

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule
NINLARO 3 mg tvrde kapsule
NINLARO 4 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 2,3 mg iksazomiba (u obliku 3,3 mg iksazomibcitrata).

NINLARO 3 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 3 mg iksazomiba (u obliku 4,3 mg iksazomibcitrata).

NINLARO 4 mg tvrde kapsule

Jedna kapsula sadrži 4 mg iksazomiba (u obliku 5,7 mg iksazomibcitrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule

Svijetloružičaste, tvrde želatinske kapsule veličine 4, s oznakom „Takeda” na kapici i „2,3 mg” na tijelu, otisnuto crnom tintom.

NINLARO 3 mg tvrde kapsule

Svijetlosive, tvrde želatinske kapsule veličine 4, s oznakom „Takeda” na kapici i „3 mg” na tijelu, otisnuto crnom tintom.

NINLARO 4 mg tvrde kapsule

Svijetlonarančaste, tvrde želatinske kapsule veličine 3, s oznakom „Takeda” na kapici i „4 mg” na tijelu, otisnuto crnom tintom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

NINLARO je u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik iskusan u liječenju multiplog mijeloma.

Doziranje

Preporučena početna doza iksazomiba je 4 mg, primijenjena peroralno jedanput tjedno na 1., 8. i 15. dan 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Preporučena početna doza lenalidomida je 25 mg, primijenjena jedanput dnevno od 1. do 21. dana 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Preporučena početna doza deksametazona je 40 mg, primijenjena na 1., 8., 15. i 22. dan 28-dnevnog ciklusa liječenja.

Raspored doziranja: iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom

28-dnevni ciklus (4-tjedni ciklus)								
	1. tjedan		2. tjedan		3. tjedan		4. tjedan	
	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	✓	✓ Svakodnevno	✓	✓ Svakodnevno	✓	✓ Svakodnevno		
deksametazon	✓		✓		✓		✓	

✓ = Primjena lijeka

Za dodatne informacije o lenalidomidu i deksametazonu proučite sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) za te lijekove.

Prije početka novog ciklusa terapije:

- apsolutni broj neutrofila treba biti $\geq 1000/\text{mm}^3$
- broj trombocita treba biti $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- nehematološke toksikosti se trebaju, prema liječnikovoj procjeni, uglavnom vratiti na bolesnikovo početno stanje ili na ≤ 1 . stupnja.

Liječenje treba nastaviti do napredovanja bolesti ili do pojave neprihvatljive toksikosti. Liječenje iksazomibom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom dulje od 24 ciklusa treba se temeljiti na procjeni omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika, jer su podaci o podnošljivosti i toksikosti za više od 24 ciklusa ograničeni (vidjeti dio 5.1).

Odgođene ili propuštene doze

U slučaju odgode ili propuštanja doze iksazomiba, dozu treba uzeti samo ako je vrijeme do sljedeće predviđene doze ≥ 72 sata. Propuštenu dozu ne smije se uzeti unutar 72 sata prije sljedeće predviđene doze. Ne smije se uzeti dvostruka doza kako bi se nadoknadila propuštena.

Ako bolesnik povraća nakon primjene doze, ne smije ponovno uzeti dozu već mora nastaviti doziranje u vrijeme sljedeće predviđene doze.

Prilagodba doze

Koraci smanjenja doze iksazomiba prikazani su u tablici 1, a smjernice za prilagodbu doze prikazane su u tablici 2.

Tablica 1: Koraci smanjenja doze za iksazomib

Preporučena početna doza*	Prvo smanjenje na	Drugo smanjenje na	Prekid terapije
4 mg	3 mg	2,3 mg	

* U prisutnosti umjerenog ili teškog oštećenja funkcije jetre, teškog oštećenja funkcije bubrega ili završnog stadija bolesti bubrega koji zahtijeva dijalizu preporučena je smanjena doza od 3 mg.

Kod preklapanja toksičnosti trombocitopenije, neutropenije i osipa preporučuje se pristup naizmjenične prilagodbe doze za iksazomib i lenalidomid. Za te toksičnosti prvi korak u prilagodbi doze je odgoditi primjenu / smanjiti dozu lenalidomida. Proučite dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lenalidomid za korake smanjenja doze za te toksičnosti.

Tablica 2: Smjernice za prilagodbu doze za iksazomib u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom

Hematološke toksičnosti	Preporučeni postupci
Trombocitopenija (broj trombocita)	
Broj trombocita < 30 000/mm ³	• Odgodite primjenu iksazomiba i lenalidomida dok broj trombocita ne bude $\geq 30\,000/\text{mm}^3$. • Nakon oporavka, nastavite terapiju lenalidomidom u sljedećoj nižoj dozi u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka te nastavite s iksazomibom pri njegovoj posljednjoj dozi. • Ako broj trombocita opet padne na < 30 000/mm³, odgodite primjenu iksazomiba i lenalidomida dok broj trombocita ne bude $\geq 30\,000/\text{mm}^3$. • Nakon oporavka, nastavite terapiju iksazomibom pri sljedećoj nižoj dozi te nastavite s lenalidomidom pri njegovoj posljednjoj dozi.*
Neutropenija (apsolutni broj neutrofila)	
Apsolutni broj neutrofila < 500/mm ³	• Odgodite primjenu iksazomiba i lenalidomida dok apsolutni broj neutrofila ne bude $\geq 500/\text{mm}^3$. Razmotrite dodavanje G-CSF prema kliničkim smjernicama. • Nakon oporavka, nastavite terapiju lenalidomidom pri sljedećoj nižoj dozi u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka te nastavite s iksazomibom pri njegovoj posljednjoj dozi. • Ako apsolutni broj neutrofila ponovno padne na < 500/mm³ odgodite primjenu iksazomiba i lenalidomida dok apsolutni broj neutrofila ne bude $\geq 500/\text{mm}^3$. • Nakon oporavka, nastavite terapiju iksazomibom pri sljedećoj nižoj dozi te nastavite s lenalidomidom pri njegovoj posljednjoj dozi.*

Hematološke toksičnosti	Preporučeni postupci
Nehematološke toksičnosti	Preporučeni postupci
Osip	
2. ili 3. stupanj [†]	• Odgodite primjenu lenalidomida dok se osip ne vrati na ≤ 1. stupanj. • Nakon oporavka nastavite terapiju lenalidomidom pri sljedećoj nižoj dozi u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka. • Ako se osip 2. ili 3. stupnja ponovno pojavi, odgodite primjenu iksazomiba i lenalidomida dok se osip ne vrati na ≤ 1. stupanj. • Nakon oporavka, nastavite terapiju iksazomibom pri sljedećoj nižoj dozi te s lenalidomidom pri njegovoj posljednjoj dozi.*
4. stupanj	Prekinite režim liječenja.
Periferna neuropatija	
Periferna neuropatija 1. stupnja s boli ili periferna neuropatija 2. stupnja	• Odgodite primjenu iksazomiba dok se periferna neuropatija ne vrati na ≤ 1. stupanj bez boli ili na početno bolesnikovo stanje. • Nakon oporavka nastavite terapiju iksazomibom pri posljednjoj dozi lijeka.
Periferna neuropatija 2. stupnja s boli ili periferna neuropatija 3. stupnja	• Odgodite primjenu iksazomiba. Toksičnosti se, prema liječnikovoj procjeni, trebaju općenito oporaviti na bolesnikovo početno stanje ili na ≤ 1. stupanj prije nastavka terapije iksazomibom. • Nakon oporavka nastavite terapiju iksazomibom pri sljedećoj nižoj dozi.
Periferna neuropatija 4. stupnja	Prekinite režim liječenja.
Druge nehematološke toksičnosti	
Druge nehematološke toksičnosti 3. ili 4. stupnja	• Odgodite primjenu iksazomiba. Toksičnosti se, prema liječnikovoj procjeni, trebaju općenito oporaviti na bolesnikovo početno stanje ili barem na 1. stupanj prije nastavka terapije iksazomibom. • Ako se toksičnosti mogu pripisati iksazomibu, nastavite terapiju iksazomibom pri sljedećoj nižoj dozi nakon oporavka.

*Za dodatne pojave, naizmjenično prilagođavajte dozu lenalidomida i iksazomiba

[†]Stupnjevanje prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verzija 4.03

Istodobno primijenjeni lijekovi

U bolesnika koji se liječe iksazomibom treba razmotriti antivirusnu profilaksu kako bi se smanjio rizik od reaktivacije herpes zoster. Bolesnici uključeni u ispitivanja iksazomiba koji su primali antivirusnu profilaksu imali su nižu incidenciju infekcije herpes zosterom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili profilaksu.

U bolesnika koji se liječe iksazomibom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom preporučuje se tromboprofilaksa, koja se treba temeljiti na procjeni bolesnikovih podležećih rizika i kliničkog statusa.

Za druge istodobno primijenjene lijekove koji mogu biti potrebni proučite trenutno odobreni sažetak opisa svojstava lijeka za lenalidomid i deksametazon.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze iksazomiba za bolesnike starije od 65 godina.

Prekidi liječenja u bolesnika starijih od 75 godina prijavljeni su za 13 bolesnika (28 %) na terapijskom režimu iksazomibom i za 10 bolesnika (16 %) na režimu placebom. Srčane aritmije u bolesnika starijih od 75 godina prijavljene su za 10 bolesnika (21 %) na terapijskom režimu iksazomibom i za 9 bolesnika (15 %) na režimu placebom.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze iksazomiba za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ gornje granice normale (GGN) i aspartat aminotransferaza (AST) $>$ GGN ili ukupni bilirubin $> 1-1,5 \times$ GGN uz bilo koju vrijednost AST). Kod bolesnika s umjerenim (ukupni bilirubin $> 1,5 - 3 \times$ GGN) ili teškim (ukupni bilirubin $> 3 \times$ GGN) oštećenjem funkcije jetre preporučuje se smanjena doza od 3 mg (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze iksazomiba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijeva dijalizu preporučuje se smanjena doza od 3 mg. Iksazomib se ne uklanja dijalizom te se stoga može primijeniti bez obzira na vrijeme dijalize (vidjeti dio 5.2).

Proučite sažetak opisa svojstava lijeka za lenalidomid za preporuke o doziranju u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost iksazomiba u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Iksazomib se primjenjuje peroralno.

Iksazomib treba uzimati u približno isto vrijeme na 1., 8. i 15. dan svakog ciklusa liječenja te barem sat vremena prije ili barem 2 sata nakon obroka (vidjeti dio 5.2). Kapsulu treba progutati cijelu s vodom. Ne smije se lomiti, žvakati niti otvarati (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Budući da se iksazomib primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, proučite sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove za dodatne kontraindikacije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Budući da se iksazomib primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, proučite sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove za dodatna posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi.

Trombocitopenija

Trombocitopenija je zabilježena pri primjeni iksazomiba (vidjeti dio 4.8) s najnižim vrijednostima trombocita koje su se u pravilu javljale između 14. i 21. dana svakog 28-dnevnog ciklusa i oporavljale na početno stanje do početka sljedećeg ciklusa (vidjeti dio 4.8).

Tijekom liječenja iksazomibom potrebno je nadzirati broj trombocita barem jedanput na mjesec. Češće praćenje treba razmotriti tijekom prva tri ciklusa kako je navedeno u sažetku opisa svojstava lenalidomida. Trombocitopenija se može zbrinuti prilagodbama doze (vidjeti dio 4.2) i transfuzijama trombocita prema standardnim medicinskim smjernicama.

Gastrointestinalne toksičnosti

Dijareja, konstipacija, mučnina i povraćanje koji povremeno zahtijevaju primjenu antiemetika i lijekova protiv dijareje te potpurnu skrb zabilježeni su pri primjeni iksazomiba (vidjeti dio 4.8). Dozu treba prilagoditi za teške (3. – 4. stupnja) simptome (vidjeti dio 4.2). U slučaju teških gastrointestinalnih događaja, preporučuje se praćenje razine serumskog kalija.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija zabilježena je pri primjeni iksazomiba (vidjeti dio 4.8). Bolesnika je potrebno nadzirati za simptome periferne neuropatije. U bolesnika u kojih se pojavi nova ili se pogorša postojeća periferna neuropatija može biti potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.2).

Periferni edem

Periferni edem zabilježen je pri primjeni iksazomiba (vidjeti dio 4.8). U bolesnika je potrebno procijeniti podležće uzroke i po potrebi pružiti potpurnu skrb. Potrebno je prilagoditi dozu deksametazona u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka ili iksazomiba u skladu s uputama za simptome 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Kožne reakcije

Osip je zabilježen pri primjeni iksazomiba (vidjeti dio 4.8). Osip treba liječiti potpurnom skrbi ili prilagodbom doze ako se radi o osipu 2. ili višeg stupnja (vidjeti dio 4.2). Rijetko su prijavljene teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), povezane s liječenjem iksazomibom, koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8).

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima kožnih reakcija te ih pomno pratiti. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na te reakcije, potrebno je odmah obustaviti primjenu iksazomiba i razmotriti zamjensko liječenje (ako je prikladno).

Ako je bolesnik razvio ozbiljnu reakciju kao što su SJS ili TEN tijekom primjene iksazomiba, liječenje iksazomibom ne smije se u tog bolesnika ponovno započeti ni u kojem trenutku.

Trombotička mikroangiopatija

Slučajevi trombotičke mikroangiopatije (TMA), uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru / hemolitičko-uremijski sindrom (TTP/HUS), zabilježeni su u bolesnika koji su primali iksazomib. Neki od tih događaja imali su smrtni ishod. Potrebno je pratiti znakove i simptome trombotičke mikroangiopatije. Ako se posumnja na dijagnozu, prekinite primjenu iksazomiba i procijenite bolesnika za moguću trombotičku mikroangiopatiju. Ako se dijagnoza trombotičke mikroangiopatije isključi, može se ponovno započeti s primjenom iksazomiba. Sigurnost ponovne primjene iksazomiba u bolesnika koji su prethodno bolovali od TMA-e nije poznata.

Hepatotoksičnost

Pri primjeni iksazomiba manje često zabilježeni su oštećenje jetre uzrokovano lijekom, hepatocelularno oštećenje, hepatička steatoza, kolestatski hepatitis i hepatotoksičnost (vidjeti dio 4.8). Potrebno je redovito nadzirati jetrene enzime i prilagoditi dozu za simptome 3. ili 4. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Trudnoća

Žene trebaju izbjegavati trudnoću dok se liječe iksazomibom. Ako se iksazomib koristi tijekom trudnoće ili ako bolesnica zatrudni za vrijeme terapije iksazomibom, bolesnicu treba obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti visoko djelotvornu kontracepciju za vrijeme primjene iksazomiba i tijekom 90 dana nakon prekida terapije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). Žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Prijavljeni su slučajevi sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) u bolesnika koji su uzimali iksazomib. PRES je rijetki, reverzibilni neurološki poremećaj koje se manifestira napadajima, hipertenzijom, glavoboljom, promijenjenim stanjem svijesti, te smetnjama vida. Za potvrdu dijagnoze koriste se slikovne pretrage mozga, po mogućnosti magnetska rezonanca. U bolesnika u kojih se razvije PRES, liječenje iksazomibom treba prekinuti.

Jaki induktori CYP3A

Jaki induktori mogu smanjiti djelotvornost iksazomiba pa stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih induktora CYP3A poput karbamazepina, fenitoina, rifampicina i gospine trave (*Hypericum perforatum*) (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Potrebno je pažljivo nadzirati kontrolu bolesti ako se ne može izbjeći istodobna primjena jakih induktora CYP3A.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Inhibitori CYP enzima

Istodobna primjena iksazomiba s klaritromicinom, jakim inhibitorom CYP3A enzima, nije uzrokovala klinički značajnu promjenu u sistemskoj izloženosti iksazomibu. C_{max} iksazomiba smanjen je za 4 %, a AUC se povećao za 11 %. Stoga nije potrebna prilagodba doze iksazomiba uz istodobnu primjenu jakih CYP3A inhibitora.

Istodobna primjena iksazomiba s jakim inhibitorima CYP1A2 nije uzrokovala klinički značajnu promjenu u sistemskoj izloženosti iksazomibu na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike. Stoga nije potrebna prilagodba doze iksazomiba uz istodobnu primjenu jakih CYP1A2 inhibitora.

Induktori CYP enzima

Istodobna primjena iksazomiba s rifampicinom smanjila je C_{max} iksazomiba za 54 % i AUC za 74 %. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena jakih induktora CYP3A s iksazomibom (vidjeti dio 4.4).

Učinak iksazomiba na druge lijekove

Iksazomib nije reverzibilni ili o vremenu ovisan inhibitor enzima CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4/5. Iksazomib nije inducirao aktivnost CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4/5 ili razine odgovarajućih imunoreaktivnih proteina. Ne očekuje se da će iksazomib uzrokovati interakcije lijekova putem inhibicije ili indukcije CYP enzima.

Interakcije posredovane prijenosnicima

Iksazomib je supstrat niskog afiniteta za P-glikoprotein. Iksazomib nije supstrat za BCRP, MRP2 ili jetrene OATP-ove. Iksazomib nije inhibitor prijenosnika P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2-K. Ne očekuje se da će iksazomib uzrokovati interakcije lijekova posredovane prijenosnicima.

Oralni kontraceptivi

Kada se iksazomib primjenjuje zajedno s deksametazonom, za koji je poznato da je slabi do umjereno jaki induktor CYP3A4 kao i drugih enzima i prijenosnika, potrebno je uzeti u obzir rizik od smanjene djelotvornosti oralnih kontraceptiva. Žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kako se iksazomib primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, proučite sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove za dodatne informacije o plodnosti, trudnoći i dojenju.

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Muški i ženski bolesnici reproduktivne dobi moraju koristiti djelotvorne kontracepcijske mjere tijekom i 90 dana nakon liječenja. Ne preporučuje se primjena iksazomiba u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Kada se iksazomib primjenjuje zajedno s deksametazonom, za koji je poznato da je slabi do umjereno jaki induktor CYP3A4 kao i drugih enzima i prijenosnika, potrebno je uzeti u obzir rizik od smanjene djelotvornosti oralnih kontraceptiva. Stoga žene koje koriste oralne hormonske kontraceptive trebaju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije.

Trudnoća

Iksazomib se ne preporučuje tijekom trudnoće jer može uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje kod trudnica. Stoga žene trebaju izbjeći trudnoću dok se liječe iksazomibom.

Nema podataka o primjeni iksazomiba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Iksazomib se daje u kombinaciji s lenalidomidom. Lenalidomid je strukturno srodan talidomidu. Talidomid je poznata djelatna tvar s teratogenim učinkom na ljude koja uzrokuje teške životno ugrožavajuće urođene anomalije. Ako se lenalidomid uzima tijekom trudnoće očekuje se teratogeni učinak na ljude. Za sve bolesnike moraju biti ispunjeni uvjeti Programa sprečavanja trudnoće za lenalidomid, osim ako postoji pouzdan dokaz da bolesnica ne može zanijeti. Pogledajte važeći sažetak opisa svojstava lijeka za lenalidomid.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se iksazomib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Nisu dostupni podaci za životinje. Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće, stoga dojenje treba prekinuti.

Iksazomib će se davati u kombinaciji s lenalidomidom i dojenje treba prekinuti zbog primjene lenalidomida.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja utjecaja iksazomiba na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Iksazomib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U kliničkim ispitivanjima uočeni su umor i omaglica. Bolesnike treba savjetovati da ne upravljaju vozilima i ne rade sa strojevima ako iskuse ijedan od tih simptoma.

4.8 Nuspojave

Kako se iksazomib primjenjuje u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom, proučite sažetak opisa svojstava lijeka za te lijekove za dodatne nuspojave.

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka NINLARO temelji se na do sada dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalosti nuspojava opisanih u nastavku i u tablici 3 utvrđene su na temelju podataka generiranih iz kliničkih ispitivanja.

Osim ako nije drugačije navedeno, u nastavku su prikazani objedinjeni podaci o sigurnosti iz globalnog pivotalnog ispitivanja faze 3 C16010 (n = 720) i dvostruko slijepog, placebom kontroliranog nastavka ispitivanja C16010 u Kini (n = 115). Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 20\%$) među 418 bolesnika koji su primali iksazomib i 417 bolesnika koji su primali placebo bile su dijareja (47 % naspram 38 %), trombocitopenija (41 % naspram 24 %), neutropenija (37 % naspram 36 %), konstipacija (31 % naspram 24 %), infekcija gornjih dišnih putova (28 % naspram 24 %), periferna neuropatija (28 % naspram 22 %), mučnina (28 % naspram 20 %), bol u leđima (25 % naspram 21 %), osip (25 % naspram 15 %), periferni edem (24 % naspram 19 %), povraćanje (23 % naspram 12 %) i bronhitis (20 % naspram 15 %). Ozbiljne nuspojave prijavljene u $\geq 2\%$ bolesnika uključivale su dijareju (3 %), trombocitopeniju (2 %) i bronhitis (2 %).

Tablični popis nuspojava

Sljedeća konvencija je korištena za klasifikaciju učestalosti nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake klasifikacije organskih sustava, nuspojave su poredane po učestalosti, pri čemu su najčešće navedene na prvom mjestu. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika liječenih iksazomibom u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (svi stupnjevi, 3. stupanj i 4. stupanj)

Klasifikacija organskih sustava / Nuspojava	Nuspojave (svi stupnjevi)	Nuspojave 3. stupnja	Nuspojave 4. stupnja
Infekcije i infestacije			
Infekcija gornjeg dišnog trakta	Vrlo često	Često	
Bronhitis	Vrlo često	Često	
Herpes zoster	Često	Često	
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Trombocitopenija*	Vrlo često	Vrlo često	Često
Neutropenija*	Vrlo često	Vrlo često	Često
Trombotička mikroangiopatija	Rijetko		Rijetko
Trombotička trombocitopenična purpura [†]	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Poremećaji imunskog sustava			
Anafilaktična reakcija [†]	Rijetko	Vrlo rijetko	Vrlo rijetko
Angioedem [†]	Rijetko	Rijetko	

Klasifikacija organskih sustava / Nuspojava	Nuspojave (svi stupnjevi)	Nuspojave 3. stupnja	Nuspojave 4. stupnja
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Sindrom lize tumora [†]	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Poremećaji živčanog sustava			
Periferne neuropatije*	Vrlo često	Često	
Poremećaji posteriorne reverzibilne encefalopatije* [†]	Rijetko	Rijetko	Rijetko
Transverzalni mijelitis [†]	Rijetko	Rijetko	
Poremećaji probavnog sustava			
Dijareja	Vrlo često	Često	
Konstipacija	Vrlo često	Manje često	
Mučnina	Vrlo često	Često	
Povraćanje	Vrlo često	Manje često	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Osip*	Vrlo često	Često	
Stevens-Johnsonov sindrom [†]	Rijetko	Rijetko	
Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza	Rijetko	Rijetko	
Toksična epidermalna nekroliza [†]	Rijetko		Rijetko
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Bol u leđima	Vrlo često	Manje često	
Artralgija	Vrlo često	Često	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Periferni edem	Vrlo često	Često	
Pireksija	Vrlo često	Manje često	

*Prikazuje grupiranje preporučenih pojmova

[†]Zabilježeno izvan ispitivanja faze 3

Opis odabranih nuspojava

Prekidi terapije

Za svaku nuspojavu prekinuta je primjena jednog ili više od predmetnih triju lijekova u $\leq 3\%$ bolesnika na režimu iksazomibom.

Trombocitopenija

Dva posto bolesnika i u skupini koja je primala iksazomib i u onoj koja je primala placebo imali su tijekom terapije broj trombocita $\leq 10\,000/\text{mm}^3$. Manje od 1 % bolesnika u oba režima imalo je tijekom liječenja broj trombocita $\leq 5000/\text{mm}^3$. Trombocitopenija je bila uzrok prekida jednog ili više od predmetnih triju lijekova u 2 % bolesnika koji su uzimali iksazomib i 3 % bolesnika koji su uzimali placebo. Trombocitopenija nije uzrokovala porast u hemoragijskim događajima ili transfuzijama trombocita.

Gastrointestinalne toksičnosti

Dijareja je bila uzrokom prekida jednog ili više od predmetnih triju lijekova u 2 % bolesnika koji su uzimali iksazomib i 1 % bolesnika koji su uzimali placebo.

Osip

Osip se pojavio u 25 % bolesnika koji su uzimali iksazomib u usporedbi s 15 % bolesnika koji su uzimali placebo. Najčešći tip osipa zabilježen u oba režima bili su makulopapularni i makularni osip. Osip 3. stupnja pojavio se u 3 % bolesnika koji su uzimali iksazomib u usporedbi s 2 % bolesnika koji su uzimali placebo. Osip je rezultirao prekidom jednog ili više od predmetnih triju lijekova u < 1 % bolesnika u oba režima.

Periferna neuropatija

Periferna neuropatija pojavila se u 28 % bolesnika koji su uzimali iksazomib u usporedbi sa 22 % bolesnika koji su uzimali placebo. Nuspojave periferne neuropatije 3. stupnja zabilježene su u 2 % bolesnika koji su uzimali iksazomib, u usporedbi s 1 % bolesnika koji su uzimali placebo. Najčešće prijavljena nuspojava bila je periferna senzorna neuropatija (21 % i 15 % u skupinama koje su primale iksazomib, odnosno placebo). Periferna motorička neuropatija nije često zabilježena ni u jednom režimu (< 1 %). Periferna neuropatija rezultirala je prekidom jednog ili više od predmetnih triju lijekova u 3 % bolesnika koji su primali iksazomib, u usporedbi s < 1 % bolesnika koji su primali placebo.

Poremećaji oka

Poremećaji oka prijavljivani su korištenjem brojnih različitih preporučenih pojmova, no učestalost je ukupno iznosila 34 % u bolesnika na režimu s iksazomibom i 28 % u bolesnika na režimu s placebo. Najčešće nuspojave bile su zamućenje vida (6 % u režimu s iksazomibom i 5 % u režimu s placebo), suhoća oka (6 % u režimu iksazomibom i 1 % u režimu s placebo), konjunktivitis (8 % u režimu s iksazomibom i 2 % u režimu s placebo) i katarakta (13 % u režimu s iksazomibom i 17 % u režimu s placebo). Nuspojave 3. stupnja prijavljene su za 6 % bolesnika u režimu s iksazomibom i 8 % bolesnika na režimu s placebo.

Druge nuspojave

Prema objedinjenim podacima iz globalnog pivotalnog ispitivanja faze 3 C16010 (n = 720) i dvostruko slijepog placebo kontroliranog nastavka ispitivanja C16010 u Kini (n = 115), stopa pojavnosti sljedećih nuspojava bila je slična kod bolesnika koji su uzimali iksazomib i bolesnika koji su uzimali placebo: umor (28 % naspram 26 %), smanjen apetit (13 % naspram 11 %), hipotenzija (5 % naspram 4 %), zatajenje srca[†] (5 % oba režima), aritmija[†] (17 % naspram 16 %) i oštećenje jetre uključujući promjene u razinama enzima[†] (11 % naspram 9 %).

Učestalost događaja teške hipokalemije (3. – 4. stupnja) bila je veća kod bolesnika koji su uzimali iksazomib (7 %) nego kod bolesnika koji su uzimali placebo (2 %).

U bolesnika koji su primali kombinaciju iksazomiba, lenalidomida i deksametazona rijetko su zabilježene gljivična i virusna pneumonija koje su rezultirale smrtnim ishodom.

[†]Standardizirani MedDRA upiti (engl. *Standardised MedDRA Queries*, SMQ)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje je zabilježeno u bolesnika koji su uzimali NINLARO. Simptomi predoziranja uglavnom su u skladu s poznatim rizicima lijeka NINLARO (vidjeti dio 4.8). Predoziranje dozom od 12 mg

(uzetom odjednom) rezultiralo je ozbiljnim štetnim događajima, kao što su teška mučnina, aspiracijska pneumonija, zatajenje više organa i smrt.

Nema poznatog specifičnog antidota za predoziranje iksazomibom. U slučaju predoziranja pažljivo nadzirite bolesnika na pojavu nuspojava (vidjeti dio 4.8) i osigurajte odgovarajuću potpurnu skrb. Iksazomib se ne uklanja dijalizom (vidjeti dio 5.2).

Predožiranja su bila najčešća u bolesnika koji su započinjali liječenje lijekom NINLARO. S bolesnicima koji započinju liječenje treba razgovarati o važnosti pažljivog pridržavanja svih uputa o doziranju. Uputite bolesnike da uzimaju preporučenu dozu prema uputama jer je predožiranje dovelo do smrti.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XG03

Mehanizam djelovanja

Iksazomibcitrat je predlijeak koji se u fiziološkim uvjetima brzo hidrolizira u svoj biološki aktivni oblik, iksazomib.

Iksazomib je oralni, visoko selektivni i reverzibilni inhibitor proteasoma. Iksazomib se preferencijalno veže i inhibira kimotripsinu nalik aktivnost beta 5 podjedinice proteasoma 20S.

Iksazomib je *in vitro* inducirao apoptozu nekoliko tipova tumorskih stanica. Iksazomib je *in vitro* iskazao citotoksičnost protiv stanica mijeloma bolesnika s relapsom nakon višestrukih prethodnih terapija, uključujući bortezomib, lenalidomid i deksametazon. Kombinacija iksazomiba i lenalidomida dokazala je sinergističke citotoksične učinke u staničnim linijama multiplog mijeloma. *In vivo* je iksazomib pokazao antitumorsku aktivnost u različitim tumorskim modelima ksenografta uključujući modele multiplog mijeloma. *In vitro* je iksazomib utjecao na vrste stanica nađene u mikrookolini koštane srži uključujući stanice vaskularnog endotela, osteoklaste i osteoblaste.

Elektrofiziologija srca

Na temelju rezultata analize farmakokinetičkih i farmakodinamičkih podataka 245 bolesnika, klinički relevantna izloženost iksazomibu ne dovodi do produljenja QTc intervala. Pri dozi od 4 mg, srednja promjena od početnog QTcF-a procijenjena je iz analize temeljene na modelu na 0,07 ms (90 % CI; -0,22, 0,36). Nije bilo primjetne povezanosti između koncentracije iksazomiba i RR intervala, što ukazuje da iksazomib nema klinički značajan utjecaj na srčani ritam.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost iksazomiba u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom procijenjene su u međunarodnom randomiziranom dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju superiornosti faze 3 (C16010) u bolesnika s recidivirajućim i/ili refraktornim multiplim mijelomom koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Ukupno 722 bolesnika (populacija bolesnika s namjerom liječenja [ITT]) randomizirano je u omjeru 1:1 kako bi primali ili kombinaciju iksazomiba, lenalidomida i deksametazona (n = 360; režim s iksazomibom) ili placebo, lenalidomid i deksametazon (n = 362; režim s placebom) sve do napredovanja bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su multipli mijelom koji je bio refraktoran, uključujući i primarno refraktoran, bio u relapsu nakon prethodne terapije ili je bio u relapsu i refraktoran na bilo koju prethodnu terapiju. Za uključivanje su bili primjereni bolesnici koji su prije napredovanja bolesti mijenjali terapiju, kao i oni s kontroliranim kardiovaskularnim stanjima. Ispitivanje faze 3 isključilo je bolesnike koji su bili refraktorni na lenalidomid ili inhibitore proteasoma, te bolesnike

koji su primili više od tri prethodne terapije. Za svrhu ovog ispitivanja refraktorna bolest bila je definirana kao napredovanje bolesti tijekom liječenja ili napredovanje unutar 60 dana od zadnje doze lenalidomida ili inhibitora proteasoma. S obzirom da su podaci za ove bolesnike ograničeni, preporučuje se pažljiva procjena odnosa rizika i koristi prije početka terapije iksazomibom.

Tromboprofilaksa je bila preporučena za sve bolesnike u obje terapijske skupine u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka za lenalidomid. Konkomitantni lijekovi poput antiemetika, antivirusnih lijekova i antihistaminika davani su bolesnicima prema odluci liječnika kao profilaksa i/ili simptomatska terapija.

Bolesnici su primali iksazomib 4 mg ili placebo na 1., 8. i 15. dan, plus lenalidomid (25 mg) od 1. do 21. dana i deksametazon (40 mg) na 1., 8., 15. te 22. dan 28-dnevnog ciklusa. Bolesnici s oštećenjem bubrega primali su početnu dozu lenalidomida u skladu s njegovim sažetkom opisa svojstava lijeka. Liječenje je nastavljeno do napredovanja bolesti ili do neprihvatljivih toksičnosti.

Početne demografske karakteristike i karakteristike bolesti bile su uravnotežene i usporedive između ispitivanih režima. Medijan dobi iznosio je 66 godina, u rasponu od 38 do 91 godina; 58 % bolesnika bilo je starije od 65 godina. Pedeset i sedam posto bolesnika bili su muškarci. Osamdeset i pet posto ispitanika bilo je bijele rase, 9 % azijske i 2 % crne rase. Devedeset i tri posto bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0 – 1, a 12 % imalo je početni ISS stadij III bolesti (n = 90). Dvadeset i pet posto bolesnika imalo je klirens kreatinina < 60 ml/min. Dvadeset i tri posto bolesnika imalo je bolest lakih lanaca, a 12 % bolesnika imalo je bolest koja se mogla dokazati samo mjerenjem slobodnih lakih lanaca. Devetnaest posto imalo je citogenetičke abnormalnosti visokog rizika (del[17], t[4;14], t[14;16]) n = 137, 10% del(17) (n = 69), a 34% amplifikaciju Iq (1q21) (n = 247). Bolesnici su primili jednu do 3 prethodne terapije (medijan 1) uključujući prethodnu terapiju bortezomibom (69 %), karfilzomibom (< 1 %), talidomidom (45 %), lenalidomidom (12 %), melfalanom (81 %). Pedeset i sedam posto bolesnika podvrgnulo se prethodnoj transplantaciji matičnih stanica. Sedamdeset i sedam posto bolesnika recidiviralo je nakon prethodnih terapija, a 11 % njih bilo je refraktorno na prethodne terapije. Primarno refraktorna bolest, definirana kao najbolji odgovor stabilne bolesti ili napredovanje bolesti na svim prethodnim terapijama, dokumentirana je u 6 % bolesnika.

Primarna mjera ishoda bila je preživljenje bez napredovanja bolesti (engl. *progression free survival*, PFS) u skladu s konsenzusom Međunarodne radne skupine za mijelom iz 2011. godine o uniformnim kriterijima odgovora i prema procjeni nezavisnog povjerenstva za procjenu koje je pregledalo maskirane rezultate središnjeg laboratorija. Odgovor je procjenjivan svaka 4 tjedna do napredovanja bolesti. Na primarnoj analizi (medijan praćenja do 14,7 mjeseci, a medijan broja ciklusa 13), PFS rezultati bili su statistički značajno različiti između liječenih skupina. Rezultati za PFS sažeti su u tablici 4 i na slici 1. Poboljšanje PFS-a u režimu s iksazomibom potkrijepljeno je poboljšanjem stope ukupnog odgovora.

Tablica 4: Rezultati za preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS) i odgovor u bolesnika s multiplim mijelomom liječenih iksazomibom ili placebo u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom (populacija bolesnika s namjerom liječenja, primarna analiza)

	iksazomib + lenalidomid i deksametazon (n = 360)	placebo + lenalidomid i deksametazon (n = 362)
Preživljenje bez napredovanja bolesti		
Događaji, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medijan (mjeseci)	20,6	14,7
p-vrijednost*	0,012	
Omjer hazarda [†] (95 % CI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Stopa ukupnog odgovora[‡], n (%) (ORR)	282 (78,3)	259 (71,5)

Kategorija odgovora, n (%)		
Potpuni odgovor (CR)	42 (11,7)	24 (6,6)
Vrlo dobar djelomični odgovor (VGPR)	131 (36,4)	117 (32,3)
Djelomični odgovor (PR)	109 (30,3)	118 (32,6)
Vrijeme do odgovora, mjeseci		
Medijan	1,1	1,9
Trajanje odgovora [§] , mjeseci		
Medijan	20,5	15,0

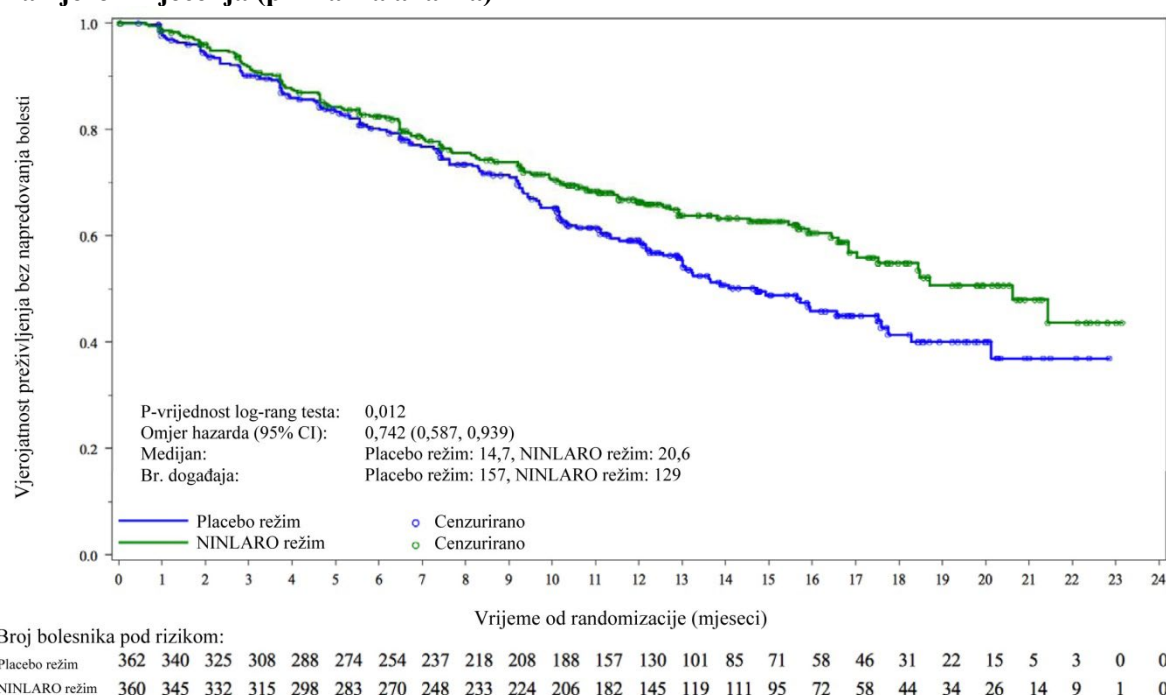
*p-vrijednost se temelji na stratificiranom log-rang testu.

†Procjena omjera hazarda temelji se na Coxovom regresijskom modelu proporcionalnog hazarda. Omjer hazarda manji od 1 ukazuje na prednost terapijskog režima iksazomibom.

‡ORR = CR+VGPR+PR

§Na temelju bolesnika koji su reagirali na terapiju u populaciji kod koje je moguće procijeniti odgovor

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez napredovanja bolesti u populaciji bolesnika s namjerom liječenja (primarna analiza)



Druga, neinferentna analiza PSF-a provedena je s medijanom praćenja od 23 mjeseca. U toj analizi procijenjeni medijan PFS-a iznosio je 20 mjeseci u skupini koja je bila na terapijskom režimu s iksazomibom te 15,9 mjeseci u skupini na terapijskom režimu s placebom (HR = 0,82 [95 % CI (0,67; 1,0)]) u populaciji s namjerom liječenja. Za bolesnike koji su ranije primili jednu terapiju, medijan PFS-a bio je 18,7 mjeseci u režimu s iksazomibom i 17,6 mjeseci u skupini s placebo režimom (HR = 0,99). Bolesnicima koji su prethodno primili 2 ili 3 terapije, PFS je bio 22,0 mjeseca u režimu s iksazomibom i 13,0 mjeseci u skupini na režimu s placebom (HR = 0,62).

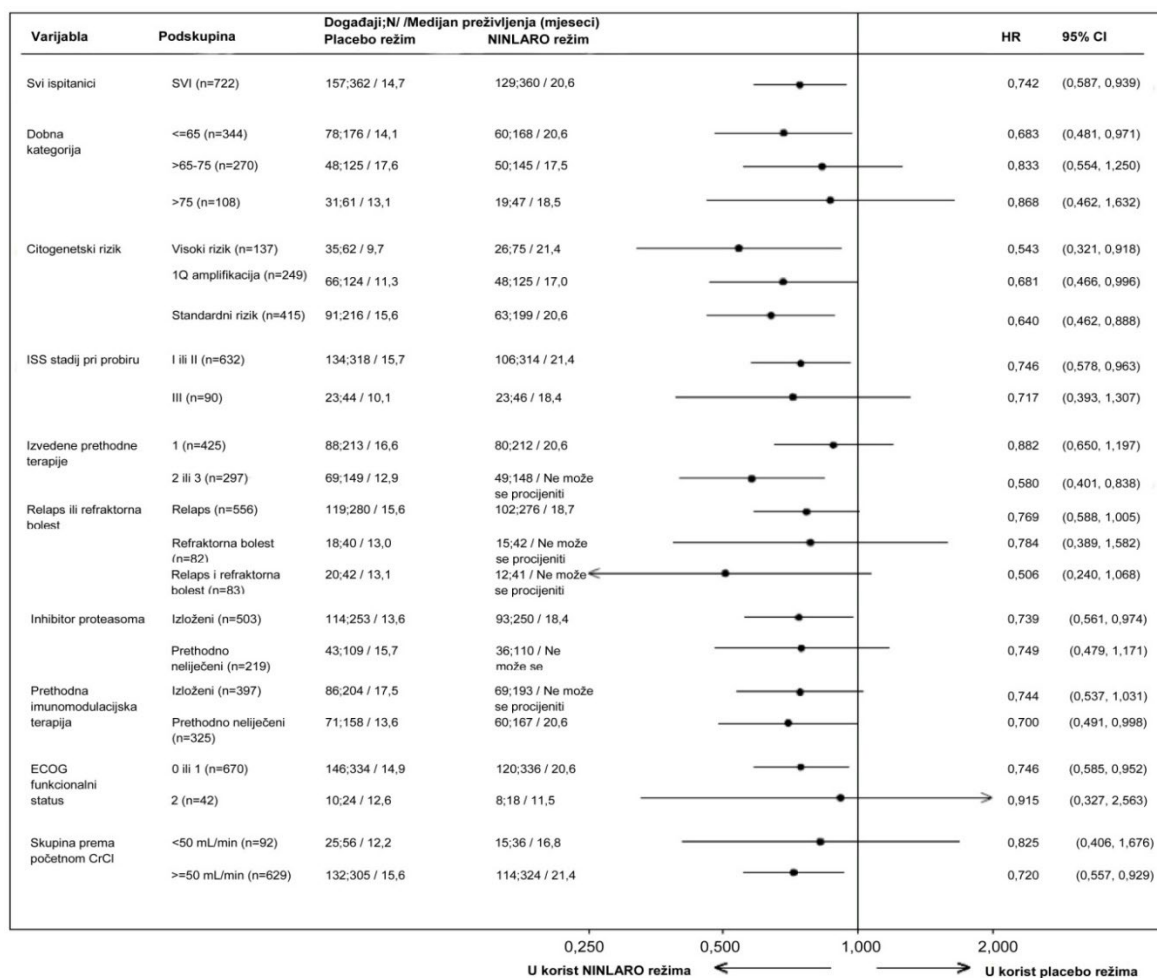
U konačnoj analizi ukupnog preživljenja s medijanom trajanja praćenja od oko 85 mjeseci, medijan ukupnog preživljenja populacije s namjerom liječenja iznosio je 53,6 mjeseci za bolesnike na terapijskom režimu s iksazomibom i 51,6 mjeseci za bolesnike u režimu s placebom (HR = 0,94 [95 % CI: 0,78; 1,13; p = 0,495]). U bolesnika koji su prethodno primili jednu terapiju, medijan ukupnog preživljenja bio je 54,3 mjeseca u skupini na režimu s iksazomibom i 58,3 mjeseci u skupini na režimu s placebom (HR = 1,02 [95 % CI: 0,80; 1,29]). U bolesnika koji su prethodno primili 2 ili 3 terapije, medijan ukupnog preživljenja bio je 53,0 mjeseci u skupini na režimu s iksazomibom i 43,0 mjeseci u skupini na režimu s placebom (HR = 0,85 [95 % CI: 0,64; 1,11]).

Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze 3 provedeno je u Kini (n = 115), sa sličnim dizajnom i ključnim kriterijima. Mnogi bolesnici uključeni u ispitivanje imali su

uznapredovalo bolest Durie-Salmon stadija III (69 %) pri početnoj dijagnozi i povijest liječenja u kojem su primili najmanje 2 prethodne terapije (60 %), uz refraktornost na talidomid (63 %). U primarnoj analizi (medijan praćenja od 8 mjeseci i medijan od 6 ciklusa) medijan PFS-a iznosio je 6,7 mjeseci u režimu s iksazomibom, u usporedbi s 4 mjeseca u režimu s placebom (p-vrijednost = 0,035, HR = 0,60). U konačnoj analizi ukupnog preživljenja (OS) pri medijanu praćenja od 19,8 mjeseci, OS se poboljšao u bolesnika liječenih u režimu s iksazomibom u usporedbi s režimom placeba (p-vrijednost = 0,0014, HR = 0,42 [95 % CI: 0,242; 0,726]).

Kako je multipli mijelom heterogena bolest, korist liječenja može se razlikovati među podskupinama u ispitivanju faze 3 (C16010) (vidjeti sliku 2).

Slika 2: Forestova krivulja preživljenja bez napredovanja bolesti u podskupinama



U ispitivanju faze 3 (C16010), 10 bolesnika (5 u svakom režimu liječenja) na početku je imalo teško oštećenje funkcije bubrega. Od 5 bolesnika na režimu s iksazomibom, jedan je bolesnik imao potvrđen djelomični odgovor, a njih 3 potvrđenu stabilnu bolest (međutim, 2 su bili nepotvrđeni djelomični odgovori i 1 je bio nepotvrđen vrlo dobar djelomični odgovor). Od 5 bolesnika na režimu s placebom 2 su imala potvrđen vrlo dobar djelomični odgovor.

Kvaliteta života prema procjeni ljestvica za ocjenu općeg zdravstvenog stanja (EORTC QLQ-C30 i MY-20) održana je tijekom terapije i bila je slična u oba režima liječenja u ispitivanju faze 3 (C16010).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja iksazomiba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za multipli mijelom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene vršne koncentracije iksazomiba u plazmi postignute su približno sat vremena nakon doziranja. Prosječna apsolutna bioraspoloživost kod peroralne primjene je 58 %. AUC iksazomiba raste proporcionalno s dozom u rasponu doza od 0,2 do 10,6 mg.

Primjena uz obrok s visokim sadržajem masti smanjilo je AUC iksazomiba za 28 % u usporedbi s primjenom lijeka ujutro natašte (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Iksazomib je 99 % vezan za proteine plazme i distribuira se u eritrocite s omjerom AUC krv/plazma od 10. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 543 l.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene radiooznačene doze, 70 % ukupnog materijala povezanog s lijekom u plazmi sastojalo se od iksazomiba. Očekuje se da će metabolizam putem više CYP enzima i ne-CYP proteina biti glavni mehanizam eliminacije za iksazomib. Pri klinički značajnim koncentracijama iksazomiba, *in vitro* ispitivanja koristeći izoenzime citokroma P450 eksprimirane iz ljudske cDNA ukazuju da nijedan specifični CYP izoenzim ne pridonosi pretežno metabolizmu iksazomiba i da ne-CYP proteini pridonose ukupnom metabolizmu. Pri koncentracijama koje premašuju one uočene klinički, iksazomib se metabolizira putem više CYP izooblika s procijenjenim relativnim doprinosima za 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) i 2C9 (< 1 %).

Eliminacija

Iksazomib iskazuje multieksponecijalni profil dispozicije. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, sistemski klirens (CL) iznosio je približno 1,86 l/h s interindividualnom varijabilnosti od 44 %. Terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) iksazomiba iznosio je 9,5 dana. Približno dvostruka akumulacija u AUC-u uočena je s tjednim peroralnim doziranjem na 15. dan.

Izlučivanje

Nakon primjene pojedinačne oralne doze ^{14}C -iksazomiba kod 5 bolesnika s uznapredovalim rakom, 62 % primijenjene radioaktivnosti izlučilo se u urinu, a 22 % u fecesu. Nepromijenjeni iksazomib sačinjavao je < 3,5 % primijenjene doze pronađene u mokraći.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre

Farmakokinetika iksazomiba slična je u bolesnika s normalnom funkcijom jetre i u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (ukupni bilirubin $\leq$ GGN i AST > GGN ili ukupni bilirubin > 1 – 1,5 x GGN te bilo koja vrijednost AST) na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike.

Farmakokinetika iksazomiba okarakterizirana je u bolesnika s normalnom funkcijom jetre pri dozi od 4 mg (n = 12), u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre pri dozi od 2,3 mg (ukupni bilirubin

> 1,5 – 3 x GGN, n = 13) ili teškim oštećenjem funkcije jetre pri dozi od 1,5 mg (ukupni bilirubin > 3 x GGN, n = 18). AUC nevezane frakcije lijeka normaliziran za dozu bio je 27 % viši u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika iksazomiba slična je u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega i u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≥ 30 ml/min) na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike.

Farmakokinetika iksazomiba okarakterizirana je pri dozi od 3 mg u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 90 ml/min, n = 18), u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min, n = 14) ili u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijeva dijalizu (n = 6). AUC nevezane frakcije lijeka bio je 38 % viši u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bubrežne bolesti koji zahtijeva dijalizu u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Koncentracije iksazomiba prije ulaska i nakon izlaska krvi iz dijalizatora, izmjerene tijekom postupka hemodijalize bile su slične, ukazujući na to da se iksazomib ne može dijalizirati (vidjeti dio 4.2).

Dob, spol, rasa

Nije bilo klinički značajnog učinka dobi (23 – 91 godina), spola, površine tijela (1,2 – 2,7 m²) ili rase na klirens iksazomiba na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike. Srednja vrijednost AUC-a bila je za 35 % viša u azijskih bolesnika; međutim, postojalo je preklapanje u AUC iksazomiba u bolesnika bijele i azijske rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Mutagenost

Iksazomib nije bio mutagen u testu reverzne mutacije na bakterijama (Amesov test) ili klastogen u mikronukleusnom testu koštane srži u miševa. Iksazomib je bio pozitivan u *in vitro* testu klastogenosti na limfocitima periferne ljudske krvi. Međutim, iksazomib je bio negativan u *in vivo* kometnom testu na miševima u kojima je postotak oštećene DNA procijenjen u trbuhu i jetri. Stoga, težina dokaza ukazuje da se ne smatra da iksazomib predstavlja genotoksični rizik.

Reproduktivni i embriofetalni razvoj

Iksazomib je uzrokovao embriofetalnu toksičnost u gravidnih ženki štakora i kunića samo pri maternalno toksičnim dozama i pri izloženostima koje su bile nešto više od onih uočenih u bolesnika koji su primali preporučenu dozu. Ispitivanja plodnosti i ranog embrionalnog razvoja kao i pre- i postnatalna toksikologija nisu provedena s iksazomibom, ali je procjena reproduktivnih tkiva provedena u ispitivanjima opće toksičnosti. U ispitivanjima u trajanju do 6 mjeseci na štakorima i do 9 mjeseci na psima primjena iksazomiba nije utjecala na muške ili ženske reproduktivne organe.

Životinjska toksikologija i/ili farmakologija

U više ciklusa ispitivanja toksičnosti ponovljene doze provedenih na štakorima i psima, glavni ciljni organi uključivali su gastrointestinalni trakt, limfoidna tkiva i živčani sustav. U devetomjesečnom ispitivanju (10 ciklusa) u pasa kojima je peroralno primijenjen režim koji oponaša klinički režim (28-dnevni ciklus), mikroskopski učinci na neuronima bili su općenito minimalne naravi te uočeni samo pri dozi od 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Većina nalaza na ciljnim organima pokazala je djelomični do puni oporavak nakon prekida terapije uz iznimku nalaza na neuronima u lumbalnom dorzalnom spinalnom gangliju i dorzalnoj kolumni.

Nakon peroralne primjene, ispitivanje distribucije po tkivima u štakora otkrilo je da su mozak i kralježnička moždina među tkivima s najnižom razinom lijeka što ukazuje na to da je penetracija iksazomiba kroz krvno-moždanu barijeru ograničena. Međutim, značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

Neklinička ispitivanja sigurnosne farmakologije *in vitro* (na hERG kanalima) te *in vivo* (u telemetrijski praćenih pasa nakon peroralne primjene pojedinačne doze) nisu dokazala učinke iksazomiba na kardiovaskularne ili respiratorne funkcije pri AUC-u 8 puta većem od kliničke vrijednosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
talk

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

NINLARO 3 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
talk

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

NINLARO 4 mg tvrde kapsule

Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
talk

Ovojnica kapsule

želatina
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak
propilenglikol
kalijev hidroksid
željezov oksid, crni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC-aluminij/aluminij blister koji sadrži tri kapsule, zalijepljen unutar ovitka.
Kartonska kutija sadrži jedan ovitak s blisterom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Iksazomib je citotoksičan. Kapsula se ne smije vaditi iz pakiranja sve do same primjene. Kapsule se ne smiju otvarati niti lomiti. Potrebno je izbjegavati izravan doticaj sa sadržajem kapsule. U slučaju loma kapsule, pri čišćenju treba paziti da se ne podiže prašina. U slučaju doticaja s lijekom, kožu temeljito operite vodom i sapunom.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. studenoga 2016.

Datum posljednje obnove odobrenja: 1. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S PAKIRANJEM OVITKA

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule
iksazomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 2,3 mg iksazomiba (u obliku 3,3 mg iksazomibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

1 pakiranje s 3 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

NINLARO 2.3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule
iksazomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

3 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kapsule se ne smiju drobiti, otvarati niti žvakati. Progutajte NINLARO kapsulu cijelu s vodom u isto vrijeme svaki tjedan, barem jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela.

Kapsula se ne smije vaditi iz pakiranja sve do same primjene.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Nježno pritisnite plavu oznaku kako biste otvorili.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 2,3 mg
iksazomib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S PAKIRANJEM OVITKA

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 3 mg tvrde kapsule
iksazomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 3 mg iksazomiba (u obliku 4,3 mg iksazomibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

1 pakiranje s 3 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NINLARO 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 3 mg tvrde kapsule
iksazomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

3 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kapsule se ne smiju drobiti, otvarati niti žvakati. Progutajte NINLARO kapsulu cijelu s vodom u isto vrijeme svaki tjedan, barem jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela.

Kapsula se ne smije vaditi iz pakiranja sve do same primjene.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Nježno pritisnite plavu oznaku kako biste otvorili.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 3 mg
iksazomib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S PAKIRANJEM OVITKA

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 4 mg tvrde kapsule
iksazomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 4 mg iksazomiba (u obliku 5,7 mg iksazomibcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

1 pakiranje s 3 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

NINLARO 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE NAJMANJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 4 mg tvrde kapsule
iksazomib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula

3 tvrde kapsule

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kapsule se ne smiju drobiti, otvarati niti žvakati. Progutajte NINLARO kapsulu cijelu s vodom u isto vrijeme svaki tjedan, barem jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon jela.

Kapsula se ne smije vaditi iz pakiranja sve do same primjene.

Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO POSEBNO UPOZORENJE, AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharma A/S

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1094/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

Nježno pritisnite plavu oznaku kako biste otvorili.

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER ZA OVITAK

1. NAZIV LIJEKA

NINLARO 4 mg
iksazomib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule

NINLARO 3 mg tvrde kapsule

NINLARO 4 mg tvrde kapsule

iksazomib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je NINLARO i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati NINLARO
3. Kako uzimati NINLARO
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati NINLARO
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je NINLARO i za što se koristi

Što je NINLARO

NINLARO je lijek protiv raka koji sadrži iksazomib, „inhibitor proteasoma”.

NINLARO se koristi za liječenje raka koštane srži zvanog multipli mijelom. Njegova djelatna tvar, iksazomib, blokira djelovanje proteasoma. To su strukture unutar stanice koje razgrađuju proteine i važne su za preživljavanje stanice. Budući da stanice mijeloma stvaraju mnogo proteina, blokiranje djelovanja proteasoma može ubiti stanice raka.

Za što se NINLARO koristi

NINLARO se koristi za liječenje odraslih bolesnika s multiplim mijelomom. NINLARO ćete primati zajedno s lenalidomidom i deksametazonom, drugim lijekovima koji se koriste za liječenje multiplog mijeloma.

Što je multipli mijelom

Multipli mijelom je rak krvi koji zahvaća vrstu stanica, takozvane plazma stanice. Plazma stanica je krvna stanica koja inače stvara proteine za borbu protiv infekcija. Osobe s multiplim mijelomom imaju kancerozne plazma stanice koje se također nazivaju mijelomskim stanicama, koje mogu oštetiti kosti. Protein koji stvaraju mijelomske stanice može oštetiti bubrege. Liječenje multiplog mijeloma uključuje uništavanje mijelomskih stanica i smanjenje simptoma bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati NINLARO

Nemojte uzimati NINLARO

- ako ste alergični na iksazomib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete lijek NINLARO.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek NINLARO ili tijekom liječenja njime ako:

- imate krvarenje u povijesti bolesti
- imate ustrajnu mučninu, povraćanje ili proljev
- imate neurološke probleme u povijesti bolesti, uključujući trnce i obamrlost
- imate oticanje u povijesti bolesti
- imate ustrajan osip ili teški kožni osip uz ljuštenje kože i ranice u ustima (Stevens-Johnsonov sindrom ili toksičnu epidermalnu nekrolizu, pogledajte dio 4.)
- imate ili ste imali probleme s jetrom ili bubrezima jer će se Vaša doza lijeka možda morati prilagoditi
- imate ili ste imali oštećenje najmanjih krvnih žila, poznato kao trombotička mikroangiopatija (TMA), trombotička trombocitopenična purpura (TPP) ili hemolitičko-uremijski sindrom (HUS). Obavijestite liječnika ako Vam se javi umor, vrućica, stvaranje modrica, krvarenje, smanjeno mokrenje, oticanje, smetenost, gubitak vida i napadaji.
- imate ili ste imali napadaje, visoki krvni tlak, glavobolju, promjene mentalnog stanja ili promjene vida; to su simptomi rijetkog stanja poznatog kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

Tijekom terapije liječnik će Vas pregledati i pažljivo nadzirati. Prije početka uzimanja lijeka NINLARO i tijekom terapije podvrgnut ćete se testiranju krvi kako bi se provjerilo imate li dovoljno krvnih stanica.

Djeca i adolescenti

NINLARO se ne preporučuje za primjenu u djece i adolescenata u dobi do 18 godina.

Drugi lijekovi i NINLARO

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i bilo koje druge lijekove bez recepta, poput vitamina ili biljnih pripravaka. To je stoga jer drugi lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka NINLARO. Posebno je važno da obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate ijedan od sljedećih lijekova: karbamazepin, fenitoin, rifampicin i gospinu travu (*Hypericum perforatum*). Te lijekove treba izbjegavati jer mogu smanjiti učinkovitost lijeka NINLARO.

Trudnoća i dojenje

NINLARO se ne preporučuje tijekom trudnoće jer može naštetiti Vašem nerođenom djetetu. Dojenje treba prekinuti tijekom uzimanja lijeka NINLARO.

Izbjegavajte trudnoću ili dojenje dok se liječite lijekom NINLARO. Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja može zanijeti ili muškarac koji može začeti dijete morate koristiti djelotvorne mjere kontracepcije tijekom i barem 90 dana nakon terapije. Žene koje koriste hormonske kontraceptive trebaju dodatno koristiti mehaničku metodu kontracepcije. Odmah obavijestite svog liječnika ako zatrudnite, ili ako Vaša partnerica zatrudni, dok primete NINLARO.

S obzirom na to da se NINLARO daje u kombinaciji s lenalidomidom, morate se pridržavati programa za sprječavanje trudnoće za lenalidomid jer lenalidomid može biti štetan za nerođeno dijete.

Pogledajte upute o lijeku za lenalidomid i deksametazon za dodatne informacije o trudnoći i dojenju.

Upravljanje vozilima i strojevima

NINLARO može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Možete osjećati umor i omaglicu dok uzimate NINLARO. Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako imate te nuspojave.

3. Kako uzimati NINLARO

NINLARO Vam mora propisati liječnik iskusan u liječenju multiplog mijeloma. Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik.

NINLARO se primjenjuje s lenalidomidom (lijekom koji utječe na način rada imunskog sustava) i deksametazonom (protuupalnim lijekom).

NINLARO, lenalidomid i deksametazon uzimaju se u 4-tjednim terapijskim ciklusima. NINLARO se uzima jedanput tjedno (istog dana u tjednu) tijekom prva 3 tjedna tog ciklusa. Preporučena doza je jedna kapsula od 4 mg uzeta kroz usta.

Preporučena doza lenalidomida je 25 mg svaki dan tijekom prva 3 tjedna ciklusa. Preporučena doza deksametazona je 40 mg jedanput tjedno na isti dan tijekom sva četiri tjedna ciklusa.

Raspored doziranja: NINLARO u kombinaciji s lenalidomidom i deksametazonom								
✓ Uzmite lijek								
28-dnevni ciklus (4-tjedni ciklus)								
	1. tjedan		2. tjedan		3. tjedan		4. tjedan	
	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	✓	✓ Svakodnevno	✓	✓ Svakodnevno	✓	✓ Svakodnevno		
Deksametazon	✓		✓		✓		✓	

Trebate pročitati upute o lijeku za te druge lijekove za više informacija o njihovoj primjeni i učincima.

Ako imate problema s jetrom ili bubrezima, liječnik može propisati NINLARO kapsule u dozi od 3 mg. Ako imate nuspojave, liječnik može propisati NINLARO kapsule u dozi od 3 mg ili 2,3 mg. Liječnik također može prilagoditi dozu drugih lijekova.

Kako i kada uzimati NINLARO

- Uzmite NINLARO barem jedan sat prije ili najmanje dva sata nakon obroka.
- Progutajte kapsulu cijelu s vodom. Nemojte lomiti, žvakati niti otvarati kapsulu.
- Pazite da sadržaj kapsule ne dođe u dodir s Vašom kožom. Ako prašak slučajno dođe u dodir s kožom, temeljito ga isperite sapunom i vodom. U slučaju loma kapsule, počistite prašak, pazeći da se ne podiže u zrak.

Ako uzmete više lijeka NINLARO nego što ste trebali

Slučajno predoziranje može uzrokovati ozbiljne nuspojave. Ako uzmete više lijeka NINLARO nego što ste trebali, odmah razgovarajte s liječnikom ili otidite u bolnicu. Ponesite pakiranje lijeka sa sobom.

Trajanje liječenja lijekom NINLARO

Morate nastaviti s liječenjem sve dok Vam liječnik ne kaže da prestanete.

Ako ste zaboravili uzeti lijek NINLARO

Ako propustite ili zakasnite s primjenom doze, uzmite je ako je vrijeme do sljedeće predviđene doze dulje od 3 dana ili 72 sata. Nemojte uzeti propuštenu dozu ako je do sljedeće redovite doze preostalo manje od 3 dana ili 72 sata.

Ako povraćate nakon primjene lijeka, ne smijete uzeti dodatnu dozu. Sljedeću dozu primijenite prema predviđenom rasporedu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Prestanite uzimati iksazomib i odmah potražite medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

- crvenkaste mrlje na trupu u razi kože nalik na metu ili kružnog oblika, često s mjehurićima u sredini, ljuštenje kože, vrijedovi u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima i očima. Ovim ozbiljnim kožnim osipima mogu prethoditi vrućica i simptomi nalik gripi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, koji se mogu javiti u manje od 1 na 1000 osoba).

Odmah obavijestite liječnika ili ljekarnika ako primijetite jednu od sljedećih vrlo čestih ozbiljnih nuspojava koje se mogu javiti u više od 1 na 10 osoba:

- nizak broj trombocita (trombocitopenija) koji može povećati rizik od krvarenja iz nosa i lakog stvaranja modrica
- mučnina, povraćanje i proljev
- obamrlost, osjećaj trnaca ili žarenja šaka ili stopala (periferna neuropatija)
- oticanje nogu ili stopala (periferni edem)
- kožni osip koji može svrbjeti i zahvatiti nekoliko mjesta ili cijelo tijelo
- kašalj, osjetljivost ili bol u prsnoj koži ili začepljen nos (bronhitis)

Također, odmah obavijestite liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih rijetkih nuspojava koje se mogu javiti u manje od 1 na 1000 osoba:

- teški kožni osipi poput crvenih do ljubičastih plakova (Sweetov sindrom)
- slabost u mišićima, gubitak osjeta u nožnim prstima i stopalima ili gubitak pokreta u nogama (transverzalni mijelitis)
- promjene u vidu, promjene u mentalnom statusu ili napadaji (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)
- ubrzana smrt stanica raka koja može uzrokovati omaglicu, smanjeno mokrenje, smetenost, povraćanje, mučninu, oticanje, nedostatak zraka ili poremećaje srčanog ritma (sindrom lize tumora)
- rijetko stanje krvi koje proizlazi iz krvnih ugrušaka a može uzrokovati umor, vrućicu, stvaranje modrica, kvarenje, npr. krvarenje iz nosa, smanjeno mokrenje, oticanje, smetenost, gubitak vida i napadaje (trombotička mikroangiopatija, trombotička trombocitopenična purpura)
- oticanje lica, usana, jezika ili grla, poteškoće pri disanju ili gutanju, piskanje pri disanju, stezanje u prsnoj koži ili omaglica, svrbež kože i koprivnjača (angioedem ili anafilaktična reakcija)

Ostale moguće nuspojave

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako bilo koja od dolje navedenih nuspojava postane ozbiljna.

Vrlo česte: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- zatvor
- bol u leđima
- simptomi nalik prehladi (infekcija gornjeg dišnog sustava)

- osjećaj umora ili slabosti (umor)
- vrućica (pireksija)
- bol u zglobovima (artralgija)
- sniženi broj bijelih krvnih stanica zvanih neutrofili (neutropenija), što može povećati rizik od infekcije
- nezainteresiranost za hranu (smanjen apetit)
- nepravilni srčani otkucaji (aritmija)
- poremećaji vida uključujući zamućenje vida, suhoću oka i crveno oko (konjunktivitis)

Česte: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- reaktivacija virusa vodenih kozica, što može uzrokovati kožni osip i bol (herpes zoster)
- snižen krvni tlak (hipotenzija)
- nedostatak zraka ili kašalj koji ne prestaje ili piskanje pri disanju, u plućima (zatajenje srca)
- žutilo očiju i kože (žutica koja bi mogla biti simptom oštećenja jetre)
- niske razine kalija u krvi (hipokalemija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati NINLARO

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, ovitku i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nemojte vaditi kapsulu iz pakiranja sve do same primjene.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite ikakvo oštećenje ili znakove neovlaštenog otvaranja pakiranja lijeka.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što NINLARO sadrži

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je iksazomib. Jedna kapsula sadrži 2,3 mg iksazomiba (u obliku 3,3 mg iksazomibcitrata).
- Drugi sastojci su:
 - u kapsuli: mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat i talk.
 - ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171) i crveni željezov oksid (E172).
 - tinta za označavanje sadrži: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i crni željezov oksid (E172).

NINLARO 3 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je iksazomib. Jedna kapsula sadrži 3 mg iksazomiba (u obliku 4,3 mg iksazomibcitrata).
- Drugi sastojci su:
 - u kapsuli: mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat i talk.
 - ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171) i crni željezov oksid (E172).
 - tinta za označavanje sadrži: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i crni željezov oksid (E172).

NINLARO 4 mg tvrde kapsule:

- Djelatna tvar je iksazomib. Jedna kapsula sadrži 4 mg iksazomiba (u obliku 5,7 mg iksazomibcitrata).
- Drugi sastojci su:
 - u kapsuli: mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat i talk.
 - ovojnica kapsule sadrži: želatinu, titanijev dioksid (E171), žuti željezov oksid (E172) i crveni željezov oksid (E172).
 - tinta za označavanje sadrži: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid i crni željezov oksid (E172).

Kako NINLARO izgleda i sadržaj pakiranja

NINLARO 2,3 mg tvrde kapsule: svijetloružičaste, veličine 4, s oznakom „Takeda” na kapici i „2,3 mg” na tijelu, otisnuto crnom tintom.

NINLARO 3 mg tvrde kapsule: svijetlosive, veličine 4, s oznakom „Takeda” na kapici i „3 mg” na tijelu, otisnuto crnom tintom.

NINLARO 4 mg tvrde kapsule: svijetlonarančaste, veličine 3, s oznakom „Takeda” na kapici i „4 mg” na tijelu, otisnuto crnom tintom.

Svako pakiranje sadrži 3 tvrde kapsule (tri kapsule zatvorene u traci blistera u ovitku).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.