tuki etenemisvapaan elinajan pitenemistä.

Taulukko 4: Etenemisvapaa elinaika ja vastetulokset multipplia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat iksatsomibi- tai lumelääkettä yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa (lähtöryhmien mukainen populaatio, intent-to-treat, ensisijainen analyysi)

	Iksatsomibi + lenalidomidi ja deksametasoni (N = 360)	Lume + lenalidomidi ja deksametasoni (N = 362)
Etenemisvapaa elossaoloaika		
Tapahtumia, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediaani (kk)	20,6	14,7
p-arvo*	0,012	
Riskisuhde [†] (95 % lv)	0,74 (0,59; 0,94)	
Kokonaisvaste[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Vasteluokka, n (%)		
Täydellinen vaste	42 (11,7)	24 (6,6)
Erittäin hyvä osittainen vaste	131 (36,4)	117 (32,3)
Osittainen vaste	109 (30,3)	118 (32,6)
Vasteen saavuttamiseen kulunut aika (kk)		
Mediaani	1,1	1,9
Vasteen kesto[§], kk		
Mediaani	20,5	15,0

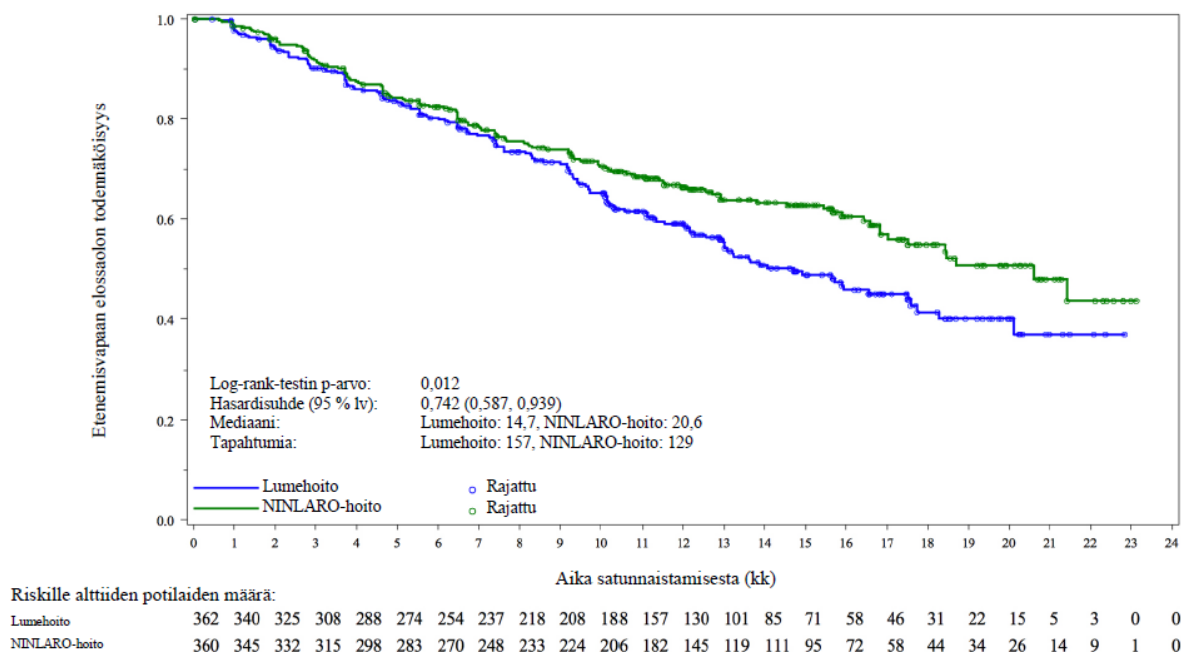
*P-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin.

[†]Hasardisuhde perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin regressiomalliin. Riskisuhde alle 1 viittaa siihen, että iksatsomibi-hoito oli parempi.

[‡]Kokonaisvasteprosentti (ORR) = täydellinen vaste (CR) + erittäin hyvä osittainen vaste (VGPR) + osittainen vaste (PR)

[§]Perustuu vasteen saavuttaneisiin potilaisiin vasteen suhteen arviointikelpoisten potilaiden populaatiossa

Kuva 1: Etenemisvapaan elinajan Kaplan–Meier-kuvio, lähtöryhmien mukainen populaatio (ITT) (ensisijainen analyysi)



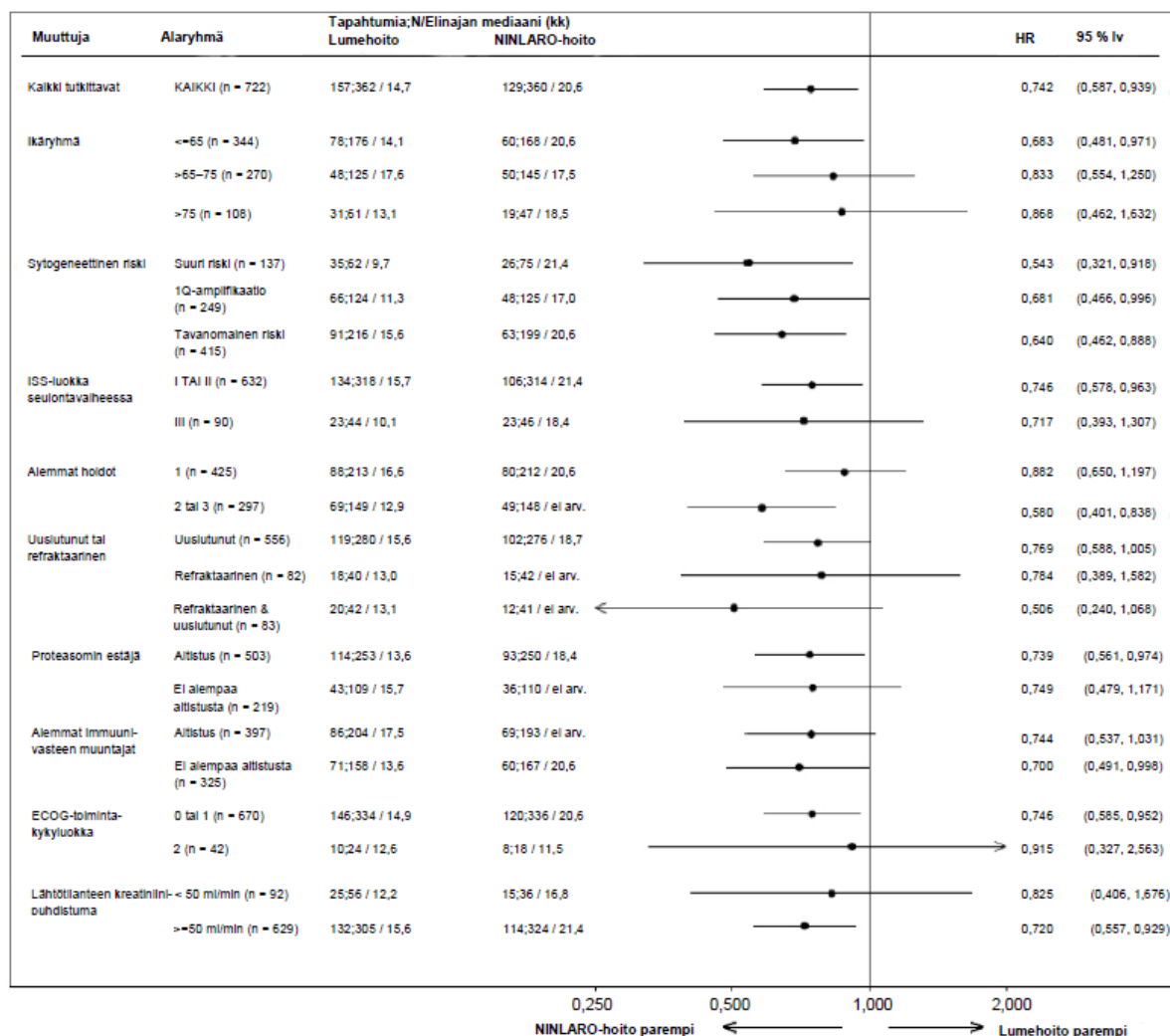
Toisessa, ei-inferentiaalisessa etenemisvapaan elossaoloajan analyysissä seuranta-ajan mediaani oli 23 kuukautta. Tässä analyysissä etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli iksatsomibihoitoryhmässä arviolta 20 kk ja lumehoitoryhmässä arviolta 15,9 kk (hr = 0,82 [95 % lv (0,67; 1,0)]) lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa. Yhtä aiempaa hoitoa saaneilla potilailla etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 18,7 kuukautta iksatsomibiryhmässä ja 17,6 kuukautta lumeryhmässä (HR = 0,99). Kahta tai kolmea aiempaa hoitoa saaneilla potilailla etenemisvapaan elossaoloajan mediaani oli 22,0 kuukautta iksatsomibiryhmässä ja 13,0 kuukautta lumeryhmässä (HR = 0,62).

Kokonaiselinajan loppuanalyysissä, kun seurannan keston mediaani oli noin 85 kuukautta, kokonaiselinajan mediaani ITT-populaatiossa oli 53,6 kuukautta iksatsomibiryhmän potilailla ja 51,6 kuukautta lumeryhmän potilailla (HR = 0,94 [95 % lv: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Yhtä aiempaa hoitoa saaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani oli 54,3 kuukautta iksatsomibiryhmässä ja 58,3 kuukautta lumeryhmässä (HR = 1,02 [95 % lv: 0,80, 1,29]). Kahta tai kolmea aiempaa hoitoa saaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani oli 53,0 kuukautta iksatsomibiryhmässä ja 43,0 kuukautta lumeryhmässä (HR = 0,85 [95 % lv: 0,64, 1,11]).

Kiinassa toteutettiin samankaltaisella tutkimusasetelmalla ja samankaltaisin soveltuvuuskriteerein satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, faasin 3 tutkimus (n = 115). Monella tutkimukseen otetuista potilaista oli taudin toteamishetkellä pitkälle edennyt, Durie–Salmonin asteen III tauti (69 %), anamneesissa vähintään 2 aikaisempaa hoitoa (60 %) ja talidomidille refraktaarinen tauti (63 %). Ensisijaisessa analyysissä (seurannan mediaani 8 kuukautta ja hoitojaksojen mediaani 6) etenemisvapaan elinajan mediaani oli iksatsomibi-hoitoryhmässä 6,7 kuukautta ja lumeryhmässä 4 kuukautta (p-arvo = 0,035; hr = 0,60). Lopullisessa kokonaiselinajan analyysissä (seurannan mediaani 19,8 kuukautta) kokonaiselinaika oli pidempi iksatsomibihoitoryhmässä kuin lumeryhmässä (p-arvo = 0,0014; HR = 0,42; 95 % lv: 0,242–0,726).

Koska multippeli myelooma on heterogeeninen sairaus, hoidosta saatu hyöty voi vaihdella eri alaryhmien välillä faasin 3 tutkimuksessa (C16010) (ks. Kuva 2).

Kuva 2. Etenemisvapaan elossaoloajan Forest plot -kaavio alaryhmissä



Faasin 3 tutkimuksessa (C16010) 10 potilaalla (5 kummassakin hoitoryhmässä) oli vaikea munuaisten vajaatoiminta lähtötilanteessa. Iksatsomibiryhmän viidestä potilaasta yhdellä potilaalla oli vahvistettu osittainen vaste ja kolmella potilaalla oli vahvistettu stabiili tauti (kuitenkin kahdella oli vahvistamaton osittainen vaste ja yhdellä vahvistamaton erittäin hyvä osittainen vaste). Lumeryhmän viidestä potilaasta kahdella oli vahvistettu erittäin hyvä osittainen vaste.

Elämänlaatu pysyi hoidon aikana ennallaan ja oli molemmissa hoitoryhmissä samankaltainen, kun sitä tarkasteltiin EORTC QLQ-C30- ja MY-20-elämänlaatumittareilla faasin 3 tutkimuksessa (C16010).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset iksatsomibin käytöstä multipppelin myelooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun iksatsomibin huippupitoisuudet plasmassa saavutettiin noin 1 tunnin kuluttua valmisteen ottamisesta. Suun kautta otetun valmisteen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on keskimäärin 58 %. Iksatsomibin AUC-arvo suurenee suhteessa annokseen 0,2–10,6 mg:n alueella.

Valmisteen ottaminen runsasrasvaisen aterian kanssa pienensi iksatsomibin AUC-arvoa 28 % verrattuna valmisteen ottoon yön yli jatkuneen paaston jälkeen (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Iksatsomibi sitoutuu 99-prosenttisesti plasman proteiineihin ja jakautuu veren punasoluihin. Veren ja plasman AUC-arvojen suhde on 10. Vakaan tilan jakautumistilavuus on 543 l.

Biotransformaatio

Kun radioaktiivisesti leimattu annos otettiin suun kautta, 70 % kaikesta plasman lääkemateriaalista oli iksatsomibin muodossa. Iksatsomibin tärkein puhdistumamekanismi on todennäköisesti useiden eri CYP-entsyymien ja muiden proteiinien kuin CYP-entsyymien välittämä metabolia. Kliinisesti relevanteilla iksatsomibipitoisuuksilla toteutetuissa *in vitro* -tutkimuksessa, joissa käytettiin cDNA-ekspressoituja ihmisen sytokromi P450 -isoentsyymejä, saatiin viitteitä siitä, että mikään tietty CYP-isoentsyymi ei ole vallitsevassa asemassa iksatsomibin metaboliassa ja että muut proteiinit kuin CYP-entsyymit osallistuvat kokonaismetaboliaan. Kliinisesti havaittavat pitoisuudet ylittäviä pitoisuuksia käytettäessä iksatsomibi metaboloitui useiden eri CYP-isoformien kautta, ja eri entsyymien arvioidut suhteelliset osuudet olivat seuraavat: 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) ja 2C9 (< 1 %).

Eliminaatio

Iksatsomibin käyttäytymisprofiili elimistössä on multieksponentiaalinen. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan systeeminen puhdistuma (CL) oli noin 1,86 l/h ja yksilöiden välinen vaihtelu 44 %. Iksatsomibin terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli 9,5 vuorokautta. Kun valmistetta otettiin suun kautta kerran viikossa, päivänä 15 todettiin, että AUC-arvo oli kumuloitunut noin kaksinkertaiseksi.

Erittyminen

Kun viidelle pitkälle edennyttä syöpää sairastaneelle potilaalle annettiin ^{14}C -iksatsomibikerta-annos suun kautta, 62 % annetusta radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan ja 22 % ulosteeseen. Alle 3,5 % annetusta annoksesta erittyi muuttumattomana iksatsomibina virtsaan.

Erityisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan iksatsomibin farmakokinetiikka on samankaltainen maksan toiminnaltaan normaaleilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $\leq$ ULN ja ASAT $>$ ULN tai kokonaisbilirubiini $>$ 1–1,5 x ULN ja ASAT mikä tahansa).

Iksatsomibin farmakokinetiikkaa tutkittiin maksan toiminnaltaan normaaleilla potilailla 4 mg:n annoksilla (N = 12), keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 2,3 mg:n annoksilla (kokonaisbilirubiini $>$ 1,5–3 x ULN, N = 13) ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 1,5 mg:n annoksilla (kokonaisbilirubiini $>$ 3 x ULN, N = 18). Sitoutumattoman lääkeaineen annosvakioitu AUC-arvo oli keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla 27 % suurempi kuin maksan toiminnaltaan normaaleilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan iksatsomibin farmakokinetiikka on samankaltainen munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla ja potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma $\geq$ 30 ml/min).

Iksatsombin farmakokinetiikkaa tutkittiin 3 mg:n annoksilla munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma ≥ 90 ml/min, N = 18), vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min, N = 14) ja dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla (N = 6). Sitoutumattoman lääkeaineen AUC-arvo oli vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai dialyysihoitoa vaativaa loppuvaiheen munuaissairautta (ESRD) sairastavilla 38 % suurempi kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla potilailla. Hemodialyysin aikana dialysaattoriin tulevasta ja siitä lähtevästä verestä mitattiin samankaltaiset iksatsomibipitoisuudet, mikä viittaa siihen, että iksatsomibi ei dialysoidu (ks. kohta 4.2).

Ikä, sukupuoli, etninen tausta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan ikä (23–91 v), sukupuoli, kehon pinta-ala (1,2–2,7 m²) ja etninen tausta eivät vaikuttaneet iksatsomibin puhdistumaan kliinisesti merkittävästi. Keskimääräinen AUC-arvo oli 35 % suurempi aasialaisilla potilailla. Iksatsomibin AUC-arvot valkoihoisilla potilailla olivat kuitenkin osittain päällekkäiset aasialaisten potilaiden AUC-arvojen kanssa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuus

Iksatsomibi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa (Amesin testi) eikä klastogeeninen luuytimen mikrotumakokeessa hiirillä. Iksatsomibi tuotti positiiviset tulokset *in vitro* -klastogeenisuuskokeessa ihmisen ääreisveren lymfosyyteillä. Toisaalta iksatsomibi tuotti negatiiviset tulokset hiiren *in vivo* Comet-tutkimuksessa, jossa arvioitiin DNA:n pyrstöalueen prosenttiosuutta mahalaukussa ja maksassa. Kokonaisuutena ajatellen näyttö viittaa siis siihen, että iksatsomibihoitoon ei liity geenitoksisuusrisiä.

Lisääntyminen ja alkion- ja sikiönkehitys

Iksatsomibi aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta tiineille rotille ja kaneille vain emolle toksisia annoksia käytettäessä ja tilanteissa, joissa altistukset olivat hieman suurempia kuin suositusannoksia saavilla potilailla todetaan. Iksatsomibilla ei tehty hedelmällisyyttä, varhaista alkionkehitystä eikä pre- tai postnataalista toksisuutta arvioineita tutkimuksia, mutta yleisissä toksisuustutkimuksissa arvioitiin lisääntymiskudoksia. Iksatsomibihoiton käyttö enintään 6 kk ajan (rotta) ja enintään 9 kk ajan (koira) ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden lisääntymiselimiin.

Eläintoksikologia ja/tai -farmakologia

Useita hoitajaksoja kestäneissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla tärkeimpiä toksisuuden kohde-elimiä olivat ruoansulatuskanava, imukudokset ja hermosto. Kun koirille annettiin valmistetta suun kautta 9 kuukauden tutkimuksessa (10 hoitajaksoa), jossa antoaikataulu muistutti kliinistä hoitoprotokollaa (28 päivän hoitajakso), mikroskooppiset vaikutukset neuroneihin olivat yleensä erittäin vähäisiä ja niitä havaittiin vain annoksilla 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Valtaosa kohde-elinlöydöksistä korjautui osittain tai kokonaan, kun hoito lopetettiin. Poikkeuksena olivat lannerangan takajuuriganglioiden ja selkäytimen takasarven neuronilöydökset.

Kun valmistetta annettiin suun kautta, kudoksiin jakautumista koskeneessa tutkimuksessa rotilla todettiin, että aivot ja selkäydin kuuluivat lääkepitoisuuksiltaan pienimpiin kudoksiin. Tämä viittaa siihen, että iksatsomibin pääsy veri-aivoesteen läpi on rajallista. Ilmiön merkitystä ihmisille ei kuitenkaan tunneta.

Ei-kliinisissä turvallisuusfarmakologian tutkimuksissa *in vitro* (hERG-kanavilla) ja *in vivo* (koirilla, joita seurattiin telemetrialla peroraalisen kerta-annoksen jälkeen) todettiin, että iksatsomibi ei vaikuttanut kardiovaskulaari- tai hengitystoimintaan, kun lääkkeen AUC-arvo oli yli 8-kertainen verrattuna kliinisiin pitoisuuksiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

NINLARO 2,3 mg, kovat kapselit

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

NINLARO 3 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli
Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

NINLARO 4 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Talkki

Kapselin kuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka
Propyleeniglykoli

Kaliumhydroksidi
Musta rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

PVC-Al/Al-läpipainopakkaus, joka sisältää kolme kapselia ja joka on suljettu koteloon. Yksi kotelo on pakattu yhteen ulkopakkaukseen.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Iksatsomibi on sytotoksinen. Kapselin saa ottaa pakkauksesta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista. Kapseleita ei saa avata eikä murskata. Suoraa kosketusta kapselin sisällön kanssa on vältettävä. Jos kapseli rikkoutuu, siivouksen aikana on vältettävä lääkepölyn nousemista ilmaan. Jos kosketusta lääkkeeseen tapahtuu, kosketusalue pestään perusteellisesti vedellä ja saippualla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21 marraskuu 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1 syyskuu 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, JOSSA YKSIKKÖPAKKAUSKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NINLARO 2,3 mg, kovat kapselit
iksatsomibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 3,3 milligrammaa iksatsomibisitraattia, joka vastaa 2,3 mg:aa iksatsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

1 kpl 3 kovan kapselin pakkauksia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/16/1094/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

NINLARO 2,3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NINLARO 2,3 mg kovat kapselit
iksatsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

3 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Kapseleita ei saa murskata, avata eikä pureskella. Ota NINLARO-kapseli kokonaisena veden kera samaan aikaan joka viikko, viimeistään tuntia ennen mitään ruokaa tai aikaisintaan kaksi tuntia minkään ruoan jälkeen.

Kapselin saa ottaa pakkauksesta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/16/1094/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

Paina kapseli ulos läpipainopakkauksesta painamalla kotelossa olevaa sinistä merkintää varovasti.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELON LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NINLARO 2,3 mg
ikatsomibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, JOSSA YKSIKKÖPAKKAUSKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NINLARO 3 mg, kovat kapselit
iksatsomibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 4,3 milligrammaa iksatsomibisitraattia, joka vastaa 3 mg:aa iksatsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

1 kpl 3 kovan kapselin pakkauksia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/16/1094/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

NINLARO 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NINLARO 3 mg, kovat kapselit
iksatsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

3 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Kapseleita ei saa murskata, avata eikä pureskella. Ota NINLARO-kapseli kokonaisena veden kera samaan aikaan joka viikko, viimeistään tuntia ennen mitään ruokaa tai aikaisintaan kaksi tuntia minkään ruoan jälkeen.

Kapselin saa ottaa pakkauksesta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/16/1094/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

Paina kapseli ulos läpipainopakkauksesta painamalla kotelossa olevaa sinistä merkintää varovasti.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELON LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NINLARO 3 mg
ikatsomibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, JOSSA YKSIKKÖPAKKAUSKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NINLARO 4 mg, kovat kapselit
ikatsomibi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi kova kapseli sisältää 5,7 milligrammaa iksatsomibisitraattia, joka vastaa 4 mg:aa iksatsomibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

1 kpl 3 kovan kapselin pakkauksia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/16/1094/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

NINLARO 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

VÄLIPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

NINLARO 4 mg, kovat kapselit
ikatsomibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**3. LUETTELO APUAINEISTA****4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kova kapseli

3 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Kapseleita ei saa murskata, avata eikä pureskella. Ota NINLARO-kapseli kokonaisena veden kera samaan aikaan joka viikko, viimeistään tuntia ennen mitään ruokaa tai aikaisintaan kaksi tuntia minkään ruoan jälkeen.

Kapselin saa ottaa pakkauksesta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista.

Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**7. MUU ERITYISVAROITUS, JOS TARPEEN**

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Pharma A/S

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/16/1094/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

Paina kapseli ulos läpipainopakkauksesta painamalla kotelossa olevaa sinistä merkintää varovasti.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

KOTELON LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NINLARO 4 mg
iksatsomibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

NINLARO 2,3 mg, kovat kapselit
NINLARO 3 mg, kovat kapselit
NINLARO 4 mg, kovat kapselit
iksatsomibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä NINLARO on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NINLARO-valmistetta
3. Miten NINLARO-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. NINLARO-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä NINLARO on ja mihin sitä käytetään

Mitä NINLARO on

NINLARO on syöpälääke, joka sisältää iksatsomibia, joka on proteasomin estäjä.

NINLARO-valmistetta käytetään luuydinsyövän eli multippelin myelooman hoitoon. Sen vaikuttava aine iksatsomibi vaikuttaa estämällä proteasomien toimintaa. Ne ovat solunsisäisiä rakenteita, jotka hajottavat valkuaisaineita ja joilla on tärkeä merkitys solun eloonjäämisen kannalta. Koska myeloomasolut tuottavat runsaasti valkuaisaineita, proteasomien toiminnan estäminen voi tappaa syöpäsoluja.

Mihin NINLARO-valmistetta käytetään

NINLARO-valmistetta käytetään multippelin myelooman hoitoon aikuisilla. NINLARO-valmistetta otetaan yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa. Nekin ovat multippelin myelooman hoitoon käytettäviä lääkkeitä.

Mikä multippeli myelooma on

Multippeli myelooma on verisyöpä, joka vaikuttaa tiettyyn verisolutyyppiin eli plasmaseluihin. Plasmaselut ovat verisoluja, jotka normaalisti tuottavat infektioita torjuvia valkuaisaineita. Multippelia myeloomaa sairastavilla on pahanlaatuisia plasmaseluja, ns. myeloomasoluja, jotka saattavat vaurioittaa luita. Myeloomasolujen tuottama valkuainen saattaa vaurioittaa munuaisia. Multippelin myelooman hoidossa tuhotaan myeloomasoluja ja vähennetään taudin oireita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat NINLARO-valmistetta

Älä ota NINLARO-valmistetta

- jos olet allerginen iksatsomibilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, koskeeko edellä mainittu sinua, keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen NINLARO-valmisteen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat NINLARO-valmistetta tai NINLARO-hoidon aikana

- jos sinulla on aiemmin ollut verenvuotoa
- jos sinulla on pitkittynyttä pahoinvointia, oksentelua tai ripulia
- jos sinulla on aiemmin ollut hermoston häiriöitä, mukaan lukien kihelmöinti tai tunnottomuus
- jos sinulla on aiemmin ollut turvotusta
- jos sinulla on pitkittynyt ihottuma tai vaikea ihottuma, johon liittyy ihon kuoriutumista ja suun haavaumia (Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ks. kohta 4)
- jos sinulla on tai on ollut maksa- tai munuaisvaivoja, sillä annosta on ehkä muutettava
- jos sinulla on tai on ollut vaurioita pienimmissä verisuonissa, eli tromboottinen mikroangiopatia tai tromboottinen trombosytopeeninen purppura. Kerro lääkärille, jos sinulle tulee uupumusta, kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, virtsanerityksen vähenemistä, turvotusta, sekavuutta, näönmenetystä ja kouristuskohhtauksia.

Lääkäri tutkii sinut, ja vointiasi seurataan tarkoin hoidon aikana. Ennen NINLARO-hoidon aloittamista ja hoidon aikana tehdään verikokeita, joilla tarkistetaan, että verisolumäärät ovat riittävät.

Lapset ja nuoret

NINLARO-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja NINLARO

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä koskee myös ilman reseptiä saatavia itsehoitolääkkeitä, kuten vitamiineja ja rohdosvalmisteita. Muut lääkkeet voivat näet vaikuttaa NINLARO-valmisteen tehoon. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle etenkin seuraavien lääkkeiden käytöstä: karbamatsepiini, fenytoiini, rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*). Näiden lääkkeiden käyttöä on vältettävä, sillä ne saattavat heikentää NINLARO-hoidon tehoa.

Raskaus ja imetys

NINLARO-valmisteen käyttöä raskauden aikana ei suositella, sillä se voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle. Imetys on lopetettava NINLARO-valmisteen käytön ajaksi.

NINLARO-hoidon aikana on vältettävä raskaaksi tulemistä ja imetystä. Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet nainen, joka voi saada lapsia, tai mies, joka voi siittää lapsen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja 90 päivän ajan hoidon päättymisen jälkeen. Hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten on käytettävä lisäehkäisyä jotakin estemenetelmää. Kerro heti lääkärille, jos tulet raskaaksi tai kumppanisi tulee raskaaksi NINLARO-hoidon aikana.

NINLARO-valmistetta käytetään yhdessä lenalidomidin kanssa, joten sinun on noudatettava lenalidomidin raskaudenehkäisyohjelmaa, sillä lenalidomidi voi aiheuttaa haittaa syntymättömälle lapselle. Katso lenalidomidin ja deksametasonin pakkausselosteista lisätiedot raskaudesta ja imetyksestä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

NINLARO voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sinulla voi olla NINLARO-hoidon aikana väsymystä ja huimausta. Älä aja äläkä käytä koneita, jos sinulla on näitä haittavaikutuksia.

3. Miten NINLARO-valmistetta käytetään

NINLARO-valmistetta saa määrätä vain lääkäri, jolla on kokemusta multipppelin myelooman hoidosta. Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

NINLARO-valmistetta käytetään yhdessä lenalidomidin (immuunijärjestelmän toimintaan vaikuttava lääke) ja deksametasonin (tulehdusta hillitsevä lääke) kanssa.

NINLARO-valmistetta, lenalidomidia ja deksametasonia käytetään neljän viikon hoitojaksoina. NINLARO-valmistetta otetaan kerran viikossa (samana viikonpäivänä) hoitojakson kolmen ensimmäisen viikon aikana. Suositeltu annos on yksi 4 mg:n kapseli suun kautta.

Suosittelun lenalidomidiannos on 25 mg joka päivä hoitojakson kolmen ensimmäisen viikon ajan. Suositeltu deksametasoniannos on 40 mg kerran viikossa samana viikonpäivänä koko 4 viikon hoitojakson ajan.

Antoaikataulu: NINLARO yhdessä lenalidomidin ja deksametasonin kanssa

✓ Lääkkeen otto

28-päiväinen hoitojakso (4 viikon hoitojakso)								
	Viikko 1		Viikko 2		Viikko 3		Viikko 4	
	Päivä 1	Päivät 2–7	Päivä 8	Päivät 9–14	Päivä 15	Päivät 16–21	Päivä 22	Päivät 23–28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomidi	✓	✓ Päivittäin	✓	✓ Päivittäin	✓	✓ Päivittäin		
Deksametasoni	✓		✓		✓		✓	

Tutustu näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteisiin, joissa on tietoa niiden käytöstä ja vaikutuksista.

Jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja, lääkäri saattaa määrätä 3 mg:n vahvuisia NINLARO-kapseleita. Jos sinulle tulee haittavaikutuksia, lääkäri saattaa määrätä 3 mg:n tai 2,3 mg:n vahvuisia NINLARO-kapseleita. Lääkäri saattaa myös muuttaa muiden lääkkeiden annosta.

Miten ja milloin NINLARO otetaan

- Ota NINLARO viimeistään tuntia ennen ruokaa tai aikaisintaan kaksi tuntia ruoan jälkeen.
- Nielaise kapseli kokonaisuutena veden kera. Kapselia ei saa murskata, pureskella eikä avata.
- Älä anna kapselin sisällön joutua kosketuksiin ihosi kanssa. Jos jauhetta vahingossa joutuu ihollesi, pese se perusteellisesti pois saippualla ja vedellä. Jos kapseli rikkoutuu, siivoa jauhe pois ja varo, ettei se pölyä ilmaan.

Jos otat enemmän NINLARO-valmistetta kuin sinun pitäisi

Vahingossa otettu yliannos voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Jos otat enemmän NINLARO-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai hakeudu heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi.

NINLARO-hoidon kesto

Jatka hoitoa, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan sen.

Jos unohdat ottaa NINLARO-valmistetta

Jos annos jää ottamatta tai sen ottaminen viivästyy, ota se, jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on yli 3 päivää tai 72 tuntia. Älä ota väliin jäänyttä annosta, jos seuraavan aikataulun mukaisen annoksen ottamiseen on enintään 3 päivää tai 72 tuntia.

Jos oksennat annoksen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos normaalisti aikataulun mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta iksatsomibin käyttö ja hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi, jos havaitset mitä tahansa seuraavista oireista:

- punertavat, ympäristöstään kohoamattomat, maalitaulua muistuttavat tai pyöreät läiskät vartalolla (läiskissä on usein rakkula keskellä), ihon kesiminen, haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukuelimissä ja silmissä. Näitä vakavia ihottumia ennen voi esiintyä kuumetta tai flunssan kaltaisia oireita (Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, joita voi esiintyä enintään yhdellä 1 000 henkilöstä).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista hyvin yleisistä vakavista haittavaikutuksista, joita voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- verihiutaleiden määrän väheneminen (trombosytopenia), joka voi altistaa nenäverenvuodoille ja mustelmien muodostumiselle
- pahoinvointi, oksentelu ja ripuli
- käsien tai jalkaterien tunnottomuus, kihelmöinti tai polte (perifeerinen neuropatia)
- jalkojen tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus)
- ihottuma, johon voi liittyä kutinaa ja jota voi esiintyä muutamalla alueella tai koko keholla
- yskä, arkuus tai kipu rinnassa tai nenän tukkoisuus (keuhkoputkitulehdus)

Kerro lääkärille myös välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista harvinaisista haittavaikutuksista, joita voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta

- vaikeat ihottumat, esim. punaiset tai violetit kyhmyt (Sweetin oireyhtymä)
- lihasheikkous, varpaiden ja jalkaterien tunnottomuus tai jalkojen liikuntakyvyn menetys (selkäytimen poikittaistulehdus)
- näön muutokset, psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskohtaukset (posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä)
- syöpäsolujen nopea tuhoutuminen, joka voi aiheuttaa huimausta, virtsanerityksen vähenemistä, sekavuutta, oksentelua, pahoinvointia, turvotusta, hengästyneisyyttä tai sydämen rytmihäiriöitä (tuumorilyysioireyhtymä)
- harvinainen verihyytymämuodostuksesta johtuva veritauti, joka voi aiheuttaa uupumusta, kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, esim. nenäverenvuotoja, virtsanerityksen vähenemistä, turvotusta, sekavuutta, näönmenetystä ja kouristuskohtauksia (tromboottinen mikroangiopatia, tromboottinen trombosytopeeninen purppura)
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus, hengitys- ja nielemisvaikeudet, hengityksen vinkuminen, puristava tunne rinnassa tai huimaus, ihon kutina ja nokkosihottuma (angioedeema tai anafylaktinen reaktio)

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos jokin seuraavista haittavaikutuksista muuttuu vaikeaksi.

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- ummetus
- selkäkipu
- flunssankaltaiset oireet (ylähengitystieinfektio)
- väsymys tai heikotus
- kuume (pyreksia)

- nivelkipu (artralgia)
- tiettyjen valkosolujen eli neutrofiilien tavallista pienempi määrä (neutropenia), joka voi suurentaa infektioriskiä
- ruokahalun heikkeneminen
- sydämen rytmihäiriöt
- silmävaivat kuten näön hämärtyminen, kuivasilmäisyys ja sidekalvotulehdus

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- vesirokkoviruksen aktivoituminen (vyöruusu), joka voi aiheuttaa ihottumaa ja kipua
- alhainen verenpaine
- hengenahdistus tai pitkittynyt yskä tai hengityksen vinkuminen (sydämen vajaatoiminta)
- silmänvalkuaisten ja ihon keltaisuus (voi olla maksan vajaatoiminnan oire)
- pieni veren kaliumpitoisuus (hypokalemia)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. NINLARO-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa, kotelossa ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Ota kapseli pakkauksesta vasta juuri ennen lääkkeen ottamista.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että lääkepakkaus on vahingoittunut tai sitä on peukaloitu.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä NINLARO sisältää

NINLARO 2,3 mgovat kapselit:

- Vaikuttava aine on iksatsomibi. Yksi kapseli sisältää 2,3 mg iksatsomibia (3,3 mg:na iksatsomibisitraattia).
- Muut aineet ovat:
 - Kapselissa: mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti ja talkki.
 - Kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171) ja punaista rautaoksidia (E172).
 - Painomuste sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia, kaliumhydroksidia ja mustaa rautaoksidia (E172).

NINLARO 3 mgovat kapselit:

- Vaikuttava aine on iksatsomibi. Yksi kapseli sisältää 3 mg iksatsomibia (4,3 mg:na iksatsomibisitraattia).
- Muut aineet ovat:
 - Kapselissa: mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti ja talkki.
 - Kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171) ja mustaa rautaoksidia (E172).
 - Painomuste sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia, kaliumhydroksidia ja mustaa rautaoksidia (E172).

NINLARO 4 mgovat kapselit:

- Vaikuttava aine on iksatsomibi. Yksi kapseli sisältää 4 mg iksatsomibia (5,7 mg:na iksatsomibisitraattia).
- Muut aineet ovat:
 - Kapselissa: mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti ja talkki.
 - Kapselin kuori sisältää liivatetta, titaanidioksidia (E171), keltaista rautaoksidia (E172) ja punaista rautaoksidia (E172).
 - Painomuste sisältää shellakkaa, propyleeniglykolia, kaliumhydroksidia ja mustaa rautaoksidia (E172).

NINLARO-valmisteen kuvaus ja pakkauskoot

NINLARO 2,3 mgovat kapselit:

Vaalean pinkki, kokoa 4, kannessa merkintä ”Takeda” ja rungossa merkintä ”2.3 mg” mustalla musteella.

NINLARO 3 mgovat kapselit:

Vaalean harmaa, kokoa 4, kannessa merkintä ”Takeda” ja rungossa merkintä ”3 mg” mustalla musteella.

NINLARO 4 mgovat kapselit:

Vaalean oranssi, kokoa 3, kannessa merkintä ”Takeda” ja rungossa merkintä ”4 mg” mustalla musteella.

Kukin pakkaus sisältää 3 kovaa kapselia (läpipainopakkaus, joka sisältää kolme kapselia ja joka on suljettu koteloon. Yksi kotelo on pakattu yhteen ulkopakkaukseen).

Myyntiluvan haltija

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Tanska

Valmistaja

Takeda Ireland Limited

Grange Castle Business Park

Nangor Road

Dublin 22

D22 XR57

Irlanti

Takeda GmbH

Takeda (Werk Singen)

Robert Bosch Strasse 8

78224 Singen

Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.