I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės
NINLARO 3 mg kietosios kapsulės
NINLARO 4 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 2,3 mg iksazomibo (3,3 mg iksazomibo citrato pavidalu)

NINLARO 3 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 3 mg iksazomibo (4,3 mg iksazomibo citrato pavidalu)

NINLARO 4 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kapsulėje yra 4 mg iksazomibo (5,7 mg iksazomibo citrato pavidalu)

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės

Šviesiai rožinė 4-ojo dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios dangtelio juodais dažais užrašyta „Takeda“, o ant korpuso – „2.3 mg“.

NINLARO 3 mg kietosios kapsulės

Šviesiai pilka 4-ojo dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios dangtelio juodais dažais užrašyta „Takeda“, o ant korpuso – „3 mg“.

NINLARO 4 mg kietosios kapsulės

Šviesiai oranžinė 3-ojo dydžio kietoji želatinos kapsulė, ant kurios dangtelio juodais dažais užrašyta „Takeda“, o ant korpuso – „4 mg“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

NINLARO derinys su lenalidomidu ir deksametazonu skiriamas gydyti daugine mieloma sergančius suaugusius pacientus, kuriems jau buvo skirtas bent vienas ankstesnis gydymo kursas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą pradėti ir stebėti galima tik prižiūrint gydytojui, turinčiam dauginės mielomos gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė iksazomibo dozė – 4 mg vieną kartą per savaitę vartojant per burną, kai vaistinio preparato skiriama 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją 28 parų trukmės gydymo ciklo dienomis.

Rekomenduojama pradinė lenalidomido dozė – 25 mg, kai vaistinio preparato skiriama kasdien nuo 1-osios iki 21-osios 28 parų trukmės gydymo ciklo dienos.

Rekomenduojama pradinė deksametazono dozė – 40 mg, kai vaistinio preparato skiriama 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją 28 parų trukmės gydymo ciklo dienomis.

Dozavimo grafikas: iksazomibas vartojamas su lenalidomidu ir deksametazonu

28 parų trukmės ciklas (4 savaičių ciklas)								
	1-oji savaitė		**2-oji savaitė**		**3-ioji savaitė**		**4-oji savaitė**	
	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 7-osios dienos	8-oji diena	Nuo 9-osios iki 14-osios dienos	15-oji diena	Nuo 16-osios iki 21-osios dienos	22-oji diena	Nuo 23-iosios iki 28-osios dienos
Iksazomibas	✔		✔		✔			
Lenalidomidas	✔	✔ kasdien	✔	✔ kasdien	✔	✔ kasdien		
Deksametazonas	✔		✔		✔		✔	

✔ = vartojamas vaistinis preparatas

Papildomos informacijos apie lenalidomidą ir deksametazoną žr. šių vaistinių preparatų charakteristikų santraukose (PCS).

Prieš pradedant naują gydymo ciklą:

- absoliutusis neutrofilų skaičius turi būti ≥ 1 000/mm^3
- trombocitų skaičius turi būti ≥ 75 000/mm^3
- Apskritai, nehematologinis toksinis poveikis gydytojo nuožiūra turi būti atstatytas iki paciento pradinės būklės arba ≤ 1-ojo laipsnio.

Gydymą reikia tęsti, kol nenustatoma ligos progresavimo arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Gydymą iksazomibo deriniu su lenalidomidu ir deksametazonu daugiau nei 24 ciklus galima tęsti atsižvelgus į naudos ir rizikos konkrečiam pacientui įvertinimą, nes toleravimo ir toksinio poveikio duomenys po 24 gydymo ciklų yra riboti (žr. 5.1 skyrių).

Pavėluotos vartoti arba praleistos dozės

Jeigu iksazomibo dozę suvartoti uždelsiama arba ji praleidžiama, tokią dozę galima vartoti, tik jeigu iki tolesnės dozės pagal grafiką dar liko ≥ 72 valandos. Praleistosios dozės vartoti negalima per 72 valandų laikotarpį iki tolesnės dozės pagal grafiką. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu suvartojęs dozę pacientas vemia, kartotinės dozės skirti negalima, o tiesiog tęsti gydymą vartojant tolesnę dozę pagal grafiką.

Dozės keitimas

Iksazomibo dozės mažinimo etapai pateikti 1 lentelėje, o dozės keitimo gairės – 2 lentelėje.

1 lentelė. Iksazomibo dozės mažinimo etapai

Rekomenduojama pradinė dozė*	Pirmasis mažinimas iki	Antrasis mažinimas iki	Vartojimą nutraukti
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Sumažinta 3 mg dozė rekomenduojama esant vidutiniam arba sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui; sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui arba galutinės stadijos inkstų ligai (GSIL), kai reikia dializės.

Iksazomibui ir lenalidomidui rekomenduojama dozes keisti pakaitomis, kai pasireiškia abiems preparatams būdingas toksinis poveikis, susijęs su trobocitopenija, neutropenija ir bėrimu. Tokio toksinio poveikio atveju pirmiausias dozės keitimo etapas – laikinai nutraukti lenalidomido vartojimą arba sumažinti jo dozę. Žr. lenalidomido PCS 4.2 skyrių, kuriame aprašyti dozės mažinimo etapai esant tokiam toksiniam poveikiui.

2 lentelė. Iksazomibo, vartojamo kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, dozės keitimo gairės

Hematologinis toksinis poveikis	**Rekomenduojami veiksmai**
Trombocitopenija (trombocitų skaičius)	
Trombocitų skaičius < 30 000/mm^3	• Laikinai nutraukti iksazomibo ir lenalidomido vartojimą, kol trombocitų skaičius bus ≥ 30 000/mm^3. • Atsistačius būklei, tęsti lenalidomido vartojimą artimiausia mažesne doze pagal šio vaisto PCS ir tęsti iksazomibo vartojimą ta pačia doze, kaip prieš laikiną vartojimo nutraukimą. • Jeigu trombocitų skaičius vėl sumažėja iki < 30 000/mm^3, laikinai nutraukti iksazomibo ir lenalidomido vartojimą, kol trombocitų skaičius bus ≥ 30 000/mm^3. • Atsistačius būklei, tęsti iksazomibo vartojimą artimiausia mažesne doze ir tęsti lenalidomido vartojimą ta pačia doze, kaip prieš laikiną vartojimo nutraukimą.*
Neutropenija (absoliutusis neutrofilų skaičius)	
Absoliutusis neutrofilų skaičius < 500/mm^3;	• Laikinai nutraukti iksazomibo ir lenalidomido vartojimą, kol absoliutusis neutrofilų skaičius bus ≥ 500/mm^3. Apsvarstyti granuliocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus (GKSF) skyrimą pagal klinikinį protokolą. • Atsistačius būklei, tęsti lenalidomido vartojimą artimiausia mažesne doze pagal šio vaistinio preparato skyrimo informaciją ir tęsti iksazomibo vartojimą ta pačia doze, kaip prieš laikiną vartojimo nutraukimą. • Jeigu absoliutusis neutrofilų skaičius vėl sumažėja iki < 500/mm^3, laikinai nutraukti iksazomibas ir lenalidomido vartojimą, kol absoliutusis neutrofilų skaičius bus ≥ 500/mm^3. • Atsistačius būklei, tęsti iksazomibo vartojimą artimiausia mažesne doze ir tęsti lenalidomido vartojimą ta pačia doze, kaip prieš laikiną vartojimo nutraukimą.*

Nehematologinis toksinis poveikis	Rekomenduojami veiksmai
Bėrimas	
2-ojo arba 3-iojo laipsnio†	• Laikinai nutraukti lenalidomido vartojimą, kol bėrimas sumažės iki ≤ 1-ojo laipsnio. • Atsistačius būklei, tęsti lenalidomido vartojimą artimiausia mažesne doze pagal šio vaistinio preparato PCS. • Jeigu vėl pasireiškia 2-ojo arba 3-iojo laipsnio bėrimas, laikinai nutraukti iksazomibo ir lenalidomido vartojimą, kol bėrimas sumažės iki ≤ 1-ojo laipsnio. • Atsistačius būklei, tęsti iksazomibo vartojimą artimiausia mažesne doze ir tęsti lenalidomido vartojimą ta pačia doze, kaip prieš laikiną vartojimo nutraukimą.*
4-ojo laipsnio	Nutraukti gydymą visam laikui.
Periferinė neuropatija	
1-ojo laipsnio skausminga periferinė neuropatija arba 2-ojo laipsnio periferinė neuropatija	• Laikinai nutraukti iksazomibo vartojimą, kol būklė pagerės iki ≤ 1-ojo laipsnio neskausmingos periferinės neuropatijos arba iki paciento būklės pradinio lygio. • Atsistačius būklei, tęsti iksazomibo vartojimą ta pačia doze, kaip prieš laikiną vartojimo nutraukimą.
2-ojo laipsnio skausminga periferinė neuropatija arba 3-iojo laipsnio periferinė neuropatija	• Laikinai nutraukti iksazomibo vartojimą. Apskritai, prieš tęsiant iksazomibo vartojimą toksinis poveikis gydytojo nuožiūra turi būti atstatytas iki paciento pradinės būklės arba ≤ 1-ojo laipsnio. • Atsistačius būklei, tęsti iksazomibo vartojimą artimiausia mažesne doze.
4-ojo laipsnio periferinė neuropatija	Nutraukti gydymą visam laikui.
Kitas nehematologinis toksinis poveikis	
Kitas 3-iojo arba 4-ojo laipsnio nehematologinis toksinis poveikis	• Laikinai nutraukti iksazomibo vartojimą. Apskritai, prieš tęsiant iksazomibo vartojimą toksinis poveikis gydytojo nuožiūra turi būti atstatytas iki paciento pradinės būklės arba ne didesnio nei 1-ojo laipsnio. • Jeigu poveikį sukėlė iksazomibas, atsistačius būklei, tęsti iksazomibo vartojimą artimiausia mažesne doze.

*Jeigu toksinis poveikis pasireiškia vėl, pakaitomis keiskite lenalidomido ir iksazomibo dozes.
†Klasifikacija pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų terminijos kriterijų (angl. CTCAE) 4.03 versiją.

Kartu skiriami vaistiniai preparatai

Siekiant sumažinti *Herpes zoster* suaktyvėjimo riziką, iksazomibu gydomiems pacientams reikia apsvarstyti profilaktinio gydymo nuo virusų galimybę. Iksazomibo tyrimuose dalyvavusiems pacientams, kuriems buvo skiriamas profilaktinis gydymas nuo virusų, *Herpes zoster* infekcija pasireiškė rečiau, palyginti su pacientais, kuriems tokia profilaktika nebuvo skiriama.

Pacientams, vartojantiems iksazomibo derinį su lenalidomidu ir deksametazonu, rekomenduojama skirti profilaktinį gydymą nuo trombų susidarymo, atsižvelgiant į kitų paciento sveikatos problemų keliamos rizikos ir klinikinės būklės įvertinimą.

Apie įspėjimus dėl kitų vaistinių preparatų, kurių gali reikėti skirti kartu, vartojimo žr. naujausias lenalidomido ir deksametazono PCS.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams iksazomibo dozės koreguoti nereikia.

Vyresnių nei 75 metų amžiaus grupėje gydymas nutrauktas 13 pacientų (28 %), vartojusių iksazomibo, ir 10 pacientų (16 %), vartojusių placebą. Vyresnių nei 75 metų amžiaus grupėje širdies aritmijų pastebėta 10 pacientų (21 %), vartojusių iksazomibo, ir 9 pacientams (15 %), vartojusiems placebą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Iksazomibo dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis ≤ viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas > VNR arba bendrojo bilirubino kiekis > 1–1,5 x VNR, neatsižvelgiant į AST aktyvumo vertę). Sumažinta 3 mg dozė rekomenduojama pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi vidutiniškai (bendrojo bilirubino kiekis > 1,5–3 x VNR) arba sunkiai (bendrojo bilirubino kiekis > 3 x VNR) (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Iksazomibo dozės koreguoti nereikia pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min.). Sumažinta 3 mg dozė rekomenduojama pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi sunkiai (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), arba sergant galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), kai reikia dializės. Iksazomibas nepasišalina dializuojant, todėl gali būti skiriamas neatsižvelgiant į dializės laiką (žr. 5.2 skyrių).

Dėl dozavimo rekomendacijų pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, žr. lenalidomido PCS.

Vaikų populiacija

Iksazomibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 18 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Iksazomibas skirtas vartoti per burną.

Iksazomibo reikia vartoti maždaug tuo pačiu paros metu kiekvieno gydymo ciklo 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis ne vėliau nei 1 valandą prie valgį ir ne anksčiau nei 2 valandas po jo (žr. 5.2 skyrių). Kapsulę reikia praryti visą, užgeriant vandeniu. Jos negalima trinti, kramtyti arba atidaryti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kadangi iksazomibas skiriamas kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, papildomas kontraindikacijas žr. šių vaistinių preparatų PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi iksazomibas skiriamas kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, papildomus specialiuosius įspėjimus ir atsargumo priemones žr. šių vaistinių preparatų PCS.

Trombocitopenija

Vartojant iksazomibo pranešta apie trombocitopeniją (žr. 4.8 skyrių), kai mažiausias trombocitų skaičius paprastai būdavo laikotarpiu nuo 14-osios iki 21-osios kiekvieno 28 parų trukmės ciklo dienos, o atsistatydavo toks, koks buvo, iki tolesnio ciklo pradžios (žr. 4.8 skyrių).

Vartojant iksazomibo trombocitų skaičių reikia tirti ne rečiau nei vieną kartą per mėnesį. Dažniau tirti gali būti pravartu per pirmuosius tris ciklus, kaip nurodyta lenalidomido PCS. Trombocitopeniją galima valdyti keičiant dozę (žr. 4.2 skyrių) ir perpilant trombocitų pagal standartines klinikines gaires.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Gauta pranešimų apie vartojant iksazomibo pasireiškusį viduriavimą, vidurių užkietėjimą, pykinimą ir vėmimą, dėl kurių kartais reikėjo skirti antiemetinių ir antidiarėjinių vaistinių preparatų ir palaikomąjį gydymą (žr. 4.8 skyrių). Jeigu simptomai sunkūs (3–4-ojo laipsnio), dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių). Sunkių su virškinimo trakto sutrikimais susijusių reiškinių atvejais rekomenduojama stebėti kalio kiekį serume.

Periferinė neuropatija

Gauta pranešimų apie vartojant iksazomibo išsivysčiusią periferinę neuropatiją (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia periferinės neuropatijos simptomų. Pacientams, kuriems periferinė neuropatija pasireiškia pirmą kartą arba pasunkėja jos simptomai, gali reikėti keisti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Periferinė edema

Gauta pranešimų apie vartojant iksazomibo išsivysčiusią periferinę edemą (žr. 4.8 skyrių). Reikia įvertinti paciento būklę, ar nėra kitų ją sukėlusių priežasčių ir skirti atitinkamą palaikomąjį gydymą. Deksametazono dozę reikia koreguoti, kaip nurodyta šio vaisto skyrimo informacijoje, arba pasireiškus 3-iojo arba 4-ojo laipsnio simptomams atitinkamai koreguoti iksazomibo dozę (žr. 4.2 skyrių).

Odos reakcijos

Gauta pranešimų apie vartojant iksazomibo išsivysčiusį išbėrimą (žr. 4.8 skyrių). Išbėrimą reikia gydyti skiriant palaikomąjį gydymą arba keičiant dozę, kaip numatyta esant 2-ojo arba didesnio laipsnio sutrikimams (žr. 4.2 skyrių). Taip pat gauta retų pranešimų apie su gydymu iksazomibu susijusias sunkias nepageidaujamas odos reakcijas (SNOR), įskaitant toksinę epidermio nekrolizę (TEN) ir Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromą (SJS), kurios gali būti pavojingos gyvybei arba mirtinos (žr. 4.8 skyrių).
Paskyrimo metu pacientus reikia informuoti apie šių odos reakcijų požymius ir simptomus ir reikia atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia tokios reakcijos. Jeigu pasireiškia šias reakcijas leidžiantys įtarti požymiai ir simptomai, reikia nedelsiant nutraukti iksazomibo vartojimą ir apsvarstyti alternatyvų gydymą (jei reikia).

Jei vartojant iksazomibo pacientui pasireiškė sunki reakcija, tokia kaip SJS arba TEN, gydymas iksazomibu šiam pacientui jokiu būdu negali būti atnaujintas.

Trombinė mikroangiopatija

Gauta pranešimų apie trombinės mikroangiopatijos (TMA) atvejus, įskaitant trombinę trombocitopeninę purpurą (TTP), pacientams, kurie vartojo iksazomibo. Kai kurie šių atvejų buvo mirtini. Reikia stebėti TMA požymius ir simptomus. Jei įtariama diagnozė, reikia nutraukti iksazomibo vartojimą ir ištirti pacientus dėl galimos TMA. Jei TMA diagnozė atmetama, iksazomibą

galima pradėti vartoti iš naujo. Pakartotinai pradedamo gydymo iksazomibu saugumas pacientams, kuriems anksčiau pasireiškė TMA, nežinomas.

Toksinis poveikis kepenims

Gauta pranešimų apie vartojant iksazomibo nedažnai išsivysčiusią medikamentinę kepenų pažaidą, kepenų ląstelių pažaidą, kepenų steatozę, cholestazinį hepatitą ir toksinį poveikį kepenims (žr. 4.8 skyrių). Reikia reguliariai tirti kepenų fermentų aktyvumą ir keisti vaisto dozę, kaip numatyta esant 3-iojo arba 4-ojo laipsnio sutrikimams (žr. 4.2 skyrių).

Nėštumas

Moterys, vartodamos iksazomibo, turi vengti pastoti. Jeigu iksazomibas vartojamas nėštumo laikotarpiu arba jeigu pacientė pastoja vartodama iksazomibo, jai reikia paaiškinti galimą pavojų vaisiui.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti labai veiksmingą kontracepcijos metodą iksazomibo vartojimo metu ir dar 90 dienų po gydymo pabaigos (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius). Hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones**.**

Laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromas

Iksazomibo vartojusiems pacientams išsivystė laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromas (LUES). LUES – tai retas grįžtamojo pobūdžio neurologinis sutrikimas, galintis pasireikšti traukuliais, hipertenzija, galvos skausmu, sąmonės pokyčiais ir regėjimo sutrikimais. Diagnozė patvirtinama atlikus smegenų vaizdinius tyrimus, geriausia – magnetinio rezonanso tomografiją. Jeigu pacientui išsivystė LUES, iksazomibo vartojimą reikia nutraukti.

Stiprūs CYP3A induktoriai

Stiprūs induktoriai gali sumažinti iksazomibo veiksmingumą, todėl reikia vengti kartu vartoti stiprių CYP3A induktorių, pavyzdžiui, karbamazepino, fenitoino, rifampicino ir paprastosios jonažolės (*Hypericum perforatum*) preparatų (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Atidžiai stebėkite pacientus, kad galėtumėte kontroliuoti ligą, jeigu negalima išvengti vartojimo kartu su stipriu CYP3A induktoriumi.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

CYP inhibitoriai

Iksazomibą vartojant kartu su klaritromicinu (stipriu CYP3A inhibitoriumi), kliniškai reikšmingų sisteminės iksazomibo ekspozicijos pokyčių nenustatyta. Iksazomibo C_{max} sumažėjo 4 %, o AUC padidėjo 11 %, todėl pacientams, kartu vartojantiems stiprių CYP3A inhibitorių, iksazomibo dozės keisti nereikia.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) duomenų analize, iksazomibą vartojant kartu su stipriais CYP1A2 inhibitoriais kliniškai reikšmingų sisteminės iksazomibo ekspozicijos pokyčių nenustatyta, todėl pacientams, kartu vartojantiems stiprių CYP1A2 inhibitorių, iksazomibo dozės keisti nereikia.

CYP induktoriai

Iksazomibą vartojant kartu su rifampicinu, iksazomibo C_{max} sumažėjo 54 %, o AUC – 74 %, todėl iksazomibo nepatariama vartoti kartu su stipriais CYP3A induktoriais (žr. 4.4 skyrių).

Iksazomibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Iksazomibas nėra grįžtamojo arba nuo laiko priklausančio poveikio CYP izofermentų 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 arba 3A4/5 inhibitorius. Iksazomibas nesužadina CYP1A2, CYP2B6 ir CYP3A4/5 aktyvumo ir neveikia atitinkamų imunoreaktyviųjų baltymų kiekio. Nesitikima, kad iksazomibas sukeltų vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką dėl CYP slopinimo arba sužadinimo.

Su pernaša susijusi sąveika

Iksazomibas yra mažo afiniteto P-glikoproteino (P-gp) substratas. Iksazomibas nėra krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP), atsparumą daugeliui vaistų lemiančio baltymo 2 (angl. MRP2) arba kepenų organinių anijonų pernašos polipeptidų (angl. OATP) substratas. Iksazomibas nėra P-gp, BCRP, MRP2, OATP 1B1, OATP 1B3, organinių katijonų nešiklio 2 (angl. OCT2), organinių anijonų nešiklio 1 (angl. OAT1), organinių anijonų nešiklio 3 (angl. OAT3), dauginių vaistų ir toksinų išnešiklio 1 (angl. MATE1) arba MATE2-K inhibitorius. Nesitikima, kad iksazomibas sukeltų su pernaša susijusią vaistinių preparatų tarpusavio sąveiką.

Per burną vartojamieji kontraceptikai

Iksazomibo skiriant kartu su deksametazonu, kuris yra žinomas silpnas arba vidutinio stiprumo CYP3A4 ir kitų fermentų bei nešiklių induktorius, reikia atsižvelgti į per burną vartojamų kontracepcijos priemonių veiksmingumo sumažėjimo riziką. Hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Kadangi iksazomibas skiriamas kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, papildomą informaciją apie poveikį vaisingumui, nėštumui ir žindymui žr. šių vaistinių preparatų PCS.

Vaisingo amžiaus moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Pacientai vyrai ir moterys, galintys susilaukti vaikų, gydymo metu ir 90 dienų po jo turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones. Iksazomibo nerekomenduojama vartoti vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Iksazomibo skiriant kartu su deksametazonu, kuris yra žinomas silpnas arba vidutinio stiprumo CYP3A4 ir kitų fermentų bei nešiklių induktorius, reikia atsižvelgti į per burną vartojamų kontracepcijos priemonių veiksmingumo sumažėjimo riziką, todėl per burną skiriamus hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones.

Nėštumas

Iksazomibo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiai moteriai. Todėl moterys, vartodamos iksazomibo, turi vengti pastoti.

Duomenų apie iksazomibo vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Iksazomibo skiriamas kartu su lenalidomidu, o lenalidomidas struktūriškai susijęs su talidomidu. Talidomidas – žinoma teratogeninė veiklioji medžiaga žmogui, galinti sukelti sunkius, gyvybei pavojingus apsigimimus. Lenalidomidą vartojant nėštumo metu tikėtinas teratogeninis poveikis

žmonėms. Lenalidomido nėštumo prevencijos programos sąlygų turi laikytis visos pacientės, nebent yra akivaizdžių įrodymų, kad pacientė nevaisinga. Žr. naujausią lenalidomido PCS.

Žindymas

Nežinoma, ar iksazomibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Tyrimų su gyvūnais duomenų nėra. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti, todėl žindymą reikia nutraukti.

Iksazomibo bus skiriama kartu su lenalidomidu, todėl žindymą reikia nutraukti dėl lenalidomido vartojimo.

Vaisingumas

Vaisingumo tyrimų su iksazomibu neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Iksazomibas gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus veikia silpnai. Klinikinių tyrimų metu pastebėtas nuovargis ir svaigulys. Jeigu pacientams pasireiškia tokie simptomai, jiems reikia patarti nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Kadangi iksazomibas skiriamas kartu su lenalidomidu ir deksametazonu, apie papildomą nepageidaujamą poveikį žr. šių vaistinių preparatų PCS.

Saugumo duomenų santrauka

NINLARO saugumo duomenys yra paremti turimais klinikinių tyrimų duomenimis ir iki šiol sukaupta patirtimi pateikus vaistinį preparatą į rinką. Toliau aprašytų ir 3 lentelėje pateiktų nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo nustatytas remiantis klinikinių tyrimų duomenimis.

Jei nenurodyta kitaip, toliau pateikti duomenys – tai jungtiniai saugumo duomenys, gauti iš pagrindinio 3-iosios fazės pasaulinio tyrimo C16010 (n = 720) ir iš dvigubai koduoto placebu kontroliuojamo C16010 tęstinio tyrimo Kinijoje (n = 115). Pagal 418 pacientų, vartojusių iksazomibą, ir 417 pacientų, vartojusių placebą, duomenis dažniausiai (≥ 20 %) pranešimų gauta apie šias nepageidaujamas reakcijas: viduriavimą (47 %, plg. su 38 %), trombocitopeniją (41 %, plg. su 24 %), neutropeniją (37 %, plg. su 36 %), vidurių užkietėjimą (31 %, plg. su 24 %), viršutinių kvėpavimo takų infekciją (28 %, plg. su 24 %), periferinę neuropatiją (28 %, plg. su 22 %), pykinimą (28 %, plg. su 20 %), nugaros skausmą (25 %, plg. 21 %), išbėrimą (25 %, plg. 15 %), periferinę edemą (24 %, plg. su 19 %), vėmimą (23 %, plg. 12 %) ir bronchitą (20 %, plg. 15 %). Sunkios nepageidaujamos reakcijos (kurių pasireiškė ≥ 2 % pacientų) buvo viduriavimas (3 %), trombocitopenija (2 %) ir bronchitas (2 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų (NR) dažnis apibūdintas šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnas (≥ 1/10), dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai retas (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal dažnį, dažniausiai pasireiškiančias reakcijas pateikiant pirmiausiai. Kiekvienoje dažnio grupėje NR pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, gydytiems iksazomibas kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (visų laipsnių, 3-iojo laipsnio ir 4-ojo laipsnio)

Organų sistemų klasė / nepageidaujama reakcija	**Nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių)**	**3-iojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos**	**4-ojo laipsnio nepageidaujamos reakcijos**
Infekcijos ir infestacijos			
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Labai dažnas	Dažnas	
Bronchitas	Labai dažnas	Dažnas	
Herpes zoster	Dažnas	Dažnas	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Trombocitopenija*	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Neutropenija*	Labai dažnas	Labai dažnas	Dažnas
Trombinė mikroangiopatija	Retas		Retas
Trombinė trombocitopeninė purpura†	Retas	Retas	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai			
Anafilaksinė reakcija†	Retas	Labai retas	Labai retas
Angioneurozinė edema†	Retas	Retas	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Naviko lizės sindromas†	Retas	Retas	Retas
Nervų sistemos sutrikimai			
Periferinės neuropatijos*	Labai dažnas	Dažnas	
Laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromas*†	Retas	Retas	Retas
Skersinis mielitas†	Retas	Retas	
Virškinimo trakto sutrikimai			
Viduriavimas	Labai dažnas	Dažnas	
Vidurių užkietėjimas	Labai dažnas	Nedažnas	
Pykinimas	Labai dažnas	Dažnas	
Vėmimas	Labai dažnas	Nedažnas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Išbėrimas*	Labai dažnas	Dažnas	
Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas†	Retas	Retas	
Ūminė febrilinė neutrofilinė dermatozė	Retas	Retas	
Toksinė epidermio nekrolizė†	Retas		Retas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Nugaros skausmas	Labai dažnas	Nedažnas	
Artralgija	Labai dažnas	Dažnas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Periferinė edema	Labai dažnas	Dažnas	
Pireksija	Labai dažnas	Nedažnas	

*Apima apibendrintus rekomenduojamus terminus.
†Pranešimai gauti iš kitų šaltinių nei III fazės tyrimai.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Vartojimo nutraukimas

Dėl kiekvienos nepageidaujamos reakcijos pasireiškimo ≤ 3 % pacientų, vartojusių iksazomibas, buvo nutrauktas vieno arba daugiau iš trijų vaistinių preparatų vartojimas.

Trombocitopenija

Dviem procentams pacientų abiejose: iksazomibo ir placebo, grupėse trombocitų skaičius gydymo metu sumažėjo iki ≤ 10 000/mm^3. Mažiau nei 1 % pacientų abejose grupėse trombocitų skaičius gydymo metu sumažėjo iki ≤ 5 000/mm^3. Dėl pasireiškusios trombocitopenijos nutrauktas vieno arba daugiau iš trijų vaistinių preparatų vartojimas 2 % pacientų iksazomibas grupėje ir 3 % pacientų placebo grupėje. Dėl trombocitopenijos nepadažnėjo hemoragijos atvejų ir trombocitų perpylimų.

Toksinis poveikis virškinimo traktui

Dėl viduriavimo nutrauktas vieno arba daugiau iš trijų vaistinių preparatų vartojimas 2 % pacientų iksazomibas grupėje ir 1 % pacientų placebo grupėje.

Bėrimas

Bėrimas pasireiškė 25 % pacientų iksazomibas grupėje, palyginti su 15 % pacientų placebo grupėje. Dažniausiai pranešimų iš abiejų grupių gauta apie makulopapulinį ir makulinį išbėrimą. Pranešta, kad 3-iojo laipsnio bėrimas pasireiškė 3 % pacientų iksazomibas grupėje, palyginti su 2 % pacientų placebo grupėje. Dėl bėrimo nutrauktas vieno arba daugiau iš trijų vaistinių preparatų vartojimas < 1 % pacientų abejose grupėse.

Periferinė neuropatija

Periferinė neuropatija pasireiškė 28 % pacientų iksazomibas grupėje, palyginti su 22 % pacientų placebo grupėje. Pranešta, kad 3-iojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų, susijusių su periferine neuropatija, pasireiškė 2 % pacientų iksazomibo grupėje, palyginti su 1 % pacientų placebo grupėje. Reakcija, apie kurią dažniausiai gauta pranešimų, buvo jutiminė periferinė neuropatija (21 % iksazomibas ir 15 % placebo grupėje). Motorinė periferinė neuropatija abejose grupėse pasireiškė nedažnai (< 1 %). Dėl periferinės neuropatijos nutrauktas vieno arba daugiau iš trijų vaistinių preparatų vartojimas 3 % pacientų iksazomibas grupėje, palyginti su < 1 % pacientų placebo grupėje.

Akių sutrikimai

Gauta pranešimų apie įvairiais terminais apibūdinamus akių sutrikimus, kurių apibendrintas dažnis iksazomibas grupėje buvo 34 % pacientų, o placebo grupėje – 28 % pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo neryškus matymas (6 % iksazomibas grupėje ir 5 % placebo grupėje), akių sausėjimas (6 % iksazomibas grupėje ir 1 % placebo grupėje), konjunktyvitas (8 % iksazomibas grupėje ir 2 % placebo grupėje) bei katarakta (13 % iksazomibas grupėje ir 17 % placebo grupėje). Pranešta, kad 3-iojo laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškė 6 % pacientų iksazomibo grupėje ir 8 % pacientų placebo grupėje.

Kitos nepageidaujamos reakcijos

Jungtinių duomenų, gautų iš pagrindinio 3-iosios fazės pasaulinio tyrimo C16010 (n = 720) ir iš dvigubai koduoto placebu kontroliuojamo C16010 tęstinio tyrimo Kinijoje (n = 115), rinkinyje panašiu dažniu iksazomibas ir placebo grupėse pasireiškė šios nepageidaujamos reakcijos: nuovargis (28 %, plg. su 26 %), apetito sumažėjimas (13 %, plg. su 11 %), hipotenzija (5 %, plg. su 4 %), širdies nepakankamumas[†] (po 5 % abejose grupėse), aritmija[†] (17 %, plg. su 16 %) ir kepenų funkcijos sutrikimas, įskaitant fermentų pokyčius (11 %, plg. su 9 %).

Sunkių (3–4-ojo laipsnio) hipokalemijos atvejų iksazomibas grupėje buvo daugiau (7 %) nei placebo grupėje (2 %).

Retais atvejais pranešta apie grybelinę ir virusinę pneumoniją, pasibaigusią mirtimi pacientams, vartojusiems iksazomibas, lenalidomido ir deksametazono derinį.

† Standartizuotos MedDRA užklausos (angl. SMQ)

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Gauta pranešimų apie perdozavimą NINLARO vartojantiems pacientams. Perdozavimo simptomai iš esmės atitinka žinomą su NINLARO susijusią riziką (žr. 4.8 skyrių). 12 mg (suvartotų vienu metu) perdozavimas sukėlė sunkius nepageidaujamus reiškinius, tokius kaip sunkus pykinimas, aspiracinė pneumonija, dauginis organų nepakankamumas ir mirtis.

Specifinis priešnuodis perdozavus iksazomibo nėra žinomas. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti pacientą, ar nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų (žr. 4.8 skyrių), ir paskirti atitinkamą palaikomąjį gydymą. Iksazomibas nepasišalina dializuojant (žr. 5.2 skyrių).

Perdozavimo atvejų dažniausiai pasitaikydavo pacientams, pradedantiems vartoti NINLARO. Su gydymą pradedančiais pacientais reikia aptarti, kaip svarbu atidžiai laikytis visų dozavimo instrukcijų. Pasakykite pacientams, kad jie privalo vartoti rekomenduotas dozes taip, kaip jiems nurodyta, nes yra buvę perdozavimo atvejų, kurie baigėsi mirtimi.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, kiti antinavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XG03

Veikimo mechanizmas

Vaistas pirmtakas iksazomibo citratas – tai medžiaga, kuri fiziologinėmis sąlygomis greitai hidrolizuojasi į biologiškai veiklią formą iksazomibą.

Iksazomibas – tai per burną vartojamas labai selektyvaus ir grįžtamojo poveikio proteasomų inhibitorius. Iksazomibas pirmiausia prisijungia ir slopina 20S proteasomų beta 5 subvieneto į chimotripsiną panašų veikimą.

In vitro iksazomibas sužadino įvairių tipų navikų ląstelių apoptozę. *In vitro* nustatytas iksazomibo citotoksinis poveikis mielomos ląstelėms iš pacientų, patyrusių atkrytį po kelių ankstesnių gydymo kursų, įskaitant gydymą bortezomibu, lenalidomidu ir deksametazonu. Nustatytas sinerginis citotoksinis iksazomibo ir lenalidomido poveikis dauginės mielomos ląstelių linijoms. *In vivo* nustatytas iksazomibo antinavikinis veikimas naudojant įvairių navikų ksenotransplantatų modelius, įskaitant dauginės mielomos modelius. *In vitro* iksazomibas veikė tam tikrų tipų ląsteles, randamas kaulų čiulpų mikroaplinkoje, įskaitant kraujagyslių endotelio ląsteles, osteoklastus ir osteoblastus.

Širdies elektrofiziologija

Remiantis 245 pacientų duomenų farmakokinetine-farmakodinamine analize, esant kliniškai svarbiai ekspozicijai iksazomibas QTc intervalo neilgina. Pagal modeliu pagrįstą analizę apskaičiuota, kad vartojant 4 mg dozę vidutinis QTcF pokytis, palyginti su pradiniu rodmeniu, yra 0,07 ms (90 % PI; -0,22; 0,36). Pastebimos iksazomibo koncentracijos sąsajos su RR intervalu nenustatyta, todėl manoma, kad iksazomibas neturi kliniškai reikšmingo poveikio širdies susitraukimų dažniui.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Iksazomibas derinio su lenalidomidu ir deksametazonu veiksmingumas ir saugumas įvertinti tarptautiniame atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebu kontroliuojamame, daugiacentriame III fazės pranašumo nustatymo tyrime (C16010), kuriame dalyvavo atsinaujinusia ir (arba) gydymui rezistentiška daugine mieloma sergantys pacientai, kuriems anksčiau skirtas bent vienas gydymo kursas. Iš viso 722 pacientams (atrinktai gydyti populiacijai, angl. *Intent-to-Treat*, ITT) atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 skirta vartoti iksazomibas, lenalidomido ir deksametazono derinį (N = 360; iksazomibas grupė) arba placebo, lenalidomido ir deksametazono derinį (N = 362; placebo grupė), gydymą tęsiant, kol nenustatomas ligos progresavimas arba kol nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis. Į tyrimą įtraukti pacientai, sergantys daugine mieloma, kuri buvo rezistentiška gydymui (įskaitant pirminę rezistenciją), atsinaujino po ankstesnio gydymo arba atsinaujino po bet kurio ankstesnio gydymo ar buvo jam rezistentiška. Į tyrimą buvo įtraukiami pacientai, kuriems gydymas pakeistas prieš ligos progresavimą, taip pat kuriems širdies ir kraujagyslių sutrikimai buvo kontroliuojami. Į šį III fazės tyrimą nebuvo įtraukiami pacientai, kurie buvo rezistentiški lenalidomidui arba proteasomų inhibitoriams, ir pacientai, kuriems jau buvo skirtos daugiau nei trys gydymo schemos. Šiame tyrime atspari gydymui liga buvo apibrėžiama, kaip ligos progresavimas skiriant gydymą arba jeigu liga progresuodavo per 60 dienų po paskutinės lenalidomido arba proteasomų inhibitoriaus dozės vartojimo. Kadangi duomenys apie tokius pacientus riboti, prieš pradedant gydymą iksazomibas rekomenduojama atidžiai įvertinti riziką ir naudą.

Abiejų tiriamųjų grupių visiems pacientams buvo rekomenduota skirti profilaktinį gydymą nuo trombų susidarymo, kaip nurodyta lenalidomido PCS. Gydytojo nuožiūra profilaktikai ir (arba) simptomų valdymui pacientams buvo skirtas gydymas antiemetiniais, antivirusiniais ir antihistamininiais vaistiniais preparatais.

Pacientai vartojo iksazomibas 4 mg dozę arba placebą 1-ąją, 8-ąją ir 15-ąją dienomis, kartu lenalidomidą (25 mg) nuo 1-osios iki 21-osios dienos ir deksametazoną (40 mg) 1-ąją, 8-ąją, 15-ąją ir 22-ąją 28 parų trukmės ciklo dienomis. Pacientai, kurių inkstų funkcija buvo sutrikusi, pradinę lenalidomido dozę gavo pagal šio vaistinio preparato PCS. Gydymas tęstas, kol nebuvo nustatytas ligos progresavimas arba kol nepasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis.

Abejų tiriamųjų grupių pacientų pradiniai demografiniai duomenys ir ligos charakteristikos buvo panašūs. Amžiaus mediana buvo 66 metai (diapazonas nuo 38 iki 91 metų); 58 % pacientų buvo vyresni nei 65 metų. Penkiasdešimt septyni procentai pacientų buvo vyrai. Aštuoniasdešimt penki procentai populiacijos buvo baltieji, 9 % – azijiečiai, o 2 % – juodaodžiai. Devyniasdešimt trims procentams pacientų būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo 0–1, o 12 % pacientų pradinio vertinimo metu turėjo III stadijos ligą pagal ISS klasifikaciją (N = 90). Dvidešimt penkiems procentams pacientų kreatinino klirensas buvo < 60 ml/min. Dvidešimt trys procentai pacientų sirgo lengvųjų grandinių liga, o 12 % pacientų ligos parametrus galima buvo išmatuoti tik atlikus laisvų lengvųjų grandinių tyrimą. Devyniolika procentų pacientų turėjo didelę citogenetinių anomalijų riziką (del[17], t[4;14], t[14;16]) N = 137), 10 % iš jų turėjo del(17) (N = 69), o 34 % – 1q amplifikaciją (1q21) (N = 247). Pacientams jau buvo skirta nuo vieno iki trijų gydymo kursų (mediana – 1), įskaitant ankstesnį gydymą bortezomibu (69 %), karfilzomibu (< 1 %), talidomidu (45 %), lenalidomidu (12 %), melfalanu (81 %). Penkiasdešimt septyniems procentams pacientų jau buvo persodinta kamieninių ląstelių. Septyniasdešimt septyniems procentams pacientų po ankstesnių gydymo kursų liga atsinaujino, o 11 % liga buvo atspari anksčiau skirtam gydymui. Pirminė rezistencija, apibūdinama

pagal geriausią atsaką esant stabilios būklės ligai arba ligai progresuojant visų ankstesnių gydymo kursų metu, užfiksuota 6 % pacientų.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenimas be ligos progresavimo (angl. *Progression-Free Survival,* PFS) pagal 2011 m. Tarptautinės mielomos darbo grupės (angl. *International Myeloma Working Group,* IMWG) sutartinius darniuosius atsako kriterijus, įvertintus koduotus centrinės laboratorijos rezultatus nagrinėjusio nepriklausomo priežiūros komiteto (angl. *Independent review committee,* IRC). Atsakas vertintas kas 4 savaites iki ligos progresavimo. Atlikus pagrindinė duomenų analizę (stebėjimo trukmės mediana – 14,7 mėnesio, o ciklų mediana – 13), tiriamosiose grupėse PFS rodiklis skyrėsi statistiškai reikšmingai. PFS rezultatų suvestinė pateikiama 4 lentelėje ir 1 pav. PFS rodiklis iksazomibo grupėje buvo geresnis; tai pagrindžia bendrojo atsako rodiklio pagerėjimas.

4 lentelė. Išgyvenimo be ligos progresavimo ir atsako rezultatai daugine mieloma sergantiems pacientams, gydytiems iksazomibu arba placebu kartu su lenalidomidu ir deksametazonu (populiacija, kurią ketinta gydyti (angl. *Intent-to-Treat*), pagrindinė analizė)

	Iksazomibas + lenalidomidas ir deksametazonas (N = 360)	Placebas + lenalidomidas ir deksametazonas (N = 362)
Išgyvenimas be ligos progresavimo		
Atvejai, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (mėnesiai)	20,6	14,7
p vertė*	0,012	
Rizikos santykis[†] (95 % PI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Bendrasis atsako dažnis[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Atsako kategorija, n (%)		
Visiškas atsakas	42 (11,7)	24 (6,6)
Labai geras dalinis atsakas	131 (36,4)	117 (32,3)
Dalinis atsakas	109 (30,3)	118 (32,6)
Laikas iki atsako, mėnesiai		
Mediana	1,1	1,9
Atsako trukmė[§], mėnesiai		
Mediana	20,5	15,0

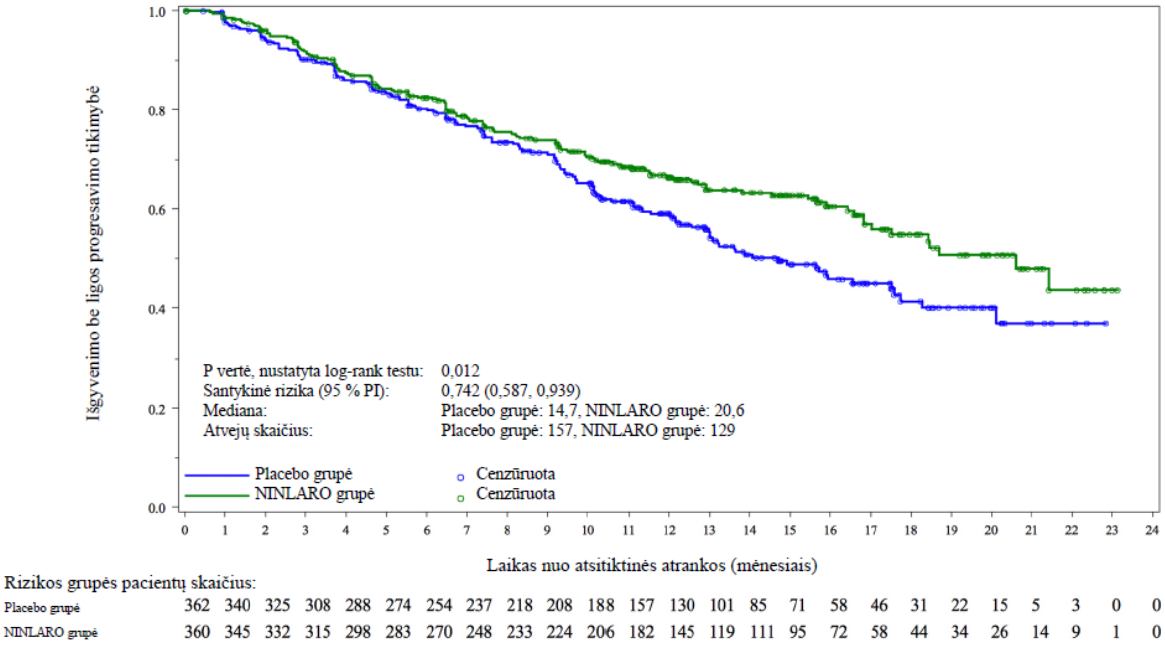
*P vertė apskaičiuota stratifikuoto *log rank* testo metodu.

[†]Rizikos santykis apskaičiuota stratifikuotos Kokso (*Cox*) rizikos regresinės analizės pagal proporcinį modelį būdu. Rizikos santykis, mažesnis nei 1, rodo iksazomibo vartojimo pranašumą.

[‡]Bendrasis atsako dažnis (angl. *Overall response rate,* ORR) = visiškas atsakas (angl. CR) + labai geras dalinis atsakas (angl. VGPR) + dalinis atsakas (angl. PR)

[§]Atsižvelgiant į pacientus, kuriems pasiektas atsakas, pacientų, kurių atsaką galima buvo įvertinti, grupėje

1 pav. Populiacijos, kurią ketinta gydyti, Kaplano ir Mejerio (*Kaplan-Meier)* išgyvenimo be ligos progresavimo kreivė (pagrindinė analizė)



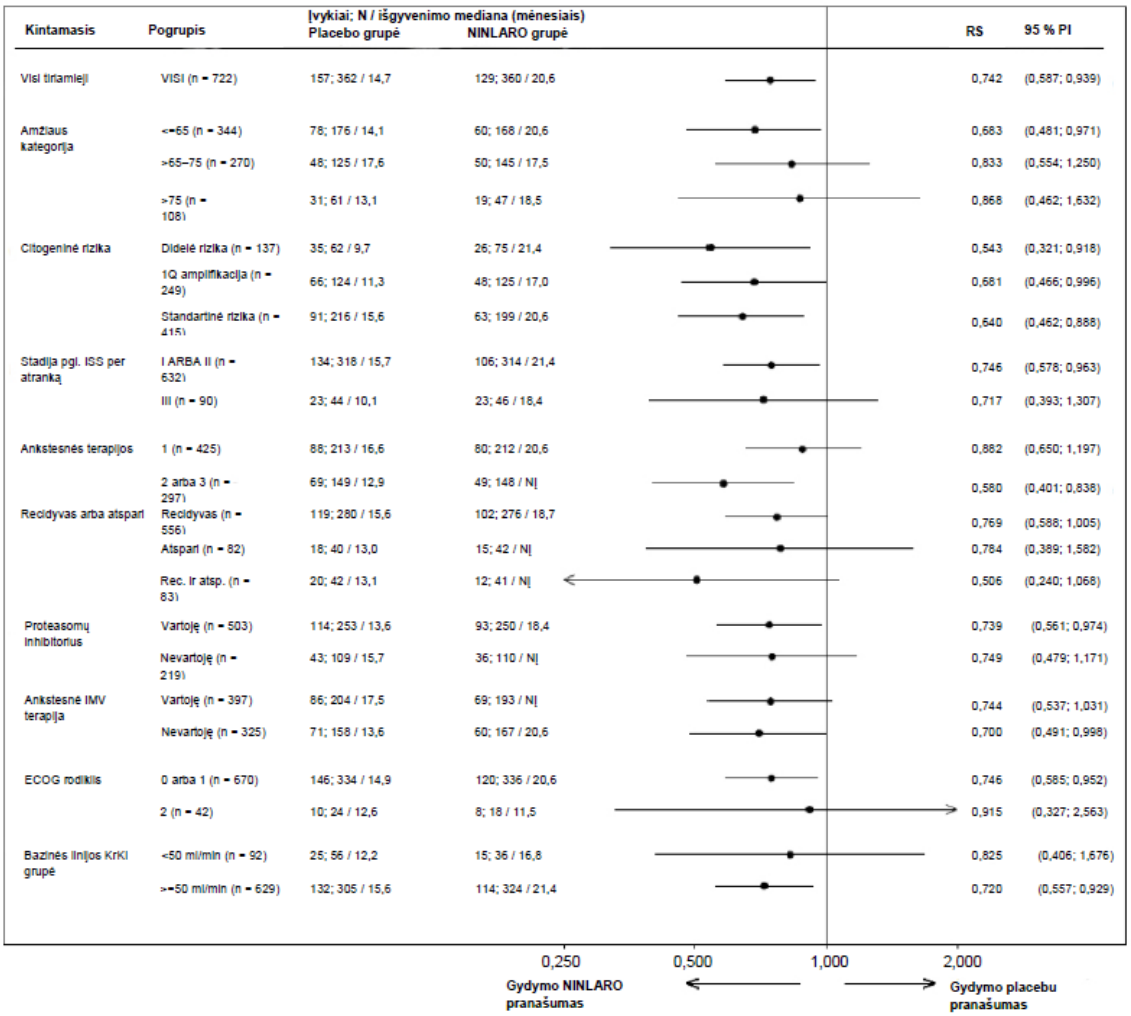
Buvo atlikta antroji, nenumatyta PFS analizė, kurios stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 23 mėnesiai. Kai buvo atliekama ši analizė, apskaičiuotoji PFS mediana siekė 20 mėnesių iksazomibo grupėje ir 15,9 mėnesio placebo grupėje (RS = 0,82 [95 % PI (0,67, 1,0)]) atrinktoje gydyti populiacijoje. Pacientams, kuriems anksčiau jau buvo skirtas vienas gydymo kursas, PFS mediana iksazomibo grupėje siekė 18,7 mėn., palyginti su 17,6 mėn. placebo grupėje (RS = 0,99). Pacientams, kuriems anksčiau jau buvo skirti 2 ar 3 gydymo kursai, PFS mediana iksazomibo grupėje siekė 22,0 mėn., palyginti su 13,0 mėn. placebo grupėje (RS = 0,62).

Atliekant galutinę BI analizę, kai stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo maždaug 85 mėn., BI mediana atrinktoje gydyti populiacijoje siekė 53,6 mėn. pacientams iksazomibo grupėje ir 51,6 mėn. pacientams placebo grupėje (RS = 0,94 [95 % PI: 0,78; 1,13; p = 0,495]). Pacientams, kuriems anksčiau jau buvo skirtas vienas gydymo kursas, BI mediana siekė 54,3 mėn. iksazomibo grupėje ir 58,3 mėn. placebo grupėje (RS = 1,02 [95 % PI: 0,80; 1,29]). Pacientams, kuriems anksčiau jau buvo skirti 2 ar 3 gydymo kursai, BI mediana siekė 53,0 mėn. iksazomibo grupėje ir 43,0 mėn. placebo grupėje (RS = 0,85 [95 % PI: 0,64; 1,11]).

Atsitiktinių imčių dvigubai koduotas placebu kontroliuojamas 3-iosios fazės tyrimas atliktas Kinijoje (N = 115) pagal panašų tyrimo projektą ir tinkamumo kriterijus. Daug pacientų, įtrauktų į tyrimą, sirgo pažengusia III stadijos pagal Durie-Salmon liga (69 %) pradinės diagnozės nustatymo metu, buvo gydyti anksčiau bent 2 būdais (60 %) ir patyrę atkrytį po talidomido terapijos (63 %). Atlikus pagrindinę analizę (stebėjimo laikotarpio mediana – 8 mėn., ciklų skaičiaus mediana – 6), PFS mediana iksazomibo grupėje siekė 6,7 mėn., palyginti su 4 mėn. placebo grupėje (p vertė = 0,035; RS = 0,60). Atlikus galutinę BI analizę stebėjimo laikotarpiu, kurio trukmės mediana siekė 19,8 mėnesius, pagerėjo pacientų, gydytų iksazomibu, BI, palyginti su placebo grupe (p vertė = 0,0014; SR = 0,42; 95 % PI: 0,242; 0,726).

Dauginė mieloma – heterogeninė liga, todėl naudingumas įvairiuose III fazės tyrimo (C106010) pogrupiuose gali skirtis (žr. 2 pav.).

2 pav. Išgyvenimo be ligos progresavimo blobograma (angl. *Forest plot*) pagal pogrupius



Atliekant III fazės tyrimą (C16010) 10 pacientų (po 5 kiekvienoje tiriamojoje grupėje) pradedant tyrimą buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Iš 5 iksazomibo grupės pacientų vienam patvirtintas dalinis atsakas, trims (3) – patvirtinta stabilios eigos liga (iš jų dviem (2) buvo nepatvirtintas dalinis atsakas, o vienam (1) buvo nepatvirtintas labai geras dalinis atsakas). Iš 5 placebo grupės pacientų dviem (2) buvo patvirtintas labai geras dalinis atsakas.

Gyvenimo kokybė, įvertinta pagal bendrosios sveikatos rodiklius (EORTC QLQ-C30 ir MY-20), gydymo metu nesuprastėjo ir abejose III fazės tyrimo (C16010) grupėse buvo panaši.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti iksazomibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis dėl dauginės mielomos gydymo (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus per burną didžiausia iksazomibo koncentracija plazmoje pasiekta praėjus maždaug vienai valandai po suvartojimo. Vidutinis absoliutus per burną suvartoto vaistinio preparato biologinis prieinamumas yra 58 %. Iksazomibo AUC didėja tiesiogiai proporcingai dozei, kai dozių diapazonas 0,2–10,6 mg.

Vartojant su riebiu maistu, iksazomibo AUC sumažėjo 28 %, palyginti su vartojimu pernakt nevalgius (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

99 % iksazomibo jungiasi su plazmos baltymais ir pasiskirsto eritrocituose, kai AUC kraujyje ir plazmoje santykis yra 10. Nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai pasiskirstymo tūris siekia 543 l.

Biotransformacija

Suvartojus per burną radioaktyviai žymėtą iksazomibo dozę, 70 % bendrosios su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos plazmoje buvo iksazomibo pavidalu. Tikėtina, kad pagrindinį iksazomibo klirenso mechanizmą lemia įvairūs CYP fermentai ir ne CYP baltymai. *In vitro* tyrimais, kuriuose buvo naudojami žmogaus cDNR ekspresuojami citochromo P450 izofermentai, esant kliniškai reikšmingai iksazomibo koncentracijai konkretaus CYP izofermento, daugiausia veikiančio iksazomibo metabolizmą, nenustatyta, o ne CYP baltymai veikia bendrąjį metabolizmą. Esant didesnei nei klinikinei koncentracijai, iksazomibą metabolizavo įvairių izoformų CYP; remiantis santykiniais skaičiavimais, metabolizmą vykdė 3A4 (lėmė 42,3 % metabolizmo), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) ir 2C9 (< 1 %).

Eliminacija

Iksazomibui būdingas daugiaeksponentis pasiskirstymo profilis. Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, sisteminis klirensas (Kl) buvo maždaug 1,86 l/val., o įvairių individų rezultatų kintamumas siekė 44 %. Galutinė iksazomibo pusėjimo trukmė ($t_{1/2}$) siekė 9,5 dienos. Maždaug dvigubai didesnis susikaupimas pagal AUC rodiklį vaistinio preparato vartojant vieną kartą per savaitę pastebėtas 15-ąją dieną.

Šalinimas

Skyrus vieną per burną vartojamo ^{14}C-iksazomibo dozę 5 išplitusiu vėžiu sergantiems pacientams, 62 % suvartotos radioaktyvios medžiagos pasišalino su šlapimu, o 22 % – su išmatomis. Šlapime rasta nepakitusio iksazomibo, atitinkančio < 3,5 % suvartotos dozės.

Specialiosios pacientų populiacijos

Kepenų funkcijos sutrikimas

Iksazomibo farmakokinetika (FK) pacientų, kurių kepenų funkcija nepakitusi, ir pacientų, kuriems yra nesunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis ≤ VNR, o AST aktyvumas > VNR arba bendrojo bilirubino kiekis > 1-1,5 x VNR, neatsižvelgiant į AST aktyvumo vertę), organizmuose remiantis populiacijos FK analize yra panaši.

Iksazomibo FK pacientams, kurių kepenų funkcija normali, nustatyta vartojant 4 mg dozę (N = 12); pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis > 1,5–3 x VNR), – vartojant 2,3 mg dozę (N = 13), o pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino kiekis > 3 x VNR), – vartojant 1,5 mg dozę (N = 18). Nesusijungusios medžiagos AUC, sunorminus pagal dozę, rodiklis 27 % buvo didesnis pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Iksazomibo FK pacientų, kurių inkstų funkcija nepakitusi, ir pacientų, kuriems yra nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas ≥ 30 ml/min.), organizmuose remiantis populiacijos FK analize yra panaši.

Iksazomibo FK pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 90 ml/min., N = 18), pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min., N = 14), arba sergantiesiems GSIL, kai reikia dializės (N = 6), nustatyta vartojant 3 mg dozę. Nesusijungusios medžiagos AUC rodiklis 38 % buvo didesnis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, arba sergantiesiems GSIL, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Iksazomibo koncentracija, išmatuota hemodializės procedūros metu, prieš dializatorių ir už jo buvo panaši, todėl daroma išvada, kad iksazomibas dializuojant nepasišalina (žr. 4.2 skyrių).

Amžius, lytis, rasė

Remiantis populiacijos FK analize, amžius (23–91 metai), lytis, kūno paviršiaus plotas (1,2–2,7 m^2) arba rasė iksazomibo klirensui reikšmingos klinikinės įtakos neturi. AUC vidurkis 35 % buvo didesnis pacientams azijiečiams, tačiau baltųjų ir azijiečių organizmuose nustatyti iksazomibo AUC rodikliai iš dalies persidengė.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Mutageniškumas

Iksazomibas neturėjo mutageninio poveikio atliekant bakterijų grįžtamosios mutacijos tyrimą (AMES tyrimą) arba klastogeninio poveikio atliekant kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą su pelėmis. Iksazomibui nustatytas teigiamas rezultatas *in vitro* klastogeniškumo tyrime su žmonių periferinio kraujo limfocitais, tačiau gautas neigiamas rezultatas atliekant *in vivo* „Kometos“ tyrimą su pelėmis, kurio metu buvo vertinama DNR pėdsako dalis procentais tiriant skrandžio ir kepenų ląstelių mėginius. Remiantis šiais įrodymais manoma, kad iksazomibas genotoksinės rizikos nekelia.

Poveikis reprodukcijai ir embriono bei vaisiaus vystymuisi

Vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms iksazomibas sukėlė toksinį poveikį embrionams ir vaisiams, tik kai patelėms skiriama dozė joms buvo toksiška ir buvo kiek didesnė už tą, kurią gauna pacientai vartojantys rekomenduojamas dozes. Vaisingumo ir ankstyvojo embrionų vystymosi bei prenatalinės ir postnatalinės toksikologijos tyrimų su iksazomibu neatlikta, tačiau bendruosiuose toksiškumo tyrimuose įvertintas poveikis reprodukcijos organų audiniams. Iki 6 mėnesių trukmės tyrimuose su žiurkėmis ir iki 9 mėnesių trukmės tyrimuose su šunimis iksazomibo skyrimas neturėjo poveikio patinų ir patelių reprodukcijos organams.

Toksinis ir (arba) farmakologinis poveikis gyvūnams

Daugiacikliuose kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose su žiurkėmis ir šunimis, pagrindiniai organai taikiniai buvo virškinimo traktas, limfoidiniai audiniai ir nervų sistema. 9 mėnesių (10 ciklų) trukmės tyrime su šunimis, kur vaistas buvo sušeriamas pagal dozavimo grafiką, atitinkantį klinikinį (28 parų ciklo) režimą, mikroskopinius pokyčius sukeliantis poveikis neuronams apskritai buvo mažas ir pasireiškė tik skiriant 0,2 mg/kg (4 mg/m^2) dozes. Dauguma atvejų poveikis tiksliniams organams nutraukus gydymą iš dalies arba visiškai atsistatė, išskyrus poveikį nugaros smegenų užpakalinių šaknelių nervinių mazgų ir užpakalinio šulo neuronams.

Pasiskirstymo audiniuose tyrimas su žiurkėmis parodė, kad sušėrus vaistinį preparatą galvos ir nugaros smegenų audiniuose jo kiekis buvo vienas mažiausių. Tai reiškia, kad per kraujo ir smegenų barjerą pereina tik ribotas iksazomibo kiekis, tačiau šių duomenų svarba žmonėms nežinoma.

Ikiklinikiniai farmakologinio saugumo tyrimai *in vitro* (poveikis hERG kanalams) ir *in vivo* (su šunimis, kurie stebėti telemetrijos būdu ir kuriems sušerta viena dozė) neparodė, kad iksazomibas veiktų širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo funkcijas, kai AUC buvo daugiau nei 8 kartus didesnis už jo klinikinę vertę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Talkas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas
Šelakas
Propilenglikolis
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

NINLARO 3 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Talkas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Juodasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas
Šelakas
Propilenglikolis
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

NINLARO 4 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys
Mikrokristalinė celiuliozė
Magnio stearatas
Talkas

Kapsulės apvalkalas
Želatina
Titano dioksidas (E171)
Geltonasis geležies oksidas (E172)
Raudonasis geležies oksidas (E172)

Užrašo rašalas
Šelakas
Propilenglikolis

Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Sandariai uždarytame dėkle esanti PVC-aliuminio / aliuminio lizdinė plokštelių juostelė, kurioje yra trys kapsulės.
Vienoje kartoninėje dėžutėje supakuotas vienas dėklas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Iksazomibas – citotoksinis vaistinis preparatas. Kapsulę išimti galima tik prieš pat vartojimą. Kapsulių negalima atidaryti arba traiškyti. Vengti tiesioginio sąlyčio su kapsulės turiniu. Jeigu kapsulė sulūžo, valant reikia stengtis nesukelti dulkių. Prisilietus, kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. lapkričio 21 d.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. rugsėjo 1 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas*:*
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai*;*
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA VIDINĖS PAKUOTĖS DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGAIR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2,3 mg iksazomibo (3,3 mg iksazomibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

1 pakuotė po 3 kietąsias kapsules

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1094/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

NINLARO 2,3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

3 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulių negalima traiškyti, atidaryti arba kramtyti. Nurykite NINLARO kapsulę visą užgerdami vandeniu kiekvieną savaitę tuo pačiu laiku, ne vėliau kaip vieną valandą prieš bet kokį valgį ir ne anksčiau kaip dvi valandas po jo.
Kapsulę išimti galima tik prieš pat vartojimą.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1094/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Norėdami atverti kapsulę, švelniai paspauskite mėlyną skirtuką.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

DĖKLO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 2,3 mg
iksazomibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA VIDINĖS PAKUOTĖS DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 3 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg iksazomibo (4,3 mg iksazomibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

1 pakuotė po 3 kietąsias kapsules

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1094/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

NINLARO 3 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 3 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

3 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulių negalima traiškyti, atidaryti arba kramtyti. Nurykite NINLARO kapsulę visą užgerdami vandeniu kiekvieną savaitę tuo pačiu laiku, ne vėliau kaip vieną valandą prieš bet kokį valgį ir ne anksčiau kaip dvi valandas po jo.
Kapsulę išimti galima tik prieš pat vartojimą.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1094/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Norėdami atverti kapsulę, švelniai paspauskite mėlyną skirtuką.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

DĖKLO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 3 mg
iksazomibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA VIDINĖS PAKUOTĖS DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 4 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg iksazomibo (5,7 mg iksazomibo citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

1 pakuotė po 3 kietąsias kapsules

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1094/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

NINLARO 4 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT TARPINĖS PAKUOTĖS

DĖKLAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 4 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietoji kapsulė

3 kietosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Kapsulių negalima traiškyti, atidaryti arba kramtyti. Nurykite NINLARO kapsulę visą užgerdami vandeniu kiekvieną savaitę tuo pačiu laiku, ne vėliau kaip vieną valandą prieš bet kokį valgį ir ne anksčiau kaip dvi valandas po jo.
Kapsulę išimti galima tik prieš pat vartojimą.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/16/1094/003

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

Norėdami atverti kapsulę, švelniai paspauskite mėlyną skirtuką.

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ

DĖKLO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

NINLARO 4 mg
iksazomibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Takeda

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

NINLARO 2,3 mg kietosios kapsulės
NINLARO 3 mg kietosios kapsulės
NINLARO 4 mg kietosios kapsulės
iksazomibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?
1. Kas yra NINLARO ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant NINLARO
3. Kaip vartoti NINLARO
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti NINLARO
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra NINLARO ir kam jis vartojamas

Kas yra NINLARO
NINLARO – tai vaistas nuo vėžio, kuriame yra iksazomibo – medžiagos, vadinamos proteasomų inhibitoriumi.

NINLARO skirtas kaulų čiulpų vėžiu, vadinamam daugine mieloma, sergantiems pacientams gydyti. Jo veiklioji medžiaga iksazomibas veikia blokuodamas proteasomų veikimą. Tai viduląsteliniai dariniai, kurie ardo baltymus ir yra svarbūs, kad ląstelė išgyventų. Mielomos ląstelės gamina daug baltymų, todėl blokuojant proteasomų veikimą galima sunaikinti vėžines ląsteles.

Kam vartojamas NINLARO
NINLARO skirtas suaugusiųjų, sergančių daugine mieloma, gydymui. NINLARO reikės vartoti kartu su lenalidomidu ir deksametazonu – kitais dviem vaistais, skirtais dauginei mielomai gydyti.

Kas yra dauginė mieloma
Dauginė mieloma – tai kraujo vėžys, pažeidžiantis ląsteles, vadinamas plazminėmis ląstelėmis. Plazminės ląstelės – tai kraujo ląstelės, kurios paprastai gamina baltymus, skirtus kovoti su infekcijomis. Daugine mieloma sergančių žmonių plazminės ląstelės suvėžėja ir tampa vadinamosiomis mielomos ląstelėmis, galinčiomis pažeisti kaulus. Mielomos ląstelės gamina baltymą, galintį pažeisti inkstus. Gydant dauginę mielomą naikinamos mielomos ląstelės ir palengvinami ligos simptomai.

2. Kas žinotina prieš vartojant NINLARO

NINLARO vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija iksazomibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu nesate tikri, ar pirmiau išvardyta sąlyga Jums tinka, prieš vartodami NINLARO pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti NINLARO arba jo vartojimo metu, jeigu:

- Jums anksčiau yra buvę kraujavimo atvejų;
- Jus nuolat pykina, vemiate arba viduriuojate;
- esate turėję nervų sutrikimų, įskaitant dilgčiojimą ir nutirpimą;
- esate turėję tinimų;
- Jums yra nuolatinis išbėrimas arba sunkus odos išbėrimas su odos lupimusi ir burnos opomis (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė, žr. 4 skyrių);
- turite arba turėjote kepenų arba inkstų sutrikimų, nes dėl to gali reikėti keisti vaistų dozę;
- turite arba turėjote smulkiausių kraujagyslių pažeidimą, vadinamą trombine mikroangiopatija, arba trombinę trombocitopeninę purpurą. Pasakykite gydytojui, jei Jums pasireiškia nuovargis, karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, šlapinimosi sumažėjimas, patinimas, sumišimas, regos netekimas ir priepuoliai.

Gydytojas Jus ištirs, o gydymo metu būsite atidžiai stebimi. Prieš pradedant gydymą NINLARO ir gydymo metu bus tiriamas Jūsų kraujas ir nustatoma, ar jame pakanka kraujo ląstelių.

Vaikams ir paaugliams
NINLARO nerekomenduojama skirti vaikams ir jaunesniems nei 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir NINLARO
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu tie vaistai buvo nereceptiniai, pvz., vitaminai arba vaistažolių preparatai. Tai svarbu, nes kiti vaistai gali turėti įtakos NINLARO poveikiui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, jeigu vartojate bet kurį iš šių preparatų: karbamazepiną, fenitoiną, rifampiciną arba paprastąją jonažolę (lot. *Hypericum perforatum*). Reikia vengti vartoti šiuos vaistus kartu, nes jie gali sumažinti NINLARO veiksmingumą.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis
NINLARO nerekomenduojama vartoti nėštumo metu, nes jis gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Vartojant NINLARO žindymą reikia nutraukti.

Vartodama NINLARO venkite pastoti ir nežindykite. Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris arba vyras, galintis pradėti kūdikį, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir dar 90 parų po jo. Hormoninius kontraceptikus vartojančios moterys turi naudoti papildomas barjerines kontracepcijos priemones. Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu NINLARO vartojimo metu pastojote arba jeigu pastojo Jūsų partnerė.

Kadangi NINLARO skiriamas kartu su lenalidomidu, turite laikytis lenalidomido nėštumo prevencijos programos, nes lenalidomidas gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Žr. lenalidomido ir deksametazono pakuotės lapelius, kuriuose pateikta papildoma informacija apie nėštumą ir žindymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
NINLARO gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Vartodami NINLARO galite jaustis pavargę ir apsvaigę. Jeigu patiriate tokį šalutinį poveikį, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

3. Kaip vartoti NINLARO

NINLARO Jums turi skirti gydytojas, turintys dauginės mielomos gydymo patirties. Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas.

NINLARO vartojamas su lenalidomidu (vaistu, veikiančių Jūsų imuninės sistemos veiklą) ir deksametazonu (vaistu nuo uždegimo).

NINLARO, lenalidomidas ir deksametazonas vartojami 4 savaičių trukmės gydymo ciklais. Pirmąsias 3 šio ciklo savaites NINLARO vartojamas vieną kartą per savaitę (tą pačią savaitės dieną). Rekomenduojama dozė – viena 4 mg kapsulė, suvartojama per burną.

Rekomenduojama lenalidomido dozė – 25 mg, kurią pirmąsias tris (3) ciklo savaites reikia vartoti kasdien. Rekomenduojama deksametazono dozė – 40 mg, kurią visas 4 ciklo savaites reikia vartoti vieną kartą per savaitę tą pačią dieną.

Dozavimo grafikas: NINLARO vartojamas su lenalidomidu ir deksametazonu

✔ vaisto vartojimas

28 parų trukmės ciklas (4 savaičių ciklas)								
	1-oji savaitė		**2-oji savaitė**		**3-oji savaitė**		**4-oji savaitė**	
	1-oji diena	Nuo 2-osios iki 7-osios dienos	8-oji diena	Nuo 9-osios iki 14-osios dienos	15-oji diena	Nuo 16-osios iki 21-osios dienos	22-oji diena	Nuo 23-iosios iki 28-osios dienos
NINLARO	✔		✔		✔			
Lenalidomidas	✔	✔ kasdien	✔	✔ kasdien	✔	✔ kasdien		
Deksametazonas	✔		✔		✔		✔	

Perskaitykite šių kitų vaistų pakuotės lapelius, kur pateikiama daugiau informacijos apie jų vartojimą ir poveikį.

Jeigu sergate kepenų arba inkstų ligomis, gydytojas Jums gali skirti NINLARO kapsulių, kuriose yra 3 mg veikliosios medžiagos. Jeigu pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas Jums gali skirti NINLARO kapsulių, kuriose yra 3 mg arba 2,3 mg veikliosios medžiagos. Gydytojas taip pat gali pakeisti kitų vartojamų vaistų dozes.

Kaip ir kada vartoti NINLARO

- Vartokite NINLARO ne vėliau nei vieną valandą prieš valgį ir ne anksčiau nei dvi valandas po jo.
- Nurykite visą kapsulę užsigerdami vandeniu. Kapsulės netraiškykite, neatidarykite ir nekramtykite.
- Saugokitės, kad kapsulės turinys neprisiliestų prie Jūsų odos. Jeigu miltelių atsitiktinai pateko ant odos, kruopščiai nuplaukite paveiktą vietą vandeniu su muilu. Jeigu kapsulė sulūžo, išvalykite miltelius saugodamiesi, kad jų dulkės nepakiltų į orą.

Ką daryti pavartojus per didelę NINLARO dozę?

Atsitiktinis perdozavimas gali sukelti sunkų šalutinį poveikį. Jeigu pavartojote daugiau NINLARO nei reikia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba iš karto vykite į ligoninę. Kartu pasiimkite vaistų pakuotę.

Gydymo NINLARO trukmė

Turite tęsti gydymą, kol gydytojas pasakys jį nutraukti.

Pamiršus pavartoti NINLARO
Jeigu dozę suvartoti uždelsėte arba praleidote, tokią dozę galite vartoti, jeigu iki tolesnės dozės pagal grafiką dar liko daugiau nei 3 paros arba 72 valandos. Nevartokite praleistosios dozės, jeigu iki tolesnės dozės pagal grafiką liko mažiau nei 3 paros arba 72 valandos.

Jeigu suvartoję dozę vemiate, papildomos dozės nevartokite. Suvartokite tolesnę dozę pagal grafiką įprastai, kai ateis laikas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nutraukite iksazomibo vartojimą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų simptomų:
- rausvos neiškilios, į taikinius panašios arba apskritos dėmelės liemens srityje, kurių viduryje dažnai susidaro pūslelės, odos lupimasis, burnos, gerklės, nosies, lyties organų ir akių opos. Prieš atsirandant tokiam sunkiam odos išbėrimui, pacientui gali pasireikšti karščiavimas ir gripą primenantys simptomai (Stivenso-Džonsono [*Stevens-Johnson*] sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, kuri gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų).

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų labai dažnai pasitaikančių sunkių šalutinių reiškinių, galinčių pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų:
- sumažėjęs trombocitų skaičius (trombocitopenija), dėl kurio gali padidėti kraujavimo iš nosies rizika ir Jums gali lengviau atsirasti kraujosruvų;
- pykinimas, vėmimas ir viduriavimas;
- plaštakų arba pėdų nutirpimas, dilgčiojimas arba deginimas (periferinė neuropatija);
- kojų arba pėdų tinimas (periferinė edema);
- odos bėrimas, kurį gali niežėti, pasireiškiantis keliose vietose arba ant viso kūno;
- kosulys, krūtinės maudimas ar skausmas arba nosies užgulimas (bronchitas).

Be to, nedelsdami pasakykite gydytojui pastebėję bet kurį toliau nurodytų retų šalutinių reiškinių, galinčių pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų:
- sunkus odos bėrimas raudonais arba violetiniais gumbais (Svyto (Sweet) sindromas);
- raumenų nusilpimas, kojų pirštų ir pėdų jautrumo praradimas arba kojų judrumo praradimas (skersinis mielitas);
- regos pakitimai, psichinės būklės pakitimai arba priepuoliai (laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromas);
- staigi vėžinių ląstelių žūtis, galinti sukelti svaigulį, šlapinimosi sumažėjimą, sumišimą, vėmimą, pykinimą, tinimą, dusulį arba širdies ritmo sutrikimus (navikų irimo sindromas);
- reta kraujo būklė, kurią sukelia kraujo krešuliai, galinti sukelti nuovargį, karščiavimą, kraujosruvas, kraujavimą, pvz., kraujavimą iš nosies, šlapinimosi sumažėjimą, patinimą, sumišimą, regos netekimą ir priepuolius (trombinė mikroangiopatija, trombinė trombocitopeninė purpura);
- veido, lūpų, liežuvio ar gerklės patinimas, pasunkėjęs kvėpavimas ar rijimas, švokštimas, krūtinės spaudimas ar svaigulys, odos niežėjimas ir dilgėlinė (angioneurozinė edema arba anafilaksinė reakcija).

Kitas galimas šalutinis poveikis
Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių reiškinių tampa sunkus.

Labai dažnas: gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- vidurių užkietėjimas;
- nugaros skausmas;
- į peršalimą panašūs simptomai (viršutinių kvėpavimo takų infekcija);
- nuovargio arba silpnumo pojūtis (astenija);
- karščiavimas (pireksija);
- sąnarių skausmas (artralgija);
- baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičiaus sumažėjimas (neutropenija), dėl kurio gali padidėti infekcijų rizika;
- nenoras valgyti (sumažėjęs apetitas);
- nereguliarus širdies susitraukimų dažnis (aritmija);
- regos sutrikimai, įskaitant neryškų matymą, akių sausumą ir akių paraudimą (akių junginės uždegimą – konjunktyvitą).

Dažnas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
- vėjaraupių viruso atsinaujinimas (juostinė pūslelinė), dėl kurio gali skausmingai išberti odą (lot. herpes zoster);
- sumažėjęs kraujospūdis (hipotenzija);
- dusulys arba nuolatinis kosulys ar švokštimas (širdies nepakankamumas);
- akių baltymų ir odos pageltimas (gelta, galinti rodyti kepenų funkcijos sutrikimą);
- sumažėjęs kalio kiekis kraujyje (hipokalemija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti NINLARO

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, dėklo ir ant kartoninės dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti.

Laikykite gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Kapsulę išimkite tik tada, kai reikia suvartoti savo dozę.

Pastebėjus vaisto pakuotės pažeidimų arba sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

NINLARO sudėtis

NINLARO 2,3 mg kietoji kapsulė
- Veiklioji medžiaga yra iksazomibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 2,3 mg iksazomibo (3,3 mg iksazomibo citrato pavidalu).

- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Kapsulėje: mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas ir talkas.
  - Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171) ir raudonasis geležies oksidas (E172).
  - Užrašo dažų sudėtis: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

NINLARO 3 mg kietoji kapsulė
- Veiklioji medžiaga yra iksazomibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 3 mg iksazomibo (4,3 mg iksazomibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Kapsulėje: mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas ir talkas.
  - Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171) ir juodasis geležies oksidas (E172).
  - Užrašo dažų sudėtis: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

NINLARO 4 mg kietoji kapsulė:
- Veiklioji medžiaga yra iksazomibas. Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 4 mg iksazomibo (5,7 mg iksazomibo citrato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
  - Kapsulėje: mikrokristalinė celiuliozė, magnio stearatas ir talkas.
  - Kapsulės apvalkalo sudėtis: želatina, titano dioksidas (E171), geltonasis geležies oksidas (E172) ir raudonasis geležies oksidas (E172).
  - Užrašo dažų sudėtis: šelakas, propilenglikolis, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

NINLARO išvaizda ir kiekis pakuotėje
NINLARO 2,3 mg kietoji kapsulė:
šviesiai rožinė 4-ojo dydžio kapsulė, ant kurios dangtelio juodais dažais užrašyta „Takeda“, o ant korpuso – „2.3 mg“.

NINLARO 3 mg kietoji kapsulė:
šviesiai pilka 4-ojo dydžio kapsulė, ant kurios dangtelio juodais dažais užrašyta „Takeda“, o ant korpuso – „3 mg“.

NINLARO 4 mg kietoji kapsulė:
šviesiai oranžinė 3-ojo dydžio kapsulė, ant kurios dangtelio juodais dažais užrašyta „Takeda“, o ant korpuso – „4 mg“.

Kiekvienoje pakuotėje yra 3 kietosios kapsulės (trys lizdinės plokštelės lizdinėje juostelėje, sandariai uždarytos dėkle. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra po vieną kapsulę).

Registruotojas
Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

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

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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.