

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula
NINLARO 3 mg kemény kapszula
NINLARO 4 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula

2,3 mg ixazomibot tartalmaz (3,3 mg ixazomib-citrát formájában) kapszulánként.

NINLARO 3 mg kemény kapszula

3 mg ixazomibot tartalmaz (4,3 mg ixazomib-citrát formájában) kapszulánként.

NINLARO 4 mg kemény kapszula

4 mg ixazomibot tartalmaz (5,7 mg ixazomib-citrát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula

Világos rózsaszínű, 4-es méretű kemény zselatin kapszula, a felső részen „Takeda”, az alsó részen „2.3 mg” fekete festékes jelöléssel.

NINLARO 3 mg kemény kapszula

Világosszürke, 4-es méretű kemény zselatin kapszula, a felső részen „Takeda”, az alsó részen „3 mg” fekete festékes jelöléssel.

NINLARO 4 mg kemény kapszula

Világos narancssárga, 3-as méretű kemény zselatin kapszula, a felső részen „Takeda”, az alsó részen „4 mg” fekete festékes jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A NINLARO lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban olyan myeloma multiplex felnőtt betegek kezelésére javallott, akik legalább egy korábbi terápiában részesültek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a myeloma multiplex kezelésében járatos orvos felügyelete alatt kell megkezdeni és monitorozni.

Adagolás

Az ixazomib ajánlott kezdő dózisa 4 mg szájon át, hetente egyszer, a 28 napos kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján alkalmazva.

A lenalidomid ajánlott kezdő dózisa 25 mg naponta, a 28 napos kezelési ciklus 1–21. napján alkalmazva.

A dexametazon ajánlott kezdő dózisa 40 mg a 28 napos kezelési ciklus 1., 8., 15. és 22. napján alkalmazva.

Adagolási séma: ixazomib lenalidomiddal és dexametazonnal bevéve

28 napos ciklus (egy 4 hetes ciklus)								
	1. hét		2. hét		3. hét		4. hét	
	1. nap	2–7. nap	8. nap	9–14. nap	15. nap	16–21. nap	22. nap	23–28. nap
ixazomib	✓		✓		✓			
lenalidomid	✓	✓ naponta	✓	✓ naponta	✓	✓ naponta		
dexametazon	✓		✓		✓		✓	

✓ = gyógyszerbevitel

A lenalidomidra és dexametazonra vonatkozó további információért lásd ezen gyógyszerek alkalmazási előírását.

Új terápiás ciklus megkezdése előtt:

- az abszolút neutrofilszám legyen $\geq 1000/\text{mm}^3$,
- a vérlemezkeszám legyen $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$,
- a nem hematológiai toxicitásoknak az orvos megítélése alapján általában javulnia kell a beteg kiinduláskori állapotáig vagy ≤ 1 súlyossági fokig.

A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig kell folytatni. A 24 ciklusnál hosszabb, lenalidomiddal és dexametazonnal kombinált ixazomib-kezelésnek az előny/kockázat arány egyedi értékelésén kell alapulnia, mivel a 24 ciklust meghaladó kezelésre vonatkozó tolerabilitási és toxicitási adatok limitáltak (lásd 5.1 pont).

Késleltetett vagy elmulasztott dózisok

Amennyiben egy ixazomib-dózist késleltettek vagy elmulasztottak, a dózis csak akkor vehető be, ha a következő, előírt dózis ideje ≥ 72 órányira van. Az elmulasztott adagot nem szabad bevenni a következő, előírt dózistól számított 72 órán belül. Az elmulasztott adag pótlására nem szabad kétszeres dózist bevenni.

Ha a beteg hány egy adag bevétele után, a dózist nem szabad megismételni; az adagolást a következő, előírt dózis idején folytatni kell.

Dózismódosítások

Az ixazomib dóziscsökkentésének lépéseit az 1. táblázat mutatja be, a dózismódosítási ajánlások a 2. táblázatban szerepelnek.

1. táblázat: Az ixazomib dózismódosításának lépései

Az ajánlott kezdő dózis*	Az első csökkentés	A második csökkentés	Megszakítás
4 mg	3 mg-ra	2,3 mg-ra	

*Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás, súlyos vesekárosodás vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegség esetén 3 mg az ajánlott csökkentett dózis.

Felváltva történő dózismódosítási megközelítés ajánlott az ixazomib és a lenalidomid átfedő toxicitása, thrombocytopaenia, neutropaenia és kiütés esetére. Ezen toxicitásoknál az első dózismódosítási lépés a lenalidomid dózisének megvonása/csökkentése. Lásd a lenalidomid alkalmazási előírásának 4.2 pontját a dóziscsökkentési lépések tekintetében ezen toxicitások esetére.

2. táblázat: Dózismódosítási ajánlások ixazomibhoz lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban

Hematológiai toxicitások	Ajánlott lépések
Thrombocytopaenia (vérlemezkeszám)	
Vérlemezkeszám < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Ne alkalmazza az ixazomibot és a lenalidomidot, amíg a vérlemezkeszám újra $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ nem lesz. • A rendeződés után folytassa a lenalidomid alkalmazását a következő kisebb dózisban annak alkalmazási előírása szerint és folytassa az ixazomib alkalmazását annak legutóbbi dózisában. • Ha a vérlemezkeszám ismét $30\ 000/\text{mm}^3$ alá esik, ne alkalmazza az ixazomibot és a lenalidomidot, amíg a vérlemezkeszám újra $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$ nem lesz. • A rendeződés után folytassa az ixazomib alkalmazását annak következő kisebb dóziséval és folytassa a lenalidomid alkalmazását annak legutóbbi dóziséval*.
Neutropaenia (abszolút neutrofilszám)	
Az abszolút neutrofilszám < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Ne alkalmazza az ixazomibot és a lenalidomidot, amíg az abszolút neutrofilszám $\geq 500/\text{mm}^3$ nem lesz. Fontolja meg G-CSF adását a klinikai ajánlások szerint. • A rendeződés után folytassa a lenalidomid alkalmazását a következő kisebb dózisban annak alkalmazási előírása szerint és folytassa az ixazomibot annak legutóbbi dóziséval. • Ha az abszolút neutrofilszám ismét < 500/mm³, ne alkalmazza az ixazomibot és a lenalidomidot, amíg az abszolút neutrofilszám újra $\geq 500/\text{mm}^3$ nem lesz. • A rendeződés után folytassa az ixazomib alkalmazását annak következő kisebb dózisában és folytassa a lenalidomid alkalmazását annak legutóbbi dóziséval*.
Nem hematológiai toxicitások	
Kiütés	
2-es vagy 3-as súlyossági fokú†	<ul style="list-style-type: none"> • Ne alkalmazza a lenalidomidot, amíg a kiütés súlyossága legfeljebb 1-es fokúra nem csökken. • A rendeződés után folytassa a lenalidomid alkalmazását a következő kisebb dózisban annak alkalmazási előírása szerint. • Ha 2-es vagy 3-as súlyossági fokú kiütés újra jelentkezik, ne alkalmazza az ixazomibot és a lenalidomidot, amíg a kiütés súlyossága legfeljebb 1-es fokúra nem csökken. • A rendeződés után folytassa az ixazomibot a következő kisebb dózissal és a lenalidomidot annak legutóbbi dóziséval*.
4-es súlyossági fokú	Szakítsa meg a kezelési sémát.

Perifériás neuropathia	
1-es súlyossági fokú perifériás neuropathia fájdalommal vagy 2-es súlyossági fokú perifériás neuropathia	<ul style="list-style-type: none"> • Ne alkalmazza az ixazomibot, amíg a perifériás neuropathia súlyossága legfeljebb 1-es fokúra – fájdalom nélkül – vagy a beteg kezelés előtti állapotára nem csökken. • A rendeződés után folytassa az ixazomib alkalmazását annak legutóbbi dóziséval.
2-es súlyossági fokú perifériás neuropathia fájdalommal vagy 3-as súlyossági fokú perifériás neuropathia	<ul style="list-style-type: none"> • Ne alkalmazza az ixazomibot. A toxicitásoknak, az orvos megítélése szerint, általában javulnia kell a beteg kezelés előtti állapotáig vagy legfeljebb 1-es súlyossági fokig, az ixazomib alkalmazásának folytatása előtt. • A rendeződés után folytassa az ixazomib alkalmazását a következő kisebb dózissal.
4-es súlyossági fokú perifériás neuropathia	Szakítsa meg a kezelési sémát.
Egyéb, nem hematológiai toxicitások	
Egyéb 3-as vagy 4-es súlyossági fokú, nem hematológiai toxicitások	<ul style="list-style-type: none"> • Ne alkalmazza az ixazomibot. A toxicitásoknak, az orvos megítélése szerint, általában javulnia kell a beteg kezelés előtti állapotáig vagy legfeljebb 1-es súlyossági fokig, az ixazomib folytatása előtt. • Ha azok az ixazomibnak tulajdoníthatóak, a rendeződés után folytassa az ixazomibot alkalmazását a következő kisebb dózissal.

*További előfordulásakor felváltva módosítsa a lenalidomid és az ixazomib dóziséit.

† A súlyossági fok beosztása a Nemzeti Ráktudományi Központ közös terminológiai kritériumának (National Cancer Institute Common Terminology Criteria; CTCAE) 4.03 változatán alapul.

Egyidejűleg adott gyógyszerek

Az antivirális profilaxist meg kell fontolni az ixazomibbal kezelendő betegeknél a herpes zoster reaktivációja kockázatának csökkentésére. Az ixazomib klinikai vizsgálataiba bevont, előzetes antivirális profilaxisban részesülő betegeknél a herpes zoster-fertőzés gyakorisága kisebb volt, mint a profilaxisban nem részesült betegeknél.

Thromboprophylaxis ajánlott a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban ixazomibbal kezelendő betegeknek, és ennek a betegnél meglévő kockázatok és a beteg klinikai státuszának értékelésén kell alapulnia.

Egyéb, esetleg szükséges, egyidejűleg adott gyógyszerek tekintetében lásd a lenalidomid és a dexametazon legutóbbi alkalmazási előírását.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az ixazomib dózisének módosítása nem szükséges 65 évesnél idősebb betegeknél.

Megszakítást 13 beteg (28%) esetén jelentettek az ixazomib kezelési sémában és 10 beteg (16%) esetén a placebo kezelési sémában 75 évesnél idősebb betegek körében. Szívritmuszavarokat 10 beteg (21%) esetén figyeltek meg az ixazomib kezelési sémában és 9 beteg (15%) esetén a placebo kezelési sémában 75 évesnél idősebb betegek körében.

Májkárosodás

Az ixazomib dózisének módosítása nem szükséges enyhe májkárosodásban szenvedő (az összbilirubinszint a normál érték felső határát [ULN] nem haladja meg és a glutamát-oxalacetát transzamináz-szint [GOT] >ULN vagy az összbilirubinszint > 1–1,5× ULN a GOT-szinttől

függetlenül) betegeknel. A 3 mg-os, csökkentett dózis ajánlott közepesen súlyos (az összbilirubinszint $> 1,5-3 \times \text{ULN}$) vagy súlyos (az összbilirubinszint $> 3 \times \text{ULN}$) májkárosodásban szenvedő betegeknek (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az ixazomib dózisának módosítása nem szükséges enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknel (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc). A 3 mg-os, csökkentett dózis ajánlott súlyos (kreatinin-clearance ≥ 30 ml/perc) vesekárosodásban vagy dialízist igénylő végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknel. Az ixazomib nem dializálható, ezért a dialízis időzítésétől függetlenül alkalmazható (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodásban szenvedő betegeknel az adagolási ajánlásokra vonatkozóan lásd a lenalidomid alkalmazási előírását.

Gyermekek és serdülők

Az ixazomib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az ixazomib oralis alkalmazásra szolgál.

Az ixazomibot megközelítőleg ugyanabban az időpontban kell bevenni minden kezelési ciklus 1., 8. és 15. napján, étkezés előtt legalább 1 órával vagy utána legalább 2 órával (lásd 5.2 pont). A kapszulát egészben, vízzel kell lenyelni. Nem szabad összetörni, összerágni vagy felbontani (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Mivel az ixazomibot lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazzák, lásd ezen gyógyszerek alkalmazási előírását a további ellenjavallatok tekintetében.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Mivel az ixazomibot lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazzák, lásd ezen gyógyszerek alkalmazási előírását a további különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések tekintetében.

Thrombocytopaenia

Thrombocytopaeniát jelentettek az ixazomib alkalmazásával kapcsolatban (lásd 4.8 pont), a vérlemezkeszám mélypontja tipikusan a 28 napos kezelési ciklus 14–21. napján jelentkezett, és a következő ciklus kezdetéig visszaállt a kiindulási szintre (lásd 4.8 pont).

A vérlemezkeszámot legalább havonta monitorozni kell az ixazomib-kezelés során. A gyakoribb monitorozást meg kell fontolni az első három ciklus során a lenalidomid alkalmazási előírása szerint. A thrombocytopaenia dózismódosítással (lásd 4.2 pont) és a standard orvosi ajánlások szerinti vérlemezke-infúzióval kezelhető.

Gastrointestinalis toxicitások

Diarrhoeát, székrekedést, hányingert és hányást jelentettek az ixazomib alkalmazásával kapcsolatban, mely esetenként hányáscsillapító és hasmenés elleni gyógyszerek alkalmazását és támogatást

intézkedéseket igényelt (lásd 4.8 pont). A dózist korrigálni kell súlyos (3-4-es súlyossági fokú) tünetek esetén (lásd 4.2 pont). Súlyos gastrointestinalis események esetén a szérumbkáliumsúlyszint monitorozása ajánlott.

Perifériás neuropathia

Az ixazomib alkalmazásával kapcsolatban perifériás neuropathia kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont). A beteget perifériás neuropathiás tünetek szempontjából megfigyelés alatt kell tartani. Az olyan betegek esetében, akiknél újonnan alakul ki a neuropathia, vagy a már fennálló neuropathia súlyosbodik, adagmódosításra lehet szükség (lásd 4.2 pont).

Perifériás oedema

Az ixazomib alkalmazásával kapcsolatban perifériás oedema kialakulását jelentették (lásd 4.8 pont). A beteg állapotának háttérében meghúzódó okokat ki kell értékelni, és szükség esetén szupportív kezelést kell biztosítani. A dexametazon adagját az alkalmazási előírása szerint, illetve az ixazomib adagját a 3-as vagy a 4-es súlyossági fokú tüneteknek megfelelően kell beállítani (lásd 4.2 pont).

Bőrreakciók

Az ixazomib alkalmazásával kapcsolatban kiütések megjelenését jelentették (lásd 4.8 pont). A kiütést szupportív kezelés biztosításával, illetve 2-es vagy magasabb súlyossági fok esetén adagmódosítással kell kezelni (lásd 4.2 pont). Bőrt érintő, súlyos mellékhatásokat (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) – köztük toxicus epidermalis necrolysis (TEN) és Stevens–Johnson-szindrómát (SJS) – is jelentettek ritka esetekben az ixazomib-kezeléssel összefüggésben, amelyek életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek is lehetnek (lásd 4.8 pont).

A gyógyszer felírásakor a betegeket tájékoztatni kell a bőrreakciók jeleiről és tüneteiről, és szoros monitorozásuk szükséges a bőrreakciók kialakulása tekintetében. Amennyiben ilyen reakciók kialakulására utaló jelek és tünetek lépnek fel, az ixazomib-kezelést azonnal le kell állítani, és (szükség esetén) mérlegelni kell másik terápiás lehetőség alkalmazását.

Ha a betegnél az ixazomib alkalmazásakor súlyos reakció, például SJS vagy TEN jelentkezik, akkor ez a beteg soha többé nem kezelhető ixazomibbal.

Thrombotikus microangiopathia

Ixazomibbal kezelt betegeknél beszámoltak thrombotikus microangiopathia (TMA) – többek között thrombotikus thrombocytopeniás purpura (TTP) – eseteiről. Ezen események némelyike halálos kimenetelű volt. A betegeket monitorozni kell, nem jelentkeznek-e náluk a TMA jelei, tünete. Ilyen diagnózis gyanúja esetén az ixazomib-kezelést le kell állítani, és a betegeket ki kell vizsgálni a TMA irányában. Ha kizárták a TMA diagnózisát, az ixazomib-kezelést újra lehet kezdeni. Nem ismert, hogy biztonságos-e újrakezdeni az ixazomib-kezelést olyan betegeknél, akiknél korábban TMA lépett fel.

Hepatotoxicitás

Az ixazomib alkalmazásával kapcsolatban gyógyszer által kiváltott májkárosodást, májsejtkárosodást, hepaticus steatosist, cholestaticus hepatitist és hepatotoxicitást jelentettek nem gyakori esetekben (lásd 4.8 pont). A májenzimek szintjét rendszeresen monitorozni kell, és az adagot a 3-as vagy a 4-es súlyossági fokú tüneteknek megfelelően kell módosítani (lásd 4.2 pont).

Terhesség

A nőknek el kell kerülniük a teherbe esést, amíg ixazomib-kezelést kapnak. Ha az ixazomibot terhesség során alkalmazzák vagy a beteg teherbe esik az ixazomib szedése során, a beteget figyelmeztetni kell a magzatát érintő potenciális kockázatra.

Fogamzóképes nőknek igen hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az ixazomib szedése során és a kezelés abbahagyása után 90 napig (lásd 4.5 és 4.6 pont). Hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) fordult elő ixazomibot kapó betegeknél. A PRES egy ritka, reverzibilis idegrendszeri megbetegedés, mely jelentkezhet görcsroham, hipertensio, fejfájás, megváltozott mentális állapot és látászavarok formájában. Agyi képalkotó eljárást, lehetőleg MR-t alkalmaznak a diagnózis megerősítésére. Ha a betegnél PRES alakul ki, az ixazomib alkalmazását abba kell hagyni.

Erős CYP3A-induktorok

Erős induktorok csökkenthetik az ixazomib hatásosságát, ezért erős CYP3A-induktorok, mint karbamazepin, fenitoin, rifampicin és közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*) egyidejű alkalmazása kerülendő (lásd 4.5 és 5.2 pont). Ha az erős CYP3A-induktorok együttes hatását nem lehet mellőzni, a beteget szorosan monitorozni kell a megfelelő betegségszűrés érdekében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai interakciók

CYP-gátlók

Ixazomib klaritromicinnel – mely egy erős CYP3A-gátló – való együttes alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást az ixazomib szisztémás expozíciójában. Az ixazomib c_{max} -értéke 4%-kal csökkent és az AUC-érték 11%-kal nőtt. Ezért az ixazomib dózisának módosítása nem szükséges erős CYP3A-gátlókkal való együttes alkalmazáskor.

Ixazomib és erős CYP1A2-gátlók együttes alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős változást az ixazomib szisztémás expozíciójában egy populációs farmakokinetikai (PK) analízis eredményei alapján. Ezért az ixazomib dózisának módosítása nem szükséges erős CYP1A2-gátlókkal való együttes alkalmazáskor.

CYP-induktorok

Ixazomib és rifampicin együttes alkalmazása az ixazomib c_{max} -értékét 54%-kal és AUC-értékét 74%-kal csökkentette. Ezért az erős CYP3A-induktorok és az ixazomib együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Az ixazomib hatása más gyógyszerekre

Az ixazomib sem reverzibilisen, sem időfüggően nem gátolja a CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, vagy 3A4/5 izoenzimeket. Az ixazomib nem indukálta a CYP1A2-, CYP2B6- és CYP3A4/5-aktivitást és a vonatkozó immunreaktív fehérjék szintjét. Az ixazomib várhatóan nem okoz gyógyszer-gyógyszer interakciókat a CYP gátlása vagy indukciója révén.

Transzportereken kialakuló interakciók

Az ixazomib kis affinitású P-gp-szubsztrát. Az ixazomib nem szubsztrátja a BCRP-nek, az MRP2-nek vagy a máj-OATP-knek. Az ixazomib nem gátolja P-gp-t, a BCRP-t, az MRP2-t, az OATP1B1-et, az OATP1B3-at, az OCT2-t, az OAT1-et, az OAT3-at, a MATE1-et, vagy a MATE2-K-t. Az ixazomib várhatóan nem okoz transzporter-mediált gyógyszer-gyógyszer interakciókat.

Oralis fogamzásgátlók

Amennyiben az ixazomibot együtt alkalmazzák dexametazonnal, mely a CYP3A4 gyenge-közepesen erős, illetve más enzimek és transzporterek induktora, az orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának kockázatát meg kell fontolni. Hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Mivel az ixazomibot lenalidomiddal és a dexametazonnal kombinációban alkalmazzák, lásd ezen gyógyszerek alkalmazási előírását a termékenységre, terhességre és szoptatásra vonatkozó további információ tekintetében.

Fogamzóképes nők / Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek és férfiaknak hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelést követően még 90 napig. Az ixazomib nem ajánlott olyan fogamzóképes korú nők esetén, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Amennyiben az ixazomibot együtt alkalmazzák dexametazonnal, mely a CYP3A4 gyenge-közepesen erős, illetve más enzimek és transzporterek induktora, az orális fogamzásgátlók csökkent hatásosságának kockázatát meg kell fontolni. Hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek ezért kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell.

Terhesség

Az ixazomib alkalmazása terhesség során nem ajánlott, mivel magzatkárosodást okozhat, amennyiben terhes nőnél alkalmazzák. A nőknek ezért el kell kerülniük a teherbe esést, amíg ixazomib-kezelést kapnak.

Az ixazomib terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az ixazomibot a lenalidomiddal kombinációban alkalmazzák. A lenalidomid szerkezeti hasonlóságot mutat a talidomiddal. A talidomid egy ismert humán teratogén hatóanyag, mely súlyos, életveszélyes születési rendellenességeket okoz. Ha a lenalidomidot a terhesség alatt alkalmazzák, embereknél a teratogén hatás megnyilvánulása várható. A lenalidomid terhességmegelőző programjának feltételeihez minden betegnek tartania kell magát, kivéve, ha megbízható bizonyítékokkal igazolva lett a fogamzóképtelenség. Kérjük, olvassa el a lenalidomid alkalmazási előírását.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ixazomib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejbe. Állatokkal végzett vizsgálatokból származó adatok nem állnak rendelkezésre. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni, ezért a szoptatást fel kell függeszteni.

Az ixazomibot a lenalidomiddal kombinációban fogják alkalmazni, és a lenalidomid alkalmazása miatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek ixazomibbal (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ixazomib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fáradtságot és szédülést figyeltek meg klinikai vizsgálatokban. A beteget figyelmeztetni

kell arra, hogy ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Mivel az ixazomibot lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazzák, lásd ezen gyógyszerek alkalmazási előírását a további mellékhatások tekintetében.

A biztonságossági profil összefoglalása

A NINLARO biztonságossági profilja a rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatokon, és az eddigi forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó adatokon alapul. A lent, illetve a 3. táblázatban felsorolt mellékhatások gyakoriságai klinikai vizsgálatokból származó adatok alapján lettek megállapítva.

Ha másképp nincs jelezve, az alábbi adatok a kulcsfontosságú (pivotális), III. fázisú, globálisan végzett C16010 klinikai vizsgálat (n = 720) és a kettős vak, placebokontrollos C16010 Kína folytatásos vizsgálat (n = 115) összesített biztonságossági adatai. Az ixazomib kezelési sémával kezelt 418, illetve placebo kezelési sémával kezelt 417 betegnél leggyakrabban ($\geq 20\%$) jelentett mellékhatások a következők voltak: hasmenés (47% vs. 38%), thrombocytopaenia (41% vs. 24%), neutropenia (37% vs. 36%), székrekedés (31% vs. 24%), felső légúti fertőzés (28% vs. 24%), perifériás neuropathia (28% vs. 22%), hányinger (28% vs. 20%), hátfájás (25% vs. 21%), kiütés (25% vs. 15%), perifériás oedema (24% vs. 19%), hányás (23% vs. 12%), és bronchitis (20% vs. 15%). A betegek legalább 2%-ánál jelentett súlyos mellékhatások között szerepelt a hasmenés (3%), a thrombocytopaenia (2%) és a bronchitis (2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriságának osztályozására a következő megállapodást alkalmazzák: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes szervrendszereken belül a gyógyszer okozta mellékhatások gyakoriság szerint vannak besorolva, előbb a leggyakoribb reakciók. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben szerepelnek.

3. táblázat: A lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban ixazomibbal kezelt betegeknél előfordult mellékhatások (minden, 3. és 4. súlyossági fokú)

Szervrendszer / Mellékhatás	Mellékhatás (minden súlyossági fokú)	3. súlyossági fokú mellékhatás	4. súlyossági fokú mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések			
felső légúti fertőzés	nagyon gyakori	gyakori	
bronchitis	nagyon gyakori	gyakori	
herpes zoster	gyakori	gyakori	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
thrombocytopaenia*	nagyon gyakori	nagyon gyakori	gyakori
neutropaenia*	nagyon gyakori	nagyon gyakori	gyakori
thrombotikus microangiopathia	ritka		ritka
thrombotikus thrombocytopeniás purpura†	ritka	ritka	ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
anaphylaxiás reakció†	ritka	nagyon ritka	nagyon ritka
angiooedema†	ritka	ritka	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
tumorlízis-szindróma†	ritka	ritka	ritka

Szervrendszer / Mellékhatás	Mellékhatás (minden súlyossági fokú)	3. súlyossági fokú mellékhatás	4. súlyossági fokú mellékhatás
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
perifériás neuropathiák*	nagyon gyakori	gyakori	
posterior reverzibilis encephalopathiás rendelleneségek*†	ritka	ritka	ritka
myelitis transversa†	ritka	ritka	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
hasmenés	nagyon gyakori	gyakori	
székrekedés	nagyon gyakori	nem gyakori	
hányinger	nagyon gyakori	gyakori	
hányás	nagyon gyakori	nem gyakori	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
kiütés*	nagyon gyakori	gyakori	
Stevens–Johnson-szindróma†	ritka	ritka	
akut, lázzal járó, neutrophil dermatosis	ritka	ritka	
toxicus epidermalis necrolysis†	ritka		ritka
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
hátfájdalom	nagyon gyakori	nem gyakori	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
perifériás oedema	nagyon gyakori	gyakori	

*A preferált kifejezések összességét képviseli.

†III. fázisú vizsgálatok keretein kívül számoltak be róla

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Felfüggesztések

Minden egyes mellékhatás esetén a három gyógyszerből egy vagy több adását a betegek legfeljebb 3%-ánál felfüggesztették fel az ixazomib kezelési sémában.

Thrombocytopaenia

Az ixazomib kezelési sémában és a placebo kezelési sémában is a betegek 2%-ának volt $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ -es vérlemezkeszáma a kezelés során. A betegek kevesebb mint 1%-ának volt $\leq 5000/\text{mm}^3$ -es vérlemezkeszáma mindkét sémában a kezelés során. Thrombocytopaenia a háromból egy vagy több gyógyszer adásának felfüggesztéséhez a betegek kevesebb mint 2%-ánál vezetett az ixazomib kezelési sémában, és a betegek 3%-ánál a placebo kezelési sémában. A thrombocytopaenia nem vezetett a vérzéses események vagy a vérlemezketranszfúziók számának növekedéséhez.

Gasztrointesztinális toxicitások

A hasmenés a betegek 2%-ánál vezetett a háromból egy vagy több gyógyszer adásának felfüggesztéséhez az ixazomib kezelési sémában és a betegek 1%-ánál a placebo kezelési sémában.

Kiütés

A betegek 25%-ánál fordult elő kiütés az ixazomib kezelési sémában, szemben a betegek 15%-ával a placebo kezelési sémában. A jelentett kiütések leggyakoribb típusa a maculo-papuláris és macularis volt mindkét sémában. 3-as súlyossági fokozatú kiütést a betegek 3%-ánál jelentettek az ixazomib kezelési sémában, szemben a betegek 2%-ával a placebo sémában. A kiütés a betegek kevesebb

mint 1%-ánál vezetett a háromból egy vagy több gyógyszer adásának felfüggesztéséhez mindkét sémában.

Perifériás neuropathia

A betegek 28%-ánál fordult elő perifériás neuropathia az ixazomib kezelési sémában, szemben a betegek 22%-ával a placebo kezelési sémában. Perifériás neuropathia 3-as súlyossági fokú mellékhatásait az ixazomib kezelési sémában a betegek 2%-ánál jelentették, szemben a placebo kezelési sémában 1%-ával. A leggyakrabban jelentett reakció a szenzoros perifériás neuropathia volt (sorrendben 21%-os és 15%-os gyakorisággal az ixazomib és a placebo kezelési sémákban). Perifériás motoros neuropathiát egyik kezelési sémában sem jelentettek gyakran (< 1%). A perifériás neuropathia az ixazomib kezelési sémában a betegek 3%-ánál, illetve a placebo kezelési sémában a betegek kevesebb mint 1%-ánál vezetett a háromból egy vagy több gyógyszer adásának felfüggesztéséhez.

A szemet érintő rendellenességek

Különböző megnevezésekkel többfajta, a szemet érintő rendellenességet jelentettek, de összességében ezek az ixazomib kezelési sémában a betegek 34%-át, a placebo kezelési sémában pedig a betegek 28%-át érintették. A leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a következők voltak: homályos látás (az ixazomib kezelési sémában 6%, a placebo kezelési sémában 5%), szemszárazság (az ixazomib kezelési sémában 6%, a placebo kezelési sémában 1%), kötőhártya-gyulladás (az ixazomib kezelési sémában 8%, a placebo kezelési sémában 2%) és szürkehályog (az ixazomib kezelési sémában 13%, a placebo kezelési sémában 17%). 3-as súlyossági fokú mellékhatásokat az ixazomib kezelési sémában a betegek 6%-ánál, illetve a placebo kezelési sémában a betegek 8%-ánál jelentettek.

Egyéb mellékhatások

A kulcsfontosságú (pivotális), III. fázisú, globálisan végzett C16010 klinikai vizsgálat (n = 720) és a kettős vak, placebo-kontrollos C16010 Kína folytatásos vizsgálat (n = 115) összesített adatai alapján a következő mellékhatások hasonló arányban fordultak elő az ixazomib és placebo sémákban: fáradtság (28% vs. 26%), csökkent étvágy (13% vs. 11%), hypotensio (5% vs. 4%), szívelégtelenség[†] (mindegyik 5%), arrhythmia[†] (17% vs. 16%) és májkárosodás, beleértve az enzimszinteltéréseket[†] (11% vs. 9%).

A hypokalaemia súlyos (3. és 4. fokú) eseményeinek gyakorisága nagyobb volt az ixazomib kezelési sémában (7%), mint a placebo kezelési sémában (2%).

Halálos kimenetelű, fungális és virális pneumoniát ixazomib, lenalidomid és dexametazon kombinációval kezelt betegeknél ritkán jelentettek.

[†]Standard MedDRA kérdőívek (SMQ-k)

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

NINLARO-t szedő betegeknél jelentettek túlادagolást. A túlادagolás tünetei általánosságban összhangban vannak a NINLARO ismert kockázataival (lásd 4.8 pont). 12 mg-os (egyszerre bevett) dózissal való túlادagolás súlyos nemkívánatos eseményeket okozott, például súlyos hányingert, aspirációs pneumoniát, többszervi elégtelenséget és halálozást.

Az ixazomib-túlادagolásnak nem ismert specifikus antidótuma. Túlادagolás esetén a beteget szorosan monitorozni kell mellékhatások tekintetében (lásd 4.8 pont) és megfelelő szupportív kezelést kell biztosítani. Az ixazomib nem dializálható (lásd 5.2 pont).

Túlادagolás leggyakrabban a NINLARO-kezelést megkezdő betegeknél fordult elő. A kezelést megkezdő betegekkel meg kell beszélni az összes adagolási utasítás gondos követésének fontosságát. A betegeket arra kell utasítani, hogy pontosan, az előírások szerint szedjék a javasolt dózist, mert a túlادagolás okozott már haláleseteket.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XG03

Hatásmechanizmus

Az ixazomib-citrát egy „prodrug” hatóanyag, ami fiziológias körülmények között gyorsan a biológiailag aktív formájává, ixazomibbá hidrolizál.

Az ixazomib egy orális, nagy mértékben szelektív és reverzibilis proteaszóma-gátló. Az ixazomib elsősorban a 20S proteaszóma béta-5 alegységéhez kötődik és annak kimotripszin-szerű aktivitását gátolja.

Az ixazomib több tumorsejt-típus apoptózist serkentette *in vitro*. Az ixazomib *in vitro* citotoxicitást mutatott többszörös korábbi terápiára – köztük bortezomib, lenalidomid és dexametazon – nem reagáló betegekből származó myeloma-sejtekkel szemben. Az ixazomib és lenalidomid kombinációja szinergista citotoxikus hatást mutatott myeloma multiplexes sejtvonalakon. Az ixazomib *in vivo* tumorelles hatást mutatott különböző tumor-xenograft-, köztük myeloma multiplexes modellekben. Az ixazomib *in vitro* befolyásolta a csontvelő-mikrokörnyezetben lévő sejt-típusokat, köztük az ér-endothel-sejteket, osteoclastokat és osteoblastokat.

Szív-elektrofiziológia

245 beteg adatainak farmakokinetikai-farmakodinámiás elemzési eredményei alapján, klinikailag releváns expozíciók mellett, az ixazomib nem nyújtotta meg a QTc-távolságot. 4 mg-os dózisban a modell alapú értékelésből becsült, átlagos, a kiindulástól számított QTcF-változás 0,07 ms volt (90%-os CI; -0,22, 0,36). Az ixazomib-koncentráció és az RR-intervallum között nem volt észlelhető összefüggés, mely arra utal, hogy az ixazomibnak nincs klinikailag jelentős hatása a szívritmusra.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ixazomib hatásosságát és biztonságosságát lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus, III. fázisú, superioritási vizsgálatban (C16010), olyan relapszusban lévő és/vagy refrakter myeloma multiplexben szenvedő betegek körében értékelték, akik legalább egy korábbi terápiában részesültek. Összesen 722 beteget (bevásztás szerinti [ITT, *intent-to-treat*] betegcsoport) vontak be 1:1 arányban, hogy vagy ixazomib, lenalidomid és dexametazon kombinációt (N = 360; ixazomib kezelési séma) vagy placebo, lenalidomid és dexametazon kombinációt (N = 362; placebo kezelési séma) kapjanak a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig. A vizsgálatba bevont myeloma multiplexes betegek refrakter, köztük elsődleges refrakter; korábbi terápiát követően relapszusban lévő, vagy már relapszusban lévő és bármilyen korábbi terápiával szemben refrakter stádiumban voltak. A betegség progressziója előtt terápiát váltó, valamint kontrollált cardiovascularis betegségekben szenvedő betegeket be lehetett vonni. A III. fázisú vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik lenalidomiddal vagy proteaszóma-gátlókkal szemben rezisztensek voltak, vagy korábban háromnál több terápiában részesültek. A refrakter betegséget a következő módon definiálták a vizsgálat során: a kezeléskor,

illetve a lenalidomid vagy a proteaszóma-gátló utolsó adagját követő 60 napon belül a betegség progrediált. Mivel ezen betegek tekintetében a rendelkezésre álló adatok korlátozottak, az előny/kockázat arány körültekintő mérlegelése szükséges az ixazomib kezelési séma alkalmazásának megkezdése előtt.

Thromboprophylaxist ajánlottak minden beteg részére mindkét kezelési csoportban a lenalidomid alkalmazási előírása szerint. Egyidejűleg olyan gyógyszerelést, mint hányáscsillapító, antivirális és antihisztamin gyógyszerek, alkalmaztak a kezelőorvos megítélése szerint profilaxisként és/vagy tüneti kezelésként.

A betegek 4 mg ixazomibot vagy placebót kaptak az 1., 8. és 15. napon és lenalidomidot (25 mg) az 1-21. napon, valamint dexametazont (40 mg) a 28 napos ciklus 1., 8., 15. és 22. napján. A vesekárosodásban szenvedő betegek a lenalidomid alkalmazási előírása szerinti kezdő dózist kapták. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatták.

A kiindulási demográfiai és kórképjellemzők kiegyensúlyozottak és összevethetőek voltak a vizsgálati kezelési sémák között. Az életkor mediánja 66 év volt, 38–91 év tartományban; a betegek 58%-a 65 évesnél idősebb volt. A betegek 57%-a férfi volt. A betegcsoport 85%-a fehér bőrű, 9%-a ázsiai és 2%-a fekete bőrű volt. A betegek 93%-ának ECOG-teljesítménystátusza 0–1 pont volt, 12%-uknak volt kiinduláskor ISS szerinti III. stádiumú betegsége (N = 90). A betegek 25%-ának volt 60 ml/percnél kisebb kreatinin-clearance-e. A betegek 23%-ának volt könnyű láncú betegsége és a betegek 12%-nak csak szabad könnyű lánc vizsgálattal kimutatható betegsége volt. Tizenkilenc százalékuknál (N = 137) volt kimutatható valamilyen nagy kockázatú citogenetikai rendellenesség (del[17], t[4;14], t[14;16]), és 10%-uknál (N = 69) volt jelen del(17), valamint 34%-uk (N = 247) rendelkezett 1q-amplifikációval (1q21). A betegek egy-három (mediánérték 1) korábbi terápiában részesültek, köztük korábbi bortezomib- (69%), karfilzomib- (< 1%), talidomid- (45%), lenalidomid- (12%) és melfalán- (81%) kezelésben. A betegek 57%-a már részesült őssejt-transzplantációban. A betegek 77%-a került relapszustáadiumba korábbi kezeléseket után, és 11%-uk volt rezisztens a korábbi terápiákkal szemben. A betegek 6%-ánál dokumentáltak priméren refrakter betegséget (definíció szerint legjobb válaszként legfeljebb stabil betegség volt elérhető, vagy minden korábbi terápia mellett progrediált).

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés (progression-free survival; PFS) volt egy független felülvizsgálati testület (independent review committee; IRC) központi laboratóriumi eredményeken alapuló, a 2011 Nemzetközi Myeloma Munkacsoport (International Myeloma Working Group; IMWG) konszenzusos, egyöntetű válaszkritériuma szerinti vak értékelése alapján. A választ a betegség progressziójáig 4 hetenként értékelték. Az elsődleges analízisnél (az utánkövetés mediánja 14,7 hónap és a ciklusok számának mediánja 13 volt) a PFS statisztikailag szignifikáns eltérést mutatott a kezelési karok között. A PFS eredményeinek összegzése a 4. táblázatban és az 1. ábrán látható. A PFS-nek az ixazomib kezelési sémában való javulását a teljes válaszarány javulása alátámasztotta.

4. táblázat: A progressziómentes túlélés és a válaszarány eredményeinek összegzése a lenalidomiddal és dexametazonnal kombinációban alkalmazott ixazomibbal vagy placebóval kezelt mielóma multiplexes betegek esetében (beválasztás szerinti betegcsoport, elsődleges elemzés)

	ixazomib + lenalidomid és dexametazon (N = 360)	Placebo + lenalidomid és dexametazon (N = 362)
Progressziómentes túlélés		
Események, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medián (hónap)	20,6	14,7
p-érték*	0,012	
Relatív hazard† (95%-os CI)	0,74 (0,59–0,94)	
Teljes válaszarány‡, n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Válsz kategória, n (%)		
Teljes válasz	42 (11,7)	24 (6,6)
Nagyon jó részleges válasz	131 (36,4)	117 (32,3)
Részleges válasz	109 (30,3)	118 (32,6)
A válaszíg eltelt idő (hónap)		
Medián	1,1	1,9
A válasz időtartama§ (hónap)		
Medián	20,5	15,0

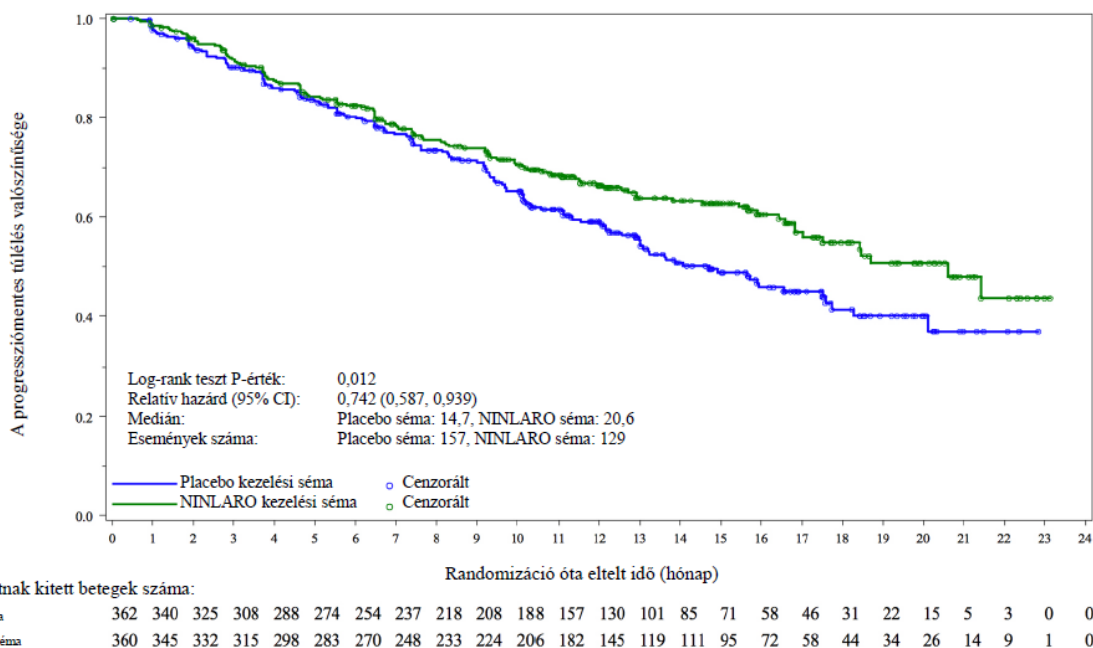
*A p-érték a stratifikált log-rank teszten alapul.

†A relatív hazard a stratifikált Cox-féle arányos hazardregressziós modellen alapul. Az 1-nél kisebb relatív hazard az ixazomib kezelési séma előnyét jelzi.

‡A teljes válaszarány (ORR) = teljes válasz (CR) + nagyon jó részleges választ (VGPR) + részleges válasz (PR)

§Az értékelhető válaszu betegcsoportban a válaszadók alapján

1. ábra: A beválasztás szerinti betegcsoport progressziómentes túlélésének Kaplan–Meier-görbéje (elsődleges elemzés)



Egy második, nem következtetéses PFS-elemzést végeztek 23 hónapos átlagos utánkövetéssel. Az analízis során a becsült medián PFS 20 hónap volt az ixazomib kezelési sémában és 15,9 hónap a placebo kezelési sémában (relatív hazard = 0,82 [95%-os CI {0,67–1,0}]) a beválasztás szerinti betegcsoportban. Azon betegek esetében, akik korábban már áttestek egy kezelésen, a medián PFS

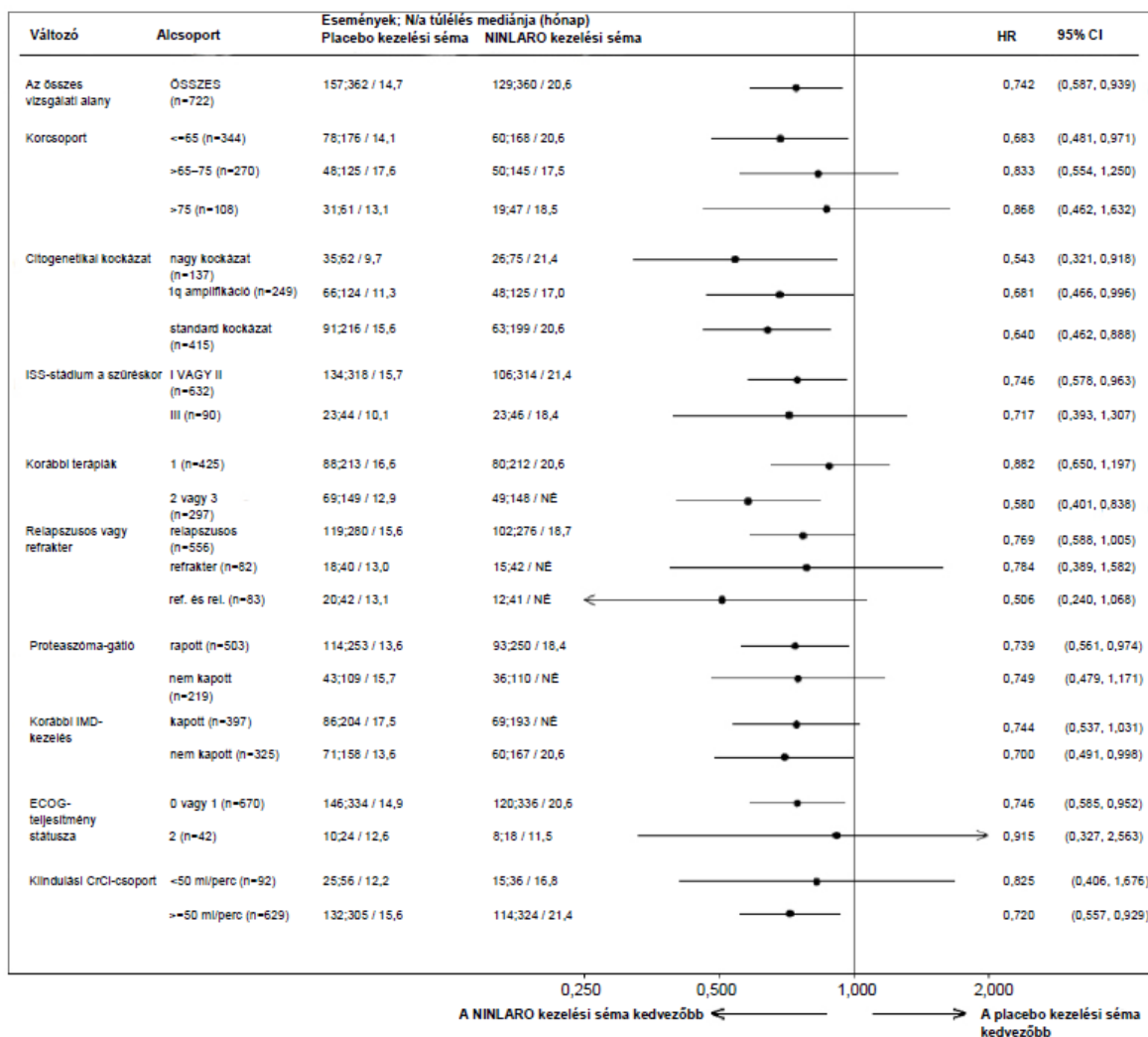
18,7 hónap volt az ixazomib kezelési sémában, és 17,6 hónap volt a placebo kezelési sémában (relatív házárd = 0,99). A korábban 2 vagy 3 kezelésen átesett betegeknél a PFS 22 hónap volt az ixazomib kezelési sémában és 13 hónap a placebo kezelési sémában (relatív házárd = 0,62).

A teljes túlélés (overall survival; OS) végső elemzésekor hozzávetőlegesen 85 hónapos medián utánkövetési idővel, a teljes túlélés mediánja a beválasztás szerinti betegcsoportban 53,6 hónap volt az ixazomib kezelési sémában és 51,6 hónap a placebo kezelési sémában kezelt betegek esetében (relatív házárd = 0,94 [95%-os CI: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Azon betegek esetében, akik korábban egy kezelést kaptak, a teljes túlélés mediánja 54,3 hónap volt az ixazomib kezelési sémában és 58,3 hónap a placebo kezelési sémában (relatív házárd = 1,02 [95%-os CI: 0,80, 1,29]). Azoknál a betegeknél, akik korábban 2 vagy 3 kezelésen estek át, a teljes túlélés mediánja 53 hónap volt az ixazomib kezelési sémában és 43 hónap volt a placebo kezelési sémában (relatív házárd = 0,85 [95%-os CI: 0,64, 1,11]).

Egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatot végeztek Kínában (N = 115) hasonló vizsgálati elrendezéssel és beválasztási kritériumokkal. A vizsgálatba bevont betegek jelentős részénél (69%) a betegség előrehaladott, Durie–Salmon III. stádiumú volt a diagnózis felállításakor, sokuk (60%) már legalább kétféle terápiában részesült, illetve talidomid-refrakter (63%) volt. Az elsődleges elemzéskor (a követés idejének mediánja 8 hónap, a ciklusok számának mediánja 6) a medián PFS 6,7 hónap volt az ixazomib kezelési sémában, vs. 4 hónap a placebo kezelési sémában (p-érték = 0,035, relatív házárd = 0,60). A teljes túlélés végső elemzésekor, 19,8 hónapos medián követéskor javult az ixazomib kezelési sémában kezelt betegek teljes túlélése, szemben a placebóval (p-érték = 0,0014, relatív házárd = 0,42, 95%-os CI: 0,242–0,726).

Mivel a myeloma multiplex egy heterogén betegség, a III. fázisú vizsgálatban (C16010) az előny az alcsoportok között változó lehet (lásd a 2. ábrát).

2. ábra Az alcsoportok progressziómentes túlélésének Forest-görbéje



A III. fázisú vizsgálatban (C16010) 10 betegnek (5-5 mindkét kezelési sémában) volt súlyos vesekárosodása a kiinduláskor. Az ixazomib kezelési sémát kapó 5 beteg közül egynél volt megerősített, részleges válasz és 3-nál megerősített, stabil betegség (azonban volt 2 meg nem erősített, részleges válasz és 1 meg nem erősített, nagyon jó részleges válasz). A placebo kezelési sémát kapó 5 beteg közül 2-nél volt megerősített, nagyon jó részleges válasz.

A globális egészségmutatókkal (EORTC QLQ-C30 és MY-20) értékelt életminőség a kezelés során megmaradt és a III. fázisú vizsgálatban (C16010) hasonló volt mindkét kezelési sémában.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az ixazomib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől myeloma multiplex indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Oralis alkalmazást követően az ixazomib plazma-csúcskoncentrációját az adagolás után körülbelül 1 órával érték el. Az átlagos abszolút orális biohasznosulás 58%. Az ixazomib-AUC dózisarányosan nő a 0,2–10,6 mg-os dózistartományban.

Nagy zsírtartalmú étel fogyasztása az ixazomib AUC-t 28%-kal csökkentette, összehasonlítva az éjszaka utáni éhomi alkalmazással (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az ixazomib 99%-ban kötődik a plazmafehérjékhez és bejut a vörösvértestekbe 10-es vér-AUC / plazma-AUC arányban. A dinamikus egyensúlyi eloszlási térfogat 543 l.

Biotranszformáció

Radioizotóppal jelzett dózis orális alkalmazását követően az ixazomib a plazmában lévő, teljes gyógyszereredetű anyag 70%-át tette ki. Az ixazomib clearance-ének fő útja várhatóan a több CYP-izoenzimen és a nem CYP fehérjéken való metabolizmus. Humán cDNS-sel expresszált citokróm P450 izoenzimeket alkalmazó *in vitro* vizsgálatok jelzik, hogy egyik specifikus CYP-izoenzim sem járul hozzá elsődlegesen az ixazomib metabolizmusához, illetve nem CYP fehérjék hozzájárulnak a teljes metabolizmushoz klinikailag releváns ixazomib-koncentrációknál. A klinikailag megfigyeltnél nagyobb koncentrációknál az ixazomibot több CYP-izoenzim metabolizálta, becsült relatív hozzájárulásuk: 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) és 2C9 (< 1%).

Elimináció

Az ixazomib multiexponenciális diszpozíciós profilt mutat. Populációs farmakokinetikai analízis alapján a szisztémás clearance (Cl) körülbelül 1,86 l/óra volt 44%-os egyének közötti variabilitással. Az ixazomib terminális felezési ideje ($t_{1/2}$) 9,5 nap volt. Hetenkénti orális alkalmazásnál a 15. napon az AUC kétszeres akkumulációját figyelték meg.

Kiválasztódás

A ^{14}C -ixazomib egyszeri orális adagjának alkalmazása után a bejuttatott radioaktivitás 62%-a ürült a vizelettel és 22%-a a széklettel öt, előrehaladott rákban szenvedő betegnél. A változatlan ixazomib a vizeletből visszanyert, beadott adag < 3,5%-át tette ki.

Különleges betegcsoportok

Májkárosodás

Az ixazomib farmakokinetikája hasonló normál májműködésű és enyhe májkárosodásban (az összbilirubinszint \leq ULN, a GOT-szint $>$ ULN vagy az összbilirubinszint $>$ $1-1,5 \times$ ULN a GOT-szinttől függetlenül) szenvedő betegek esetén egy populációs farmakokinetikai analízis eredményei alapján.

Az ixazomib farmakokinetikáját normál májműködésű betegeknél (N = 12) 4 mg-os dózisznál, közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (az összbilirubinszint $>$ $1,5-3 \times$ ULN, N = 13) betegeknél 2,3 mg-os dózisznál vagy súlyos májkárosodásban szenvedő (az összbilirubin $>$ $3 \times$ ULN, N = 18) betegeknél 1,5 mg-os dózisznál jellemezték. A szabad hatóanyag dózisnormalizált AUC-je 27%-kal volt nagyobb közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, mint normál májműködésű betegeknél (lásd 4.2 pont).

Vesekárosodás

Az ixazomib farmakokinetikája hasonló normál veseműködésű és enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance \geq 30 ml/perc) szenvedő betegek esetén egy populációs farmakokinetikai analízis eredményei alapján.

Az ixazomib farmakokinetikáját 3 mg-os dózisonál jellemezték normál veseműködésű (kreatinin-clearance ≥ 90 ml/perc N = 18), súlyos vesekárosodásban szenvedő (kreatinin-clearance < 30 ml/perc, N = 14) és végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízist igénylő betegeknél (N = 6). A szabad hatóanyag AUC-je 38%-kal volt nagyobb súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dialízist igénylő betegeknél, mint normál veseműködésű betegeknél. Az ixazomib dialízis előtti és utáni koncentrációi hasonlóak voltak, utalva arra, hogy az ixazomib nem dializálható (lásd 4.2 pont).

Életkor, nem, rassz

Az életkornak (23–91 év), a nemnek, a testfelületnek ($1,2\text{--}2,7$ m²) vagy a rassznak nem volt klinikailag jelentős hatása az ixazomib clearance-ére egy populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján. Az átlagos AUC ázsiai betegeknél 35%-kal volt nagyobb, azonban az ixazomib AUC-értékének tekintetében átfedés volt a fehér bőrű és ázsiai betegek körében.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mutagenitás

Az ixazomib nem volt mutagén egy bakteriális reverz mutációs vizsgálatban (Ames-teszt), illetve klasztogén egy csontvelő-mikronukleusz-tesztben egereknél. Az ixazomib egy, humán perifériás vérből származó limfocitákkal végzett *in vitro* klasztogénitási vizsgálata pozitív volt, egy, egereken végzett *in vivo* Comet-assay (egyetlen sejt gélelektroforézises) vizsgálata – melyben a DNS-vég arányát mérték a gyomorban és a májban – pedig negatív. Emiatt az evidencia súlya azt jelzi, hogy az ixazomibot nem tekintik genotoxikus kockázatot jelentőnek.

Reproduktív és embrionális-magzati fejlődés

Az ixazomib csak az anyára toxikus adagokban okozott embrionális-magzati toxicitást vemhes patkányoknál és egereknél, illetve olyan expozícióknál, melyek némileg nagyobbak voltak az ajánlott dózist kapó betegeknél megfigyelteknél. Fertilitási és korai magzati fejlődési, pre- és postnatalis toxikológiai vizsgálatokat nem végeztek az ixazomibbal, de az általános toxicitási vizsgálatokban a reproduktív szövetek értékelését elvégezték. Az ixazomib-kezelésnek nem volt hatása a hím és női reproduktív szervekre patkányoknál legfeljebb 6 hónapos időtartamú, illetve kutyáknál legfeljebb 9 hónapos időtartamú vizsgálatokban.

Toxicitás és/vagy farmakológia állatoknál

Több ciklusú, ismételt adagolású dózistoxicitási, patkányon és kutyán végzett vizsgálatokban a fő célszervek között szerepelt a gastrointestinalis tractus, a nyirokszövet és az idegrendszer. A 9 hónapos vizsgálatban (10 ciklus) kutyáknál a klinikai adagolási sémát (28 napos ciklus) utánzó adagolási rendnél a mikroszkopikus neuronális hatások általában minimális mértékűek voltak és csak 0,2 mg/ttkg-os (4 mg/m²) dózisonál észlelték őket. A célszerv-megfigyelések többsége részlegestől teljesig terjedő felépülést igazolt a kezelés megszakítása után, kivéve a neuronális jeleket a lumbalis dorsalis gyöki ganglionban és a dorsalis oszlopban.

Egy, patkányon végzett szöveti eloszlási vizsgálat kimutatta, hogy orális adagolást követően az ixazomib koncentrációja az agyban és a gerincvelőben az egyik legalacsonyabb, utalva arra, hogy az ixazomib penetrációja a vér-agy gáton valószínűleg korlátozott. Azonban az emberre vonatkozó relevancia nem ismert.

Nem klinikai biztonságossági farmakológiai vizsgálatok mind *in vitro* (hERG csatornákon) mind *in vivo* (kutyáknál, egyszeri, orális alkalmazást követően, telemetrikusan mért adatok alapján) igazolták, hogy az ixazomibnak nincs hatása a cardiovascularis vagy légzési funkcióra a klinikai érték 8-szorosát meghaladó AUC esetén.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula

Kapszulatöltet

mikrokristályos cellulóz
magnézium-sztearát
talkum

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

sellak
propilénlikol
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

NINLARO 3 mg kemény kapszula

Kapszulatöltet

mikrokristályos cellulóz
magnézium-sztearát
talkum

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E171)
fekete vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

sellak
propilénlikol
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

NINLARO 4 mg kemény kapszula

Kapszulatöltet

mikrokristályos cellulóz
magnézium-sztearát
talkum

Kapszulahéj

zselatin
titán-dioxid (E171)
sárga vas-oxid (E172)
vörös vas-oxid (E172)

Jelölőfesték

sellak
propilénlikol
kálium-hidroxid
fekete vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyetlen kapszulát tartalmazó PVC-alumínium/alumínium buboréksomagolás tárcacsomagolásba ragasztva.

Egy kartondoboz három, egy buboréksomagolást tartalmazó tárcacsomagolást tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az ixazomib citotoxikus. A kapszulákat csak közvetlenül a bevétel előtt szabad kivenni. A kapszulákat nem szabad felnyitni vagy összetörni. A kapszulatöltettel való közvetlen érintkezést kerülni kell. Ha a kapszula eltört, a por felverését a tisztítás során el kell kerülni. Kontaktus esetén szappannal és vízzel alaposan meg kell mosakodni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. november 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. szeptember 01.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Takeda GmbH
Takeda (Singen-gyártóhely)
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TÁRCÁS EGYSÉGCSOMAGOLÁSOKAT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,3 mg ixazomibot tartalmaz (3,3 mg ixazomib-citrát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

3 db (1 db kemény kapszulát tartalmazó) tárcacsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1094/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NINLARO 2,3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TÁRCÁS EGYSÉGCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,3 mg ixazomibot tartalmaz (3,3 mg ixazomib-citrát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1094/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NINLARO 2.3 mg

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCACSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A kapszulát ne törje össze, ne nyissa fel és ne rágja össze! Minden NINLARO kapszulát egészben, vízzel vegyen be minden héten ugyanazon időben, étkezés előtt legalább egy órával, vagy leghamarabb két órával utána.

A kapszulát csak közvetlenül az adag bevétele előtt szabad kivenni.

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCACSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TÁRCÁS EGYSÉGCSOMAGOLÁSOKAT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

NINLARO 3 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg ixazomibot tartalmaz (4,3 mg ixazomib-citrát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Kemény kapszula

3 db (1 db kemény kapszulát tartalmazó) tárcacsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1094/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NINLARO 3 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCÁS EGYSÉGCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 3 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3 mg ixazomibot tartalmaz (4,3 mg ixazomib-citrát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1094/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NINLARO 3 mg

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCACSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 3 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A kapszulát ne törje össze, ne nyissa fel és ne rágja össze! Minden NINLARO kapszulát egészben, vízzel vegyen be minden héten ugyanazon időben, étkezés előtt legalább egy órával vagy leghamarabb két órával utána.

A kapszulát csak közvetlenül az adag bevétele előtt szabad kivenni.

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCACSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCÁS EGYSÉGCSOMAGOLÁSOKAT TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 4 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg ixazomibot tartalmaz (5,7 mg ixazomib-citrát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

3 db (1 db kemény kapszulát tartalmazó) tárcacsomagolás.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1094/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NINLARO 4 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCÁS EGYSÉGCSOMAGOLÁST TARTALMAZÓ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 4 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

4 mg ixazomibot tartalmaz (5,7 mg ixazomib-citrát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1094/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

NINLARO 4 mg

A KÖZBÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TÁRCACSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 4 mg kemény kapszula
ixazomib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

1 db kemény kapszula.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A kapszulát ne törje össze, ne nyissa fel és ne rágja össze! Minden NINLARO kapszulát egészben, vízzel vegyen be minden héten ugyanazon időben, étkezés előtt legalább egy órával vagy leghamarabb két órával utána.

A kapszulát csak közvetlenül az adag bevétele előtt szabad kivenni.

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS TÁRCACSOMAGOLÁSHOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Takeda

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula
NINLARO 3 mg kemény kapszula
NINLARO 4 mg kemény kapszula
ixazomib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, vagy gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a NINLARO és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a NINLARO szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a NINLARO-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a NINLARO-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a NINLARO és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Mi a NINLARO?

A NINLARO rákellenes gyógyszer, ami ixazomibot, egy „proteaszóma-gátlót” tartalmaz.

A NINLARO-t a mielóma multiplex nevű csontvelőrák kezelésére használják. Hatóanyaga, az ixazomib a proteaszómák működésének gátlása révén hat. Ezek a sejten belüli képletek lebontják a fehérjéket és fontosak a sejtek túléléséhez. Mivel a mielóma-sejtek sok fehérjét termelnek, a proteaszómák működésének gátlása elpusztíthatja a rákos sejteket.

Mire használják a NINLARO-t?

A NINLARO-t mielóma multiplexben szenvedő felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák. A NINLARO-t két másik, mielóma multiplex kezelésére használt gyógyszerrel, a lenalidomiddal és a dexametazonnal együtt adják Önnek.

Mi az a mielóma multiplex?

A mielóma multiplex a vér plazmasejt nevű sejt típusának a betegsége. A plazmasejt olyan vérsejt, amely normál körülmények között a fertőzések legyőzésére fehérjéket termel. A mielóma multiplexes betegeknek mielóma-sejteknek is nevezett, rákos plazmasejtjeik vannak, melyek károsíthatják a csontokat. A mielóma-sejtek által termelt fehérjék károsíthatják a veséket. A mielóma multiplex kezelése magában foglalja a mielóma-sejtek elpusztítását és a betegség tüneteinek enyhítését.

2. Tudnivalók a NINLARO szedése előtt

Ne szedje a NINLARO-t:

- ha allergiás az ixazomibra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha bizonytalan abban, hogy a fenti körülmény vonatkozik-e Önre, a NINLARO szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A NINLARO szedése előtt vagy a kezelés során beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- kórtörténetében vérzés előfordul,
- tartós hányingere, hányása vagy hasmenése van,
- a kórtörténetében idegrendszeri problémák szerepelnek, beleértve a bizsergést és a zsibbadást,
- a kórtörténetében duzzanat szerepel,
- állandó bőrkiütést vagy a bőr hámlásával és szájnyálkahártya-fekélyekkel járó súlyos bőrkiütést (Stevens–Johnson-szindrómát vagy toxikus epidermális nekrolízist, lásd 4. pont) tapasztal,
- vese- vagy májproblémái vannak vagy voltak, mivel az Ön adagját esetleg módosítani kell,
- trombotikus mikroangiopátia vagy trombotikus trombocitopéniás purpura nevű betegsége van vagy volt (ezek a betegségek a legkisebb véregekben okoznak károsodást). Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következők valamelyikét tapasztalja: fáradtság, láz, véraláfutás, vérzés, a vizelet mennyiségének csökkenése, duzzanat, zavart tudatállapot, látásvesztés és görcsrohamok.

Kezelőorvosa megvizsgálja Önt és a kezelés alatt is szoros megfigyelés alatt tartja. A NINLARO-kezelés megkezdése előtt és alatt vért vesznek majd Öntől, hogy megállapítsák, van-e elég vérsajtja.

Gyermekek és serdülők

A NINLARO gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a NINLARO

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ez vonatkozik az orvosi rendelvény nélkül kapható gyógyszerekre, mint a vitaminok vagy a növényi gyógyszerek. Ez azért van, mert ezek a gyógyszerek befolyásolhatják a NINLARO hatásmódját. Mindenképp tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő gyógyszerek bármelyikét szedi: karbamazepin, fenitoin, rifampicin és közönséges orbáncfű (*Hypericum perforatum*). Ezek a gyógyszerek kerülendők, mivel csökkenthetik a NINLARO hatékonyságát.

Terhesség és szoptatás

A NINLARO alkalmazása terhesség alatt nem javasolt, mivel káros hatással lehet születendő gyermekére. A NINLARO szedése során a szoptatást fel kell függeszteni.

A NINLARO kezelés ideje alatt tartózkodjon a teherbe eséstől és a szoptatástól. Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Amennyiben Ön fogamzóképes nő vagy nemzőképes férfi, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmaznia a NINLARO szedése során és 90 napig azt követően. Hormonális fogamzásgátlót alkalmazó nőknek kiegészítő, mechanikus fogamzásgátló módszert is alkalmazniuk kell. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön vagy partnere terherbe esik azalatt, amíg NINLARO-t kap.

Mivel a NINLARO-t lenalidomiddal kombinációban adják, Önnek tartania kell magát a lenalidomid terhességmegelőző programjához, mert a lenalidomid káros hatással lehet születendő gyermekére.

Olvassa el a lenalidomid és a dexametazon betegtájékoztatóját a terhességre és a szoptatásra vonatkozó bővebb információkért.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A NINLARO befolyásolhatja az Ön gépjárművezetéshez és gépkezeléshez szükséges képességeit. Fáradságot és szédülést érezhet a NINLARO szedésekor. Ne vezessen gépjárművet vagy kezeljen gépeket, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.

3. Hogyan kell szedni a NINLARO-t?

A NINLARO-t mielóma multiplex kezelésében tapasztalt orvosnak kell felírnia Önnek. A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje.

A NINLARO-t lenalidomiddal (egy gyógyszer, mely az Ön immunrendszerének működését befolyásolja) és dexametazonnal (egy gyulladásgátló gyógyszer) együtt használják.

A NINLARO-t, a lenalidomidot és a dexametazont 4 hetes kezelési ciklusokban kell szedni. A NINLARO-t hetente egyszer szedik be (a hét ugyanazon napján) a ciklus első 3 hetében. A NINLARO ajánlott adagja egy 4 mg-os kapszula szájon át bevéve.

A lenalidomid ajánlott adagja 25 mg, a ciklus első 3 hetében naponta bevéve. A dexametazon ajánlott adagja 40 mg hetente egyszer, ugyanazon a napon, a ciklus mind a 4 hetében bevéve.

Adagolási rend: NINLARO lenalidomiddal és dexametazonnal bevéve

✓ Vegyen be gyógyszert

28 napos ciklus (4 hetes ciklus)								
	1. hét		2. hét		3. hét		4. hét	
	1. nap	2–7. nap	8. nap	9–14. nap	15. nap	16–21. nap	22. nap	23–28. nap
NINLARO	✓		✓		✓			
lenalidomid	✓	✓ naponta	✓	✓ naponta	✓	✓ naponta		
dexametazon	✓		✓		✓		✓	

A másik gyógyszerek betegtájékoztatóit is el kell olvasnia az alkalmazásukkal és hatásaikkal kapcsolatos további információkért.

Ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kezelőorvosa rendelhet 3 mg-os NINLARO kapszulát. Ha mellékhatások jelentkeznek Önnél, kezelőorvosa rendelhet 3 mg-os vagy 2,3 mg-os NINLARO kapszulát. Kezelőorvosa módosíthatja a másik gyógyszerek adagját is.

Hogyan és mikor kell bevenni a NINLARO-t?

- A NINLARO-t étkezés előtt legalább 1 órával vagy utána legalább 2 órával vegye be!
- A kapszulát egészben, vízzel nyelje le! Ne törje vagy rágja össze, illetve ne nyissa fel a kapszulát!
- Ne hagyja, hogy a kapszulátöltet közvetlenül érintkezzen a bőrével! Ha a por véletlenül érintkezett a bőrével, szappannal és vízzel alaposan mossa le! Ha a kapszula eltört, a port óvatosan takarítsa fel, hogy ne verje fel a port a levegőbe!

Ha az előírtnál több NINLARO-t vett be

A véletlen túladagolás súlyos mellékhatásokat okozhat. Ha a szükségesnél több NINLARO-t vett be, azonnal forduljon orvoshoz, vagy haladéktalanul menjen el a legközelebbi kórházba. A gyógyszer csomagját vigye magával.

A NINLARO-kezelés időtartama

A kezelést addig kell folytatni, amíg kezelőorvosa azt nem mondja, hogy hagyja abba.

Ha elfelejtette bevenni a NINLARO-t

Ha egy adagot elmulasztott vagy elhalasztott, az adagot csak akkor veheti be, ha a következő, előírt adag ideje még legalább 3 napnyira vagy 72 órányira van. Az elmulasztott adagot nem szabad bevennie a következő, előírt adagjától számított 3 napon vagy 72 órán belül.

Ha egy adag bevétele után hány, ne vegyen be újabb adagot. Vegye be a következő adagot szokásosan, az előírt időben.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Hagyja abba az ixazomib alkalmazását és azonnal kérjen orvosi segítséget, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli:

- a törzsön megjelenő vöröses, nem kiemelkedő, céltáblaszerű vagy körkörös, középen gyakran hólyagos foltok; bőrhámlás; fekélyképződés a szájban, a torokban, az orrban, a nemi szerveken és a szemeken. Ezeknek a súlyos bőrkiütéseknek a megjelenését megelőzheti láz vagy influenzaszerű tünetek fellépése (Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis, melyek 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek).

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben a következő nagyon gyakori, súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja, melyek 10 betegből több mint 1-et érinthetnek:

- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia), mely fokozhatja az orrvérzés kockázatát, és könnyen kialakulhatnak a testen zúzódások,
- hányinger, hányás és hasmenés,
- zsibbadás, bizsergő vagy égő érzés a kézen vagy a lábfejen (perifériás neuropátia),
- a láb vagy a lábfej duzzanata (perifériás vizenyő),
- bőrkiütés, mely lehet viszkető, előfordulhat néhány helyen vagy testszerte mindenhol,
- köhögés, mellkasi fájdalom, illetve orrdugulás (bronchitis).

Továbbá, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a következő ritka mellékhatások bármelyikét tapasztalja, melyek 1000 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek:

- súlyos bőrkiütések, mint a vöröses-lilás duzzanatok (Sweet-szindróma),
- izomgyengeség, a lábujjak és a lábfej érzéketlensége vagy a lábmozgás elvesztése (mielítisz transzverza),
- látásváltozás, a szellemi állapot változása vagy görcsrohamok (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma),
- a ráksejtek gyors pusztulása, mely okozhat szédülést, csökkent vizeletet, zavartságot, hányást, hányingert, duzzanatot, légszomjat vagy szívritmuszavarokat (tumorképződés-szindróma),
- ritka, a vért érintő, vérrögök miatt kialakuló betegség, mely okozhat fáradtságot, lázat, könnyen kialakuló zúzódásokat, vérzést (pl. orrvérzést), csökkent vizeletet, duzzanatot, zavart tudatállapotot, látásvesztést és görcsrohamokat (trombotikus mikroangiopátia, trombotikus trombocitopéniás purpura),
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata, légzési vagy nyelési nehézség, sípoló légzés, mellkasi szorító érzés vagy szédülés, bőrviszketés és csalánkiütés (angioödéma vagy anafilaxiás reakció).

Egyéb lehetséges mellékhatások

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, ha az alábbi mellékhatások bármelyike súlyossá válik.

Nagyon gyakori: 10 betegből több mint 1-et érinthetnek

- székrekedés,
- hátfájdalom,
- meghűlésszerű tünetek (felső légúti fertőzés),
- fáradékonyság vagy gyengeségérzés (fáradtság),
- a neutrofileknek nevezett fehérvérsejtek számának csökkenése (neutropénia), mely fokozhatja a fertőzés kockázatát,
- étvágytalanság (csökkent étvágy),
- szabálytalan szívritmus (arritmia),
- látászavarok, többek között homályos látás, szemszárazság és szemvörösség (kötőhártya-gyulladás).

Gyakori: 10 betegből legfeljebb 1-et érinthetnek

- a bárányhimlővírus újraaktiválódása (övsömör), mely okozhat bőrkütést és fájdalmat (herpesz zoster),
- a vérnyomás csökkenése (hipotenzió),
- légszomj vagy tartós köhögés, vagy sípoló légzés (szívelégtelenség),
- a szem és a bőr sárgás elszíneződése (sárgaság, mely a májkárosodás tünete lehet),
- alacsony káliumszint a vérben (hipokalémia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a NINLARO-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson, a tárcacsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható, EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható!

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne vegye ki a kapszulát mindaddig, amíg nem kell bevennie!

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer csomagolásán bármilyen sérülést vagy a rongálás jeleit észleli.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a NINLARO?

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga az ixazomib. 2,3 mg ixazomibot tartalmaz (3,3 mg ixazomib-citrát formájában) kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - A kapszulában: mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát és talkum.
 - A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171) és vörös vas-oxid (E172).
 - A jelölőfesték tartalma: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

NINLARO 3 mg kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga az ixazomib. 3 mg ixazomibot tartalmaz (4,3 mg ixazomib-citrát formájában) kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - A kapszulában: mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát és talkum.
 - A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171) és fekete vas-oxid (E172).
 - A jelölőfesték tartalma: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

NINLARO 4 mg kemény kapszula:

- A készítmény hatóanyaga az ixazomib. 4 mg ixazomibot tartalmaz (5,7 mg ixazomib-citrát formájában) kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
 - A kapszulában: mikrokristályos cellulóz, magnézium-sztearát és talkum.
 - A kapszulahéj tartalma: zselatin, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172) és vörös vas-oxid (E172).
 - A jelölőfesték tartalma: sellak, propilén-glikol, kálium-hidroxid és fekete vas-oxid (E172).

Milyen a NINLARO külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

NINLARO 2,3 mg kemény kapszula: világos rózsaszínű, 4-es méretű, a felső részen „Takeda”, az alsó részen „2.3 mg” fekete festékes jelöléssel.

NINLARO 3 mg kemény kapszula: világosszürke, 4-es méretű, a felső részen „Takeda”, az alsó részen „3 mg” fekete festékes jelöléssel.

NINLARO 4 mg kemény kapszula: világos narancssárga, 3-as méretű, a felső részen „Takeda”, az alsó részen „4 mg” fekete festékes jelöléssel.

Egy csomagban 3 kemény kapszula található (három egyedi kartondoboz, melyek mindegyike egy tárcacsomagolásba zárt buborékcsoomagolást tartalmaz. Az egyes buborékcsoomagolások egyetlen kapszulát tartalmaznak).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártók

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

Takeda GmbH
Takeda Singen gyártóhely
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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 AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

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

Ελλάδα

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

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

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

IV. MELLÉKLET

**TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK
ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ
MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az ixazomibra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e)t (PSUR) értékelő jelentését, a PRAC a következő tudományos következtetésekre jutott:

A toxicus epidermalis necrolysisre (TEN) vonatkozóan spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatok ismeretében, beleértve 6, szoros időbeli összefüggést mutató esetet is, és a Stevens–Johnson-szindróma (SJS) meglévő feltűntetését a kísérőiratokban, a PRAC előadó ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőségét vélelmezi az ixazomib alkalmazása és a TEN kialakulása között. A PRAC előadó arra a következtetésre jutott, hogy az ixazomibot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően ki kell egészíteni.

Az anaphylaxiás reakcióval és az angiooedemával kapcsolatosan a klinikai vizsgálatokból és spontán bejelentésekből rendelkezésre álló adatok ismeretében, beleértve 23, szoros időbeli összefüggést mutató esetet és 10 pozitív de-challenge-et mutató esetet, a PRAC előadó ok-okozati összefüggés legalábbis észszerű lehetőségét vélelmezi az ixazomib alkalmazása és ezen események kialakulása között. A PRAC előadó arra a következtetésre jutott, hogy az ixazomibot tartalmazó gyógyszerek kísérőiratait ennek megfelelően ki kell egészíteni.

A PRAC ajánlásait figyelembe véve a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és a javaslat indoklásával.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az ixazomibra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy az ixazomibot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.