

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas
NINLARO 3 mg cietās kapsulas
NINLARO 4 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 2,3 mg iksazomiba (*ixazomib*) (3,3 mg iksazomiba citrāta veidā).

NINLARO 3 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 3 mg iksazomiba (*ixazomib*) (4,3 mg iksazomiba citrāta veidā).

NINLARO 4 mg cietās kapsulas

Katra kapsula satur 4 mg iksazomiba (*ixazomib*) (5,7 mg iksazomiba citrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas

Gaiši rozā, 4. izmēra cieta želatīna kapsula ar marķējumu “Takeda” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “2.3 mg” uz korpusa.

NINLARO 3 mg cietās kapsulas

Gaiši pelēka, 4. izmēra cieta želatīna kapsula ar marķējumu “Takeda” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “3 mg” uz korpusa.

NINLARO 4 mg cietās kapsulas

Gaiši oranža, 3. izmēra cieta želatīna kapsula ar marķējumu “Takeda” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “4 mg” uz korpusa.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

NINLARO kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu ir indicēts pieaugušo pacientu ar multiplo mielomu, kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāsāk un jākontrolē tāda ārsta uzraudzībā, kas ir pieredzējis multiplās mielomas ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā iksazomība sākumdeva ir 4 mg, ko lieto iekšķīgi vienu reizi nedēļā 28 dienu cikla 1., 8. un 15. dienā.

Ieteicamā lenalidomīda sākumdeva ir 25 mg, ko lieto vienu reizi dienā 28 dienu cikla no 1. līdz 21. dienai.

Ieteicamā deksametazona sākumdeva ir 40 mg, ko lieto 28 dienu cikla 1., 8., 15. un 22. dienā.

Dozēšanas shēma: Iksazomība lietošana kopā ar lenalidomīdu un deksametazonu

28 dienu cikls (4 nedēļu cikls)								
	1. nedēļa		2. nedēļa		3. nedēļa		4. nedēļa	
	1. diena	2.–7. diena	8. diena	9.–14. diena	15. diena	16.–21. diena	22. diena	23.–28. diena
Iksazomībs	✓		✓		✓			
Lenalidomīds	✓	✓ vienu reizi dienā	✓	✓ vienu reizi dienā	✓	✓ vienu reizi dienā		
Deksametazons	✓		✓		✓		✓	

✓ = zāļu lietošana.

Papildu informāciju par lenalidomīdu un deksametazonu skatīt šo zāļu zāļu aprakstā.

Pirms jauna terapijas cikla uzsākšanas:

- absolūtajam neitrofilo liekocītu skaitam jābūt $\geq 1\,000/\text{mm}^3$;
- trombocītu skaitam jābūt $\geq 75\,000/\text{mm}^3$;
- nehematoloģiskas toksicitātes pakāpei pēc ārsta ieskatiem parasti ir jāatjaunojas līdz pacienta sākumstāvokļa rādītājam vai ≤ 1 . pakāpei.

Terapiju turpina līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Ārstēšanai ar iksazomību kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu ilgāk par 24 cikliem ir jāpamatojas uz individuālu ieguvuma un riska novērtējumu, jo dati par panesamību un toksicitāti periodā, kas pārsniedz 24 ciklus, ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nokavētas vai izlaistas devas

Ja iksazomība deva ir nokavēta vai izlaista, deva jālieto tikai tad, ja nākamā plānotā deva ir pēc ≥ 72 stundām. Izlaisto devu nedrīkst lietot 72 stundu laikā pirms nākamās plānotās devas. Nedrīkst lietot dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu.

Ja pēc devas lietošanas pacients vemj, pacientam nevajag atkārtot devu, bet jāatsāk devas lietošana nākamajā plānotajā devas lietošanas reizē.

Devas pielāgošana

Iksazomība devas samazināšanas pakāpes norādītas 1. tabulā, un devas pielāgošanas vadlīnijas ir sniegtas 2. tabulā.

1. tabula. Iksazomība devas samazināšanas pakāpes

Ieteicamā sākumdeva*	Pirmā samazināšana līdz	Otrā samazināšana līdz	Pārtraukt
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Ieteicamā samazinātā 3 mg deva vidēji smagu vai smagu aknu darbības traucējumu, smagu nieru darbības traucējumu gadījumā vai nieru slimības terminālajā stadijā (ESRD), kad nepieciešama dialīze.

Ja pārklājas trombocitopēnijas, neitropēnijas un izsitumu toksicitāte, iksazomība un lenalidomīda terapijā ieteicams izmantot mainīgo devas pielāgošanas pieeju. Šīs toksicitātes gadījumos pirmais devas pielāgošanas solis ir lenalidomīda lietošanas pārtraukšana vai samazināšana. Devas samazināšanas pakāpes attiecībā uz minēto toksicitāti skatīt lenalidomīda zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

2. tabula. Devas pielāgošanas vadlīnijas iksazomībam kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu

Hematoloģiskā toksicitāte	Ieteicamās darbības
Trombocitopēnija (trombocītu skaits)	
Trombocītu skaits < 30 000/mm ³	• Pārtraukt iksazomība un lenalidomīda lietošanu, līdz trombocītu skaits ir $\geq 30\,000/\text{mm}^3$ • Pēc trombocītu skaita atjaunošanās atsākt lenalidomīda lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu atbilstoši zāļu aprakstam, bet iksazomība lietošanu — atbilstoši pēdējai devai • Ja trombocītu skaits atkal samazinās līdz < 30 000/mm³, pārtrauciet iksazomība un lenalidomīda lietošanu, līdz trombocītu skaits ir $\geq 30\,000/\text{mm}^3$ • Pēc trombocītu skaita atjaunošanās atsākt iksazomība lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu atbilstoši zāļu aprakstam, bet lenalidomīda lietošanu — atbilstoši pēdējai devai*
Neitropēnija (absolūtais neitrofilo leukocītu skaits)	
Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits < 500/mm ³	• Pārtraukt iksazomība un lenalidomīda lietošanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $\geq 500/\text{mm}^3$. Apsvērt G-CSF pievienošanu atbilstoši klīniskajām vadlīnijām • Pēc trombocītu skaita atjaunošanās atsākt lenalidomīda lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu atbilstoši zāļu aprakstam, bet iksazomība lietošanu — atbilstoši pēdējai devai • Ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits atkal kļūst < 500/mm³, pārtraukt iksazomība un lenalidomīda lietošanu, līdz absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir $\geq 500/\text{mm}^3$ • Pēc skaita atjaunošanās atsākt iksazomība lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu atbilstoši zāļu aprakstam, bet lenalidomīda lietošanu — atbilstoši pēdējai devai*
Nehematoloģiska toksicitāte	Ieteicamās darbības
Izsitumi	
2. vai 3. pakāpe [†]	• Pārtraukt lenalidomīda lietošanu, līdz izsitumi samazinās līdz ≤ 1. pakāpei • Pēc izsitumu samazināšanās atsākt lenalidomīda lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu atbilstoši zāļu aprakstam. • Ja atkal rodas 2. vai 3. pakāpes izsitumi, pārtraukt iksazomība un lenalidomīda lietošanu, līdz izsitumi samazinās līdz ≤ 1. pakāpei • Pēc izsitumu samazināšanās atsākt iksazomība lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu atbilstoši zāļu aprakstam, bet lenalidomīda lietošanu — atbilstoši pēdējai devai*
4. pakāpe	Pārtrauciet ārstēšanas shēmu
Perifera neiropātija	

Hematoloģiskā toksicitāte	Ieteicamās darbības
1. pakāpes perifēra neiropātija ar sāpēm vai 2. pakāpes perifēra neiropātija	- Pārtraukt iksazomiba lietošanu, līdz perifērā neiropātija samazinās līdz ≤ 1. pakāpei bez sāpēm vai pacienta sākumstāvoklim - Pēc perifērās neiropātijas pakāpes samazināšanās, atsākt iksazomiba lietošanu atbilstoši pēdējai devai
2. pakāpes perifēra neiropātija ar sāpēm vai 3. pakāpes perifēra neiropātija	- Pārtraukt iksazomiba lietošanu. Pirms iksazomiba terapijas atsākšanas toksicitāte pēc ārsta ieskatiem parasti jāsamazina līdz pacientam sākumstāvokļa rādītājam vai ≤ 1. pakāpei - Pēc perifērās neiropātijas pakāpes samazināšanās, atsākt iksazomiba lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu
4. pakāpes perifēra neiropātija	Pārtrauciet ārstēšanas shēmu
Cita nehematoloģiska toksicitāte	
Cita 3. vai 4. pakāpes nehematoloģiska toksicitāte	- Pārtraukt iksazomiba lietošanu. Pirms iksazomiba terapijas atsākšanas toksicitāte pēc ārsta ieskatiem parasti jāsamazina līdz pacientam sākumstāvokļa rādītājam vai vismaz 1. pakāpei. - Ja toksicitāte saistīta ar iksazomiba, pēc toksicitātes līmeņa samazināšanās atsākt iksazomiba lietošanu, izmantojot nākamo zemāko devu

*Citos rašanās gadījumos mainiet lenalidomīda un iksazomiba devas pielāgošanu.

†Pakāpes noteiktas, pamatojoties uz Nacionālā Vēža institūta vispārējiem terminoloģijas kritērijiem (CTCAE), versija 4.03

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Pacienti, kurus ārstē ar iksazomibu, jāapsver pretvīrusu profilakse, lai samazinātu *herpes zoster* atkārtotas aktivizēšanas risku. Iksazomiba pētījumos iekļautajiem pacientiem, kuri saņēma pretvīrusu profilaksi, bija zemāka *herpes zoster* sastopamība nekā pacientiem, kuri nesaņēma profilaksi.

Tromboprofilakse ir ieteicama pacientiem, kurus ārstē ar iksazomibu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, un tai jāpamatojas uz pacienta esošā riska un klīniskā stāvokļa novērtējumu.

Informāciju par citām vienlaicīgi lietojamām zālēm skatīt aktuālajā lenalidomīda un deksametazona zāļu aprakstā.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Iksazomiba devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem, kas vecāki par 65 gadiem.

Attiecībā uz > 75 gadus veciem pacientiem par terapijas pārtraukšanu ziņots 13 pacientiem (28%) iksazomiba terapijas shēmā un 10 pacientiem (16%) placebo shēmā. Sirds aritmiju > 75 gadus veciem pacientiem novēroja 10 gadījumos (21%) iksazomiba terapijas shēmā un 9 pacientiem (15%) placebo shēmā.

Aknu darbības traucējumi

Iksazomiba devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns $\leq$ normas augšējā robeža (NAR) un aspartātaminotransferāzes līmenis (ASAT) $> NAR$ vai kopējais bilirubīns $> 1\text{--}1,5 \times NAR$ un ASAT). Samazinātā 3 mg deva ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem (kopējais bilirubīns $> 1,5\text{--}3 \times NAR$) vai smagiem (kopējais bilirubīns $> 3 \times NAR$) aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Iksazomiba devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min). Samazinātā 3 mg deva ieteicama pacientiem

ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai nieru slimību terminālajā stadijā (ESRD), kad nepieciešama dialīze. Iksazomibs nav dializējams, un tāpēc to var lietot neatkarīgi no dialīzes laika (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteikumus par lenalidomīda devām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem skatīt lenalidomīda zāļu aprakstā.

Pediatriskā populācija

Iksazomība drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iksazomibs paredzēts perorālai lietošanai.

Iksazomibs jālieto aptuveni vienā laikā katra ārstēšanas cikla 1., 8. un 15. dienā vismaz 1 stundu pirms un vismaz 2 stundas pēc ēšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Kapsulu norij veselu, uzdzerot ūdeni. To nedrīkst sasmalcināt, košļāt vai atvērt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Tā kā iksazomību lieto kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, papildu informāciju par kontrindikācijām skatīt šo zāļu zāļu aprakstos.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā iksazomību lieto kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, papildu informāciju par īpašiem brīdinājumiem un piesardzību lietošanā skatīt šo zāļu zāļu aprakstos.

Thrombocitopēnija

Lietojojot iksazomību, ziņots par trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu), mazāko trombocītu skaitu parasti novēroja katrā 28 dienu ciklā no 14. līdz 21. dienai, un atjaunošanās līdz sākumstāvoklim notika līdz nākamā cikla sākumam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Iksazomība terapijas laikā trombocītu skaits jākontrolē vismaz vienu reizi mēnesī. Biežāka kontrole jāapsver pirmajos trijos ciklos atbilstoši lenalidomīda zāļu aprakstam. Trombocitopēniju var novērst ar devas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu) un trombocītu transfūzijām atbilstoši standarta medicīniskām vadlīnijām.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Lietojojot iksazomību, ziņots par caureju, aizcietējumu, sliktu dūšu un vemšanu, kuru ārstēšanai reizēm nepieciešams izmantot pretvemšanas un pretcaurejas zāles un atbalstošu aprūpi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Deva jāpielāgo smagu (3.–4. pakāpes) simptomu gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagas kuņģa-zarnu trakta toksicitātes gadījumā ieteicama kālija līmeņa kontrole serumā.

Perifērā neiropātija

Lietojojot iksazomību, ziņots par perifēro neiropātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacients ir jāvēro, vai nerodas perifērās neiropātijas simptomi. Pacienti, kuriem novēro jaunus perifērās neiropātijas simptomus vai tie pasliktinās, var būt nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perifērā tūska

Lietojot iksazomību, ziņots par perifēro tūsku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacients ir jāizmeklē, kādi ir tūskas cēloņi, un jānodrošina atbalstoša aprūpe, ja nepieciešams. Deksametazona deva ir jāpielāgo atbilstoši tā zāļu aprakstā iekļautajai informācijai vai iksazomība 3. un 4. pakāpes simptomu gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Lietojot iksazomību, ziņots par izsitumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Izsitumus var ārstēt, izmantojot atbalstošo aprūpi vai pielāgojot devu 2. pakāpes vai augstākas pakāpes gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Saistībā ar iksazomība lietošanu retāk arī ziņots par nopietnām ādas nevēlamām blakusparādībām (*SCARs-severe cutaneous adverse reactions*), tostarp, toksisku epidermas nekrolīzi (*TEN - toxic epidermal necrolysis*) un Stīvensa-Džonsona sindromu (*SJS - Stevens Johnson syndrome*) (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas.

Zāļu parakstīšanas laikā pacienti jāinformē par pazīmēm un simptomiem un rūpīgi jānovēro, vai nerodas ādas reakcijas. Ja parādās pazīmes un simptomi, kas liecina par šīm reakcijām, nekavējoties jāpārtrauc iksazomība lietošana un jāapsver alternatīva ārstēšana (pēc nepieciešamības).

Ja pacientam, lietojot iksazomību, ir attīstījusies nopietna reakcija, piemēram, SJS vai TEN, ārstēšanu ar iksazomību šim pacientam nekad nedrīkst atsākt.

Trombotiskā mikroangiopātija

Pacientiem, kuri saņēmuši iksazomību, ziņots par trombotiskās mikroangiopātijas (TMA), to skaitā trombotiskās trombocitopēniskās purpuras/hemolītiskā urēmiskā sindroma (TTP/HUS) gadījumiem. Daži no šiem gadījumiem ir bijuši letāli. TMA pazīmes un simptomi ir jāuzrauga. Ja ir aizdomas par diagnozi, pārtrauciet iksazomība lietošanu un izvērtējiet pacientus saistībā ar iespējamu TMA. Ja TMA diagnoze tiek izslēgta, ārstēšanu ar iksazomību var atsākt. Nav zināms par atkārtotas iksazomība terapijas sākšanas drošumu pacientiem, kuriem iepriekš bijusi TMA.

Hepatotoksicitāte

Lietojot iksazomību, retāk ziņots par zāļu izraisītiem aknu bojājumiem, aknu šūnu bojājumiem, aknu steatozi, holestātisku hepatītu un hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Regulāri jākontrolē aknu enzīmi, un deva jāpielāgo 3. vai 4. pakāpes simptomu gadījumā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Grūtniecība

Iksazomība terapijas laikā sievietēm jāizvairās no grūtniecības. Ja iksazomību lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iksazomība lietošanas laikā iestājas grūtniecība, paciente jābrīdina par iespējamo kaitējumu auglim.

Sievietēm reproduktīvajā vecumā jāizmanto īpaši efektīvi kontracepcijas līdzekļi iksazomība terapijas laikā un 90 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Sievietēm, kas lieto hormonālo kontracepciju, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Mugurējas atgriezeniskās encefalopātijas sindroms

Mugurējas atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (PRES) radās pacientiem, kas saņēma iksazomību. PRES ir rets, atgriezenisks neiroloģisks traucējums, kas var izpausties ar krampjiem, hipertensiju, galvassāpēm, izmaiņu apziņu un redzes traucējumiem. Diagnozes apstiprināšanai izmanto smadzeņu attēldiagnostiku — vislabāk magnētiskās rezonanses izmeklējumu. Pacientiem, kuriem attīstās PRES, jāpārtrauc iksazomība lietošana.

Spēcīgi CYP3A induktori

Spēcīgi induktori var samazināt iksazomiba efektivitāti, tāpēc jāizvairās no vienlaicīgas tādu spēcīgu CYP3A induktoru kā karbamazepīns, fenitoīns, rifampicīns un divšķautņu asinszāle (*Hypericum perforatum*) lietošanas (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu). Ja nevar izvairīties no vienlaicīgas spēcīga CYP3A induktora lietošanas, rūpīgi uzraugiet pacientus, lai kontrolētu slimību.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

CYP inhibitori

Iksazomiba vienlaicīga lietošana ar klaritromicīnu, spēcīgu CYP3A inhibitoru, neizraisīja klīniski nozīmīgas iksazomiba sistēmiskās iedarbības izmaiņas. Iksazomiba C_{maks} . Samazinājās par 4% un AUC palielinājās par 11%. Tāpēc, lietojot iksazomību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP3A inhibitoriem, ir nepieciešama devas pielāgošana.

Ņemot vērā populācijas farmakokinētiskās analīzes (FK) rezultātus, iksazomiba lietošana vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, neizraisīja klīniski nozīmīgas iksazomiba sistēmiskās iedarbības izmaiņas. Tāpēc, lietojot iksazomību vienlaicīgi ar spēcīgiem CYP1A2 inhibitoriem, nav nepieciešama devas pielāgošana.

CYP induktori

Iksazomiba lietošana vienlaicīgi ar rifampicīnu samazināja iksazomiba C_{maks} par 54% un AUC par 74%. Tāpēc spēcīgu CYP3A induktoru lietošana vienlaicīgi ar iksazomību nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iksazomiba iedarbība uz citām zālēm

Iksazomibs nav atgriezenisks vai laikatkarīgs CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 vai 3A4/5 inhibitors. Iksazomibs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 un CYP3A4/5 aktivitāti vai atbilstošo imūnreaktīvo proteīna līmeni. Nav paredzams, ka iksazomibs izraisīs zāļu savstarpējo mijiedarbību CYP inhibīcijas vai indukcijas ceļā.

Ar transportvielām saistīta mijiedarbība

Iksazomibs ir zemas afinitātes P-gp substrāts. Iksazomibs nav BCRP, MRP2 vai aknu OATP substrāts. Iksazomibs nav P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2-K inhibitors. Nav paredzams, ka iksazomibs izraisīs transportvielu mediētu zāļu savstarpējo mijiedarbību.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Ja iksazomību lieto kopā ar deksametazonu, kas ir vājš vai vidēji spēcīgs CYP3A4 induktors, kā arī ar citiem enzīmiem un transportvielām, jāņem vērā perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitātes samazināšanās risks. Sievietēm, kas lieto hormonālo kontracepciju, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Tā kā iksazomību lieto kopā ar lenalidomīdu un deksametazonu, papildu informāciju par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti skatīt šo zāļu aprakstos.

Sievietes reproduktīvajā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pacientiem vīriešiem, kā arī pacientēm sievietēm reproduktīvajā vecumā jāizmanto efektīvi kontracepcijas līdzekļi ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc tās. Iksazomībs nav ieteicams sievietēm reproduktīva vecumā, kuras neizmanto kontracepcijas līdzekļus.

Ja iksazomību lieto kopā ar deksametazonu, kas ir vidēji vājš CYP3A4 induktors, kā arī citiem enzīmiem un transportvielām, jāņem vērā perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitātes samazināšanās risks. Tāpēc sievietēm, kas lieto perorālos hormonālos kontracepcijas līdzekļus, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode.

Grūtniecība

Iksazomību nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecēm. Tāpēc iksazomība terapijas laikā sievietēm jāizvairās no grūtniecības.

Dati par iksazomība lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Iksazomību lieto kombinācijā ar lenalidomīdu. Lenalidomīds ir strukturāli līdzīgs talidomīdam. Talidomīds ir zināma cilvēkam teratogēna aktīvā viela, kas izraisa smagus dzīvībai bīstamus iedzimtus defektus. Ja lenalidomīdu lieto grūtniecības laikā, paredzama lenalidomīda teratogēna iedarbība cilvēkiem. Visām pacientēm ir jāievēro grūtniecības nepieļaušanas programmas nosacījumi, kamēr nav pārliecinošu pierādījumu par to, ka pacientei nav reproduktīvā potenciāla. Lūdzu, skatīt aktuālo lenalidomīda zāļu aprakstu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai iksazomībs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Dati par dzīvniekiem nav pieejami. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem un tāpēc bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Iksazomību lieto kombinācijā ar lenalidomīdu, un barošana ar krūti ir jāpārtrauc, jo izmanto lenalidomīdu.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi nav veikti, lietojot iksazomību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Iksazomībs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos novērots nogurums un reibonis. Pacientam nav ieteicams vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, ja viņiem novēro jebkuru no šiem simptomiem.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Tā kā iksazomību lieto kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, papildu informāciju par nevēlamām blakusparādībām skatīt šo zāļu zāļu aprakstos.

Drošuma profila kopsavilkums

NINLARO drošuma profils ir balstīts uz pieejamo klīnisko pētījumu datiem un jaunāko pēcreģistrācijas pieredzi. Turpmāk aprakstīto un 3. tabulā uzskaitīto nevēlamo blakusparādību biežums ir noteikts, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos iegūtajiem datiem.

Ja nav norādīts citādi, turpmāk minētie dati ir drošuma datu apkopojums, kas iegūti no pivotālā, 3. fāzes, globālā C16010 pētījuma (n = 720) un dubultmaskētā, placebo kontrolēta C16010 pētījuma

turpinājuma Ķīnā (n = 115). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ($\geq 20\%$) starp 418 pacientiem, kurus ārstēja iksazomība shēmas un 417 pacientiem, kurus ārstēja placebo shēmas ietvaros, bija caureja (47%, salīdzinot ar 38%), trombocitopēnija (41%, salīdzinot ar 24%), neitropēnija (37%, salīdzinot ar 36%), aizcietējums (31%, salīdzinot ar 24%), augšējo elpceļu infekcija (28%, salīdzinot ar 24%), perifērā neiropātija (28%, salīdzinot ar 22%), slikta dūša (28%, salīdzinot ar 20%), muguras sāpes (25%, salīdzinot ar 21%), izsitumi (25%, salīdzinot ar 15%), perifērā tūska (24%, salīdzinot ar 19%), vemšana (23%, salīdzinot ar 12%) un bronhīts (20%, salīdzinot ar 15%). Smagas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots $\geq 2\%$ pacientu, ietvēra caureju (3%), trombocitopēniju (2%) un bronhītu (2%).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamu blakusparādību biežuma iedalījums aprakstīts, izmantojot šādu klasifikāciju: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā orgānu sistēmu grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas pēc biežuma, vispirms norādot biežāko blakusparādību. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri ārstēti ar iksazomību kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (visas pakāpes, 3. pakāpe un 4. pakāpe)

Orgānu sistēmu klasifikācija/nevēlamā blakusparādība	Nevēlamās blakusparādības (visas pakāpes)	3. pakāpes nevēlamās blakusparādības	4. pakāpes nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas			
Augšējo elpceļu infekcija	Ļoti bieži	Bieži	
Bronhīts	Ļoti bieži	Bieži	
Herpes zoster	Bieži	Bieži	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Trombocitopēnija*	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Neitropēnija*	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Bieži
Trombotiskā mikroangiopātija	Reti		Reti
Trombotiskā trombocitopēniskā purpura [†]	Reti	Reti	Reti
Imūnās sistēmas traucējumi			
Anafilaktiska reakcija [†]	Reti	Ļoti reti	Ļoti reti
Angioedēma [†]	Reti	Reti	
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Audzēja sabrukšanas sindroms [†]	Reti	Reti	Reti
Nervu sistēmas traucējumi			
Perifēra neiropātija*	Ļoti bieži	Bieži	
Mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms* [†]	Reti	Reti	Reti
Transversais mielīts [†]	Reti	Reti	

Orgānu sistēmu klasifikācija/nevēlamā blakusparādība	Nevēlamās blakusparādības (visas pakāpes)	3. pakāpes nevēlamās blakusparādības	4. pakāpes nevēlamās blakusparādības
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	Bieži	
Aizcietējums	Ļoti bieži	Retāk	
Slikta dūša	Ļoti bieži	Bieži	
Vemšana	Ļoti bieži	Retāk	
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi*	Ļoti bieži	Bieži	
Stīvensa–Džonsona sindroms†	Reti	Reti	
Akūta febrila neitrofila dermatoze	Reti	Reti	
Toksiska epidermas nekrolīze†	Reti		Reti
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Muguras sāpes	Ļoti bieži	Retāk	
Artralģija	Ļoti bieži	Bieži	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā			
Perifēra tūska	Ļoti bieži	Bieži	
Drudzis	Ļoti bieži	Retāk	

*Pārstāv ieteikto terminu apkopojumu.

†Ziņots ārpus 3. fāzes klīnisko pētījumu ietvariem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Terapijas pārtraukšana

Katras nevēlamās blakusparādības gadījumā vienas vai vairāku zāļu (no trim izmantotajām) lietošana tika pārtraukta ≤ 3% pacientu iksazomība shēmā.

Trombocitopēnija

Diviem procentiem pacientu iksazomība shēmā un placebo shēmā trombocītu skaits ārstēšanas laikā bija $\leq 10\,000/\text{mm}^3$. Abās shēmās mazāk nekā 1% pacientu trombocītu skaits ārstēšanas laikā bija $\leq 5\,000/\text{mm}^3$. Trombocitopēnijas dēļ pārtrauca vienu vai vairāku zāļu (no trim lietotajām) lietošanu 2% pacientu iksazomība shēmā un 3% pacientu placebo shēmā. Trombocitopēnija neizraisīja asiņošanas pieaugumu vai nepieciešamību veikt trombocītu pārliešanu.

Kuņģa-zarnu trakta toksicitāte

Caurejas dēļ pārtrauca vienu vai vairāku (no trim izmantotajām) zāļu lietošanu 2% pacientu iksazomība shēmā un 1% pacientu placebo shēmā.

Izsitumi

Izsitumi radās 25% pacientu iksazomība shēmā salīdzinājumā ar 15% pacientu placebo shēmā. Visbiežāk sastopamie izsitumu veidi abās shēmās bija makulopapulāzi izsitumi un makulāri izsitumi. Par 3. pakāpes izsitumiem ziņoja 3% pacientu iksazomība shēmā salīdzinājumā ar 2% pacientu placebo shēmā. Izsitumu dēļ pārtrauca vienu vai vairāku (no trim izmantotajām) zāļu lietošanu 1% pacientu abās shēmās.

Perifērā neiropātija

Perifērā neiropātija radās 28% pacientu iksazomība shēmā salīdzinājumā ar 22% placebo shēmā. Par 3. pakāpes perifērās neiropātijas nevēlamām blakusparādībām ziņoja 2% pacientu iksazomība shēmā

salīdzinājumā ar 1% placebo shēmā. Visbiežāk ziņotā blakusparādība bija perifērā sensorā neiropātija (attiecīgi 21% un 15% iksazomiba un placebo shēmā). Nevienā no shēmām neziņoja par biežu (< 1%) perifēro motoro neiropātiju. Perifērās motorās neiropātijas dēļ pārtrauca vienu vai vairāku (no trim izmantotajām) zāļu lietošanu 3% pacientu iksazomiba shēmā salīdzinājumā ar < 1% pacientu placebo shēmā.

Acu bojājumi

Par acu bojājumiem tika ziņots, izmantojot daudz dažādu vēlamu terminu, taču kopumā tie bija sastopami 34% pacientu iksazomiba shēmā un 28% pacientu placebo shēmā. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija neskaidra redze (6% iksazomiba shēmā un 5% placebo shēmā), sausas acis (6% iksazomiba shēmā un 1% placebo shēmā), konjunktivīts (8% iksazomiba shēmā un 2% placebo shēmā) un katarakta (13% iksazomiba shēmā un 17% placebo shēmā). Par 3. pakāpes nevēlamajām blakusparādībām ziņoja 6% pacientu iksazomiba shēmā salīdzinājumā ar 8% placebo shēmā.

Citas nevēlamās blakusparādības

Datu apkopojumā, kas iegūti no pivotālā, 3. fāzes, globālā C16010 pētījuma (n = 720) un dubultmaskētā, placebo kontrolēta C16010 pētījuma turpinājuma Ķīnā (n = 115) novēroja šādas nevēlamās blakusparādības ar līdzīgu sastopamību iksazomiba un placebo shēmās: nogurums (28%, salīdzinot ar 26%), samazināta ēstgriba (13%, salīdzinot ar 11%), hipotensija (5%, salīdzinot ar 4%), sirds mazspēja[†] (5% katrā), aritmija[†] (17%, salīdzinot ar 16%) un aknu darbības traucējumi, tajā skaitā enzīmu izmaiņas[†] (11%, salīdzinot ar 9%).

Smagu (3.–4. pakāpes) hipokaliēmijas gadījumu biežums iksazomiba shēmā (7%) bija lielāks nekā placebo shēmā (2%).

Pacienti, kas lietoja iksazomibu, lenalidomīdu un deksametazona kombināciju, reti ziņots par sēnīšu un vīrusu pneimoniju ar letālu iznākumu.

[†]Standartizēti MedDRA jautājumi (*Standardised MedDRA Queries - SMQs*)

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pacienti, kuri lieto NINLARO, ir ziņots par pārdozēšanu. Pārdozēšanas simptomi parasti ir atbilstoši NINLARO zināmajiem riskiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). 12 mg pārdozēšana (lietojot vienā reizē) ir radījusi nopietnas blakusparādības, piemēram, izteikti slikta dūša, aspirācijas pneimoniju, vairāku orgānu mazspēju un nāvi.

Specifisks antidots iksazomiba pārdozēšanas gadījumā nav zināms. Pārdozēšanas gadījumā rūpīgi novērojiet, vai pacientam nerodas nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu), un nodrošiniet atbilstošu uzturošu terapiju. Iksazomibs nav dializējams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pārdozēšana galvenokārt bija pacientiem, kuri uzsāka ārstēšanu ar NINLARO. Ar pacientiem, kuri uzsāk ārstēšanu, ir jāpārrunā, cik svarīgi ir rūpīgi ievērot visus norādījumus par devām. Jāpievērš pacienta uzmanību tam, ka jālieto ieteicamā deva, kā norādīts, jo pārdozēšana var izraisīt nāvi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XG03.

Darbības mehānisms

Iksazomība citrāts — priekšzāles — ir viela, kas fizioloģiskajos apstākļos ātri hidrolizējas bioloģiski aktīvā formā — iksazomībā.

Iksazomibs ir perorāls, izteikti selektīvs un atgriezenisks proteasomu inhibitors. Iksazomibs selektīvi saistās un inhibē 20S proteasomas beta 5 apakšvienības himotripsīnam līdzīgo darbību.

Iksazomibs inducē vairāku audzēju šūnu veidu apoptozi *in vitro*. *In vitro* iksazomibam bija citotoksiska iedarbība uz mielomas šūnām pacientiem, kuriem bija slimības recidīvs pēc vairākām iepriekšējām terapijām, tajā skaitā ar bortezomibu, lenalidomīdu un deksametazonu. Iksazomība un lenalidomīda kombinācijai bija sinerģiska citotoksiska iedarbība uz daudzām mielomas šūnu līnijām. *In vivo* iksazomibam bija pretaudzēju aktivitāte dažādos audzēja ksenotransplantāta modeļos, tajā skaitā multiplās mielomas modeļos. *In vitro* iksazomibs iedarbojās uz šūnu veidiem, kas atrodamas kaulu smadzeņu mikrovidē, tajā skaitā asinsvadu endotēlija šūnām, osteoklastiem un osteoblastiem.

Sirds elektrofizioloģija

Pamatojoties uz 245 pacientu farmakokinētisko-farmakodinamisko datu analīzi, iksazomibs nepagarināja QTc intervālu klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā. Lietojot 4 mg devu, QTcF vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli bija 0,07 msek (90% TI; -0,22, 0,36), izmantojot uz modeli pamatotu analīzi. Ievērojamas sakarības starp iksazomība koncentrāciju un RR intervālu nebija, kas liecina par to, ka iksazomibam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz sirds darbību.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā efektivitāte un drošums, lietojot iksazomibu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu, tika vērtēta starptautiskā, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, daudzcentru 3. fāzes pārākuma pētījumā (C16010) pacientiem ar recidivējošu/refraktāru multiplo mielomu, kas bija saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju. Kopā 722 pacienti (terapijai paredzētā pacientu populācija [ITT]) tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu iksazomibu kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (n = 360; iksazomība shēma), vai placebo kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (n = 362; placebo shēma) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacientiem, kurus iesaistīja pētījumā, bija refraktāra multiplā mieloma, ieskaitot primāri refraktāru, bija slimības recidīvs pēc iepriekšējās terapijas vai bija slimības recidīvs un slimība bija refraktāra pret jebkuru iepriekšējo terapiju. Pacienti, kuriem nomainīja terapiju pirms slimības progresēšanas, bija piemēroti dalībai pētījumā tāpat kā tie, kuriem bija kontrolētas kardiovaskulāras slimības. 3. fāzes pētījumā neiekļāva pacientus, kuru slimība bija refraktāra pret lenalidomīdu vai proteasomu inhibitoriem, un pacientus, kas bija saņēmuši vairāk par trim iepriekšējām terapijām. Šī pētījuma nolūkiem refraktāra slimība bija definēta kā slimības progresēšana ārstēšanas laikā vai 60 dienu laikā pēc pēdējās lenalidomīda vai proteasomu inhibitora devas. Tā kā dati par šiem pacientiem ir ierobežoti, pirms iksazomība shēmas uzsākšanas ieteicams rūpīgi novērtēt ieguvumu un risku.

Tromboprofilakse bija ieteicama visiem pacientiem abās terapijas grupās atbilstoši lenalidomīda zāļu aprakstam. Tādas vienlaicīgi lietojamās zāles kā pretvemšanas, pretvīrusu un antihistamīna zāles tika dotas pēc ārsta ieskatiem profilakses un/vai simptomu novēršanas nolūkā.

Pacienti saņēma iksazomibu 4 mg vai placebo 28 dienu cikla 1., 8. un 15. diena kopā ar lenalidomīdu (25 mg) no 1. līdz 21. dienai un deksametazonu (40 mg) 1., 8., 15. un 22. dienā. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem saņēma lenalidomīda sākumdevu atbilstoši zāļu aprakstam. Terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Sākumstāvokļa demogrāfiskie dati un slimības raksturlielumi pētījuma shēmās bija līdzsvaroti un līdzīgi. Vecuma mediāna bija 66 gadi, diapazons 38–91 gadi; 58% pacientu bija vecāki par 65 gadiem. 57% pacientu bija vīrieši. 85% populācijas bija baltās rases pārstāvji, 9% aziāti un 2% melnās rases pārstāvji. 93% pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0–1 un 12% sākumstāvoklī bija ISS III pakāpes slimība (n = 90). 25% pacientu kreatinīna klīrenss bija < 60 ml/min. 23% pacientu bija vieglo ķēžu slimība un 12% pacientu slimība bija novērtējama tikai pēc brīvo vieglo ķēžu testa. 19% pacientu bija augsta riska citoģenētiskas anomālijas (del[17], t[4;14], t[14;16]) (n = 137), 10% bija del(17) (n = 69) un 34% bija 1q amplifikācija (1q) (n = 247). Pacienti saņēma no vienas līdz trijām iepriekšējām terapijām (mediāna 1), ieskaitot iepriekšēju ārstēšanu ar bortezomibu (69%), karfilzomibu (< 1 %), talidomīdu (45%), lenalidomīdu (12%), melfalānu (81%). 57% pacientu iepriekš bija bijusi cilmes šūnu transplantācija. 77% pacientiem novēroja slimības recidīvu pēc iepriekšējām terapijām, un 11% bija refraktāri pret iepriekšējām terapijām. Primāri refraktāra slimība, kas definēta kā stabilas slimības labākā atbildes reakcija vai slimības progresēšana visās iepriekšējās terapijās, bija dokumentēta 6% pacientu.

Primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS – *progression-free survival*) saskaņā ar 2011. gada Starptautiskās Mielomas darba grupas (IMWG) vienotajiem atbildes reakcijas kritērijiem, ko novērtējusi aizklāta neatkarīga vērtēšanas komiteja, pamatojoties uz centrālās laboratorijas rezultātiem. Atbildes reakcija tika vērtēta ik pēc 4 nedēļām līdz slimības progresēšanai. Primārajā analizē (novērošanas perioda mediāna bija 14,7 mēneši un ciklu skaita mediāna — 13) PFS statistiski nozīmīgi atšķīrās ārstēšanas grupās. PFS rezultāti ir apkopoti 4. tabulā un 1. attēlā. PFS uzlabošanas iksazomiba shēmā apstiprināja kopējās atbildes reakcijas rādītāja uzlabošanās.

4. tabula. Dzīvildze bez slimības progresēšanas un atbildes reakcijas rezultāti pacientiem ar multiplo mielomu, kuri tika ārstēti ar iksazomibu vai placebo kombinācijā ar lenalidomīdu un deksametazonu (terapijai paredzētā populācija, primārā analīze)

	Iksazomibs + lenalidomīds un deksametazons (n = 360)	Placebo + lenalidomīds un deksametazons (n = 362)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Gadījumi, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediāna (mēneši)	20,6	14,7
p vērtība*	0,012	
Riska attiecība [†] (95% TI)	0,74 (0,59, 0,94)	
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Atbildes reakcijas kategorija, n (%)		
Pilna atbildes reakcija	42 (11,7)	24 (6,6)
Ļoti laba daļēja atbildes reakcija	131 (36,4)	117 (32,3)
Daļēja atbildes reakcija	109 (30,3)	118 (32,6)
Laiks līdz atbildes reakcijai, mēneši		
Mediāna	1,1	1,9
Atbildes reakcijas ilgums[§], mēneši		
Mediāna	20,5	15,0

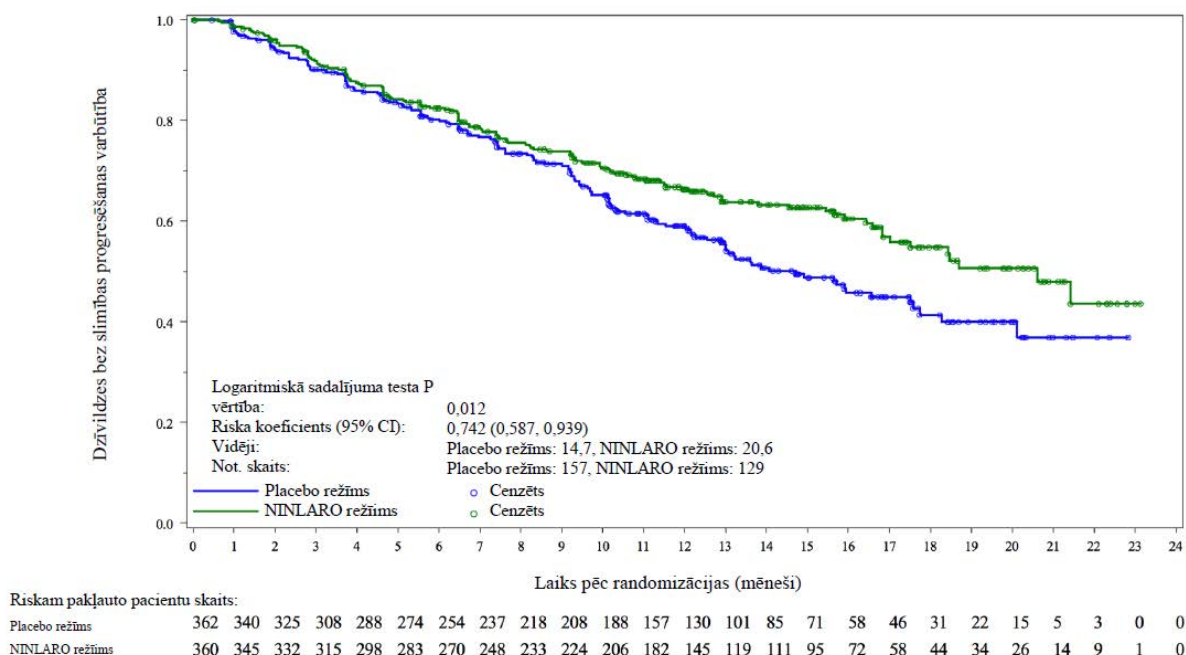
*P vērtība pamatojas uz stratificētu *log-rank* testu.

[†]Riska attiecība pamatojas uz Koksas (Cox) proporcionālā riska regresijas modeli. Riska attiecība, kas ir mazāka par 1, liecina par iksazomiba shēmas priekšrocību.

[‡]ORR = CR+VGPR+PR (kopējās atbildes reakcijas rādītājs = pilna atbildes reakcija+ļoti laba daļēja atbildes reakcija+daļēja atbildes reakcija).

[§]Pamatojas uz respondentiem atbildes reakcijas vērtējamā populācijā.

1. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera likne terapijai paredzētajā populācijā (primārā analīze)



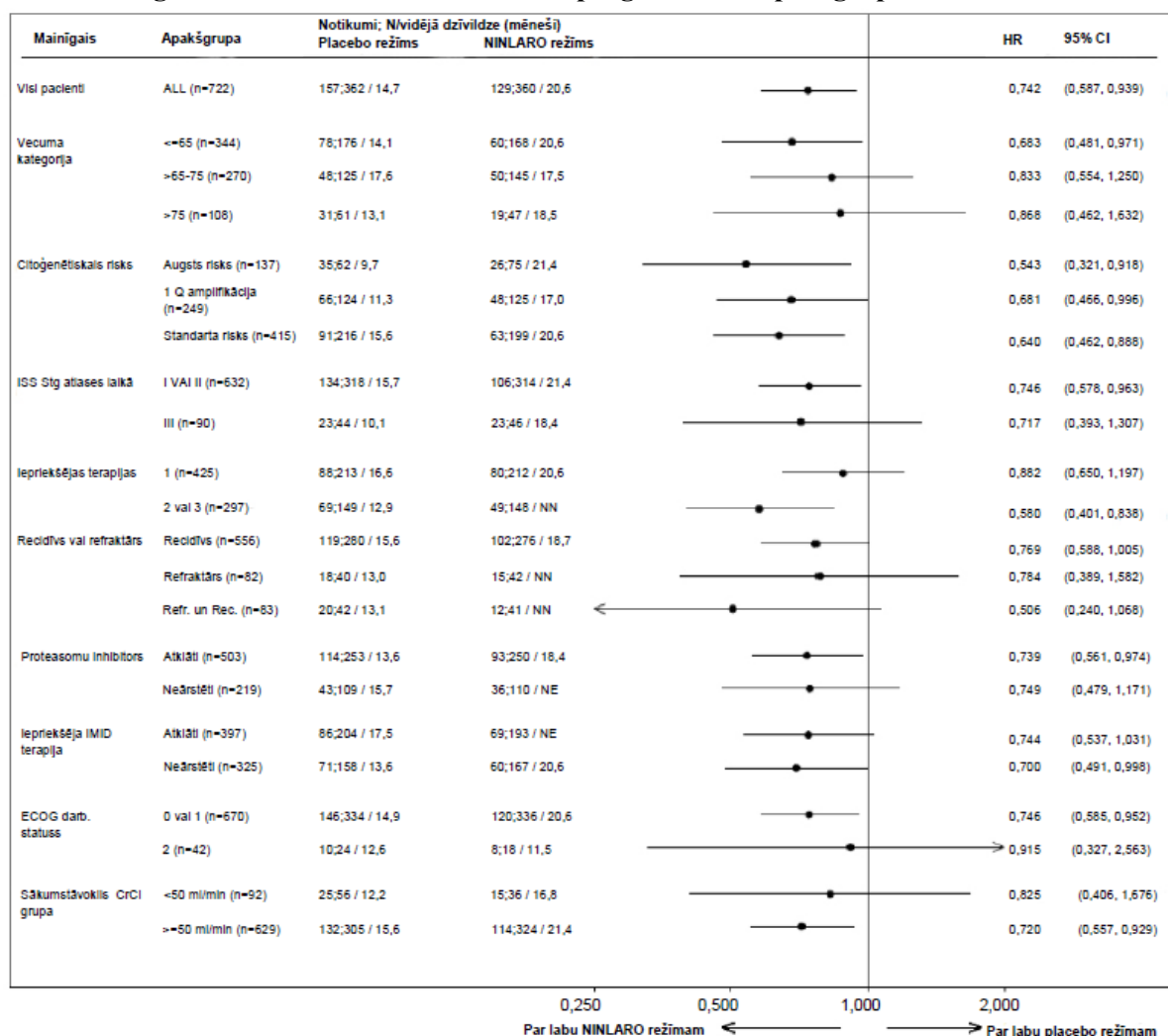
Otrā, netiešā, PFS analīze tika veikta pēc mediānā 23 mēnešu novērošanas perioda. Šajā analīzē aprēķinātā PFS mediāna bija 20 mēneši iksazomiba shēmā un 15,9 mēneši placebo shēmā (RA = 0,82 [95% TI (0,67; 1,0)]) terapijai paredzētajā populācijā. Pacientiem ar vienu iepriekšēju terapiju PFS mediāna bija 18,7 mēneši iksazomiba shēmā un 17,6 mēneši placebo shēmā (RA = 0,99). Pacientiem ar 2 vai 3 iepriekšējām terapijām PFS bija 22,0 mēneši iksazomiba shēmā un 13,0 mēneši placebo shēmā (RA = 0,62).

Kopējās dzīvildzes galīgajā analīzē, kad novērošanas ilguma mediāna bija aptuveni 85 mēneši, dzīvildzes mediāna ITT populācijā bija 53,6 mēneši pacientiem iksazomiba shēmā un 51,6 mēneši pacientiem placebo shēmā (RA = 0,94 [95% TI: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Pacientiem ar vienu iepriekšēju terapiju dzīvildzes mediāna bija 54,3 mēneši iksazomiba shēmā un 58,3 mēneši placebo shēmā (RA = 1,02 [95% TI: 0,80, 1,29]). Pacientiem ar 2 vai 3 iepriekšējām terapijām dzīvildzes mediāna bija 53,0 mēneši iksazomiba shēmā un 43,0 mēneši placebo shēmā (RA = 0,85 [95% TI: 0,64, 1,11]).

Ar līdzīgu dizainu un atbilstības kritērijiem tika veikts randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes pētījums Ķīnā (n = 115). Daudziem no pētījumā iesaistītiem pacientiem bija progresējoša slimība III stadijā pēc *Durie-Salmon* klasifikācijas (69%) sākotnējā diagnozē, ārstēšanas anamnēzē vismaz 2 iepriekšējas terapijas (60%) un kuru slimība bija refraktāra pret talidomīdu (63%). Primārajā analīzē (novērošanas laika mediāna 8 mēneši un mediāni 6 cikli), PFS mediāna bija 6,7 mēneši iksazomiba shēmā, salīdzinot ar 4 mēnešiem placebo shēmā (p-vērtība = 0,035, RA = 0,60). Kopējās dzīvildzes galīgā analīzē pēc mediāni 19,8 mēnešu novērošanas perioda, kopējā dzīvildze tika uzlabota pacientiem iksazomiba shēmā, salīdzinot ar placebo (p-vērtība = 0,0014, RA = 0,42, 95% [TI: 0,242; 0,726]).

Ta kā multiplā mieloma ir heterogēna slimība, ieguvums 3. fāzes pētījuma (C16010) apakšgrupās var atšķirties (skatīt 2. attēlu).

2. attēls. Diagramma — dzīvildze bez slimības progresēšanas apakšgrupās



3. fāzes pētījumā (C16010) 10 pacientiem (5 katrā ārstēšanas shēmā) sākmstāvoklī bija smagi nieru darbības traucējumi. No 5 pacientiem iksazomība shēmā vienam pacientam bija apstiprināta daļēja atbildes reakcija un 3 — apstiprināta stabila slimība (taču 2 bija neapstiprināta daļēja atbildes reakcija un 1 bija ļoti laba daļēja atbildes reakcija). No 5 pacientiem placebo shēmā 2 bija apstiprināta ļoti laba daļēja atbildes reakcija.

Dzīves kvalitāte, kas novērtēta pēc vispārējā veselības novērtējuma punktu skaita (EORTC QLQ-C30 un MY-20), saglabājās ārstēšanas laikā un bija līdzīga abās 3. fāzes pētījuma (C16010) ārstēšanas shēmās.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus iksazomība visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās multiplās mielomas indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas iksazomibs sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni vienu stundu pēc devas lietošanas. Vidējā absolūtā perorālā biopieejamība ir 58%. Devu diapazonā 0,2–1–0,6 mg iksazomība AUC palielinājās proporcionāli devai.

Lietojot ar augsta tauku satura maltīti, iksazomiba AUC samazinājās par 28% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā pēc naktsmiera (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Iksazomibs 99% apmērā saistās ar plazmas proteīniem un izkļiedējas eritrocītos ar asinis-plazma AUC attiecību 10. Izkliedes tilpums līdzsvara koncentrācijā ir 543 l.

Biotransformācija

Pēc radioaktīvi iezīmētas devas perorālas lietošanas, 70% no zāļu sastāvdaļām plazmā veidoja iksazomibs. Vairāku CYP enzīmu un ne-CYP proteīnu metabolisms ir iksazomiba galvenais klīrensa mehānisms. Klīniski nozīmīgas iksazomiba koncentrācijas gadījumā *in vitro* pētījumi ar cDNS izdalītajiem citohroma P450 izozīmiem liecina, ka neviens konkrēts CYP izozīms dominējoši neietekmē iksazomiba metabolismu un ne-CYP proteīni ietekmē vispārējo metabolismu. Koncentrācijas, kas pārsniedz klīniski novēroto, gadījumā iksazomību metabolizēja vairākas CYP izoformas ar aprēķināto relatīvo ietekmi 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) un 2C9 (< 1%).

Eliminācija

Iksazomibam ir multieksponenciāls farmakokinētiskais profils. Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, sistēmiskais klīrenss (CL) bija aptuveni 1,86 l/h ar individuālo mainību 44%. Iksazomiba terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) bija 9,5 dienas. Perorāli lietojot ik nedēļu, aptuveni divkārtīgu AUC uzkrāšanos novēroja 15. dienā.

Izdalīšanās

Pēc vienas perorālas ¹⁴C-iksazomiba devas lietošanas 5 pacientiem ar progresējošu vēzi 62% ievadītās radioaktivitātes izdalījās urīnā un 22% — fēcēs. Neizmainīts iksazomibs konstatēts urīnā < 3,5% no lietotās devas.

Īpašas pacientu grupas

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzes rezultātiem, iksazomiba FK ir līdzīga pacientiem ar normālu aknu darbību un pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (kopējais bilirubīns ≤ NAR un ASAT > NAR vai kopējais bilirubīns > 1–1,5 x NAR un ASAT).

Iksazomiba FK tika raksturota pacientiem ar normālu aknu darbību, lietojot 4 mg (n = 12), vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot 2,3 mg (kopējais bilirubīns > 1,5–3 x NAR, n = 13) vai smagiem aknu darbības traucējumiem, lietojot 1,5 mg (kopējais bilirubīns > 3 x NAR, n = 18). Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem nesaistītais, pēc devas standartizētais AUC bija par 27% augstāks nekā pacientiem ar normālu aknu darbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas FK analīzes rezultātiem, iksazomiba FK ir līdzīga pacientiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≥ 30 ml/min).

Iksazomiba FK tika raksturota, lietojot 3 mg devu, pacientiem ar normālu nieru darbību (kreatinīna klīrenss ≥ 90 ml/min, n = 18), smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min, n = 14) vai ESRD, kad nepieciešama dialīze (n = 6). Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai ESRD, kad nepieciešama dialīze, nesaistītais AUC bija par 38% augstāks nekā

pacienti ar normālu nieru darbību. Iksazomība koncentrācija, ko mēģina hemodialīzes laikā, pirms un pēc dialīzes, bija līdzīga un liecināja, ka iksazomība nav dializējama (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, rase

Pamatojoties uz populācijas FK analīzes rezultātiem, vecums (23–91 gadi), dzimums, ķermeņa virsmas laukums ($1,2\text{--}2,7\text{ m}^2$) vai rase klīniski nozīmīgi neietekmēja iksazomības klīrensu. Aziātu izcelsmes pacientu vidējais AUC bija par 35% augstāks; taču iksazomības AUC pārklājās baltās rases un aziātu izcelsmes pacientiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Mutagenitāte

Iksazomība nebija mutagēns baktēriju reversās mutāciju testā (Eimsa testā) vai klastogēns kaulu smadzeņu mikrokodoliņu testā pelēm. Iksazomībam bija pozitīvs rezultāts *in vitro* klastogēnitātes testā cilvēka perifēro asiņu limfocītos. Taču iksazomībam bija negatīvs rezultāts *in vivo* genotoksitātes testā pelēm, kur DNS procents astē tika vērtēts kuņģī un aknās. Tāpēc pierādījumu kopums liecina, ka iksazomība nerada genotoksisku risku.

Reproduktīvā un embriofetālā attīstība

Iksazomība izraisīja embriofetālu toksicitāti grūsnām žurkām un trušiņiem, lietojot mātītēm toksiskas devas un iedarbības gadījumā, kas bija mazliet augstāka par tiem pacientiem novēroto, kas saņēma ieteicamo devu. Fertilitātes un embrija agrīnās attīstības un peri- un postnatālās toksikoloģijas pētījumi ar iksazomību nav veikti, bet reproduktīvo audu vērtējums ir veikts vispārējās toksicitātes pētījumos. Iksazomības terapija neietekmēja tēviņu un mātīšu reproduktīvos orgānus līdz pat 6 mēnešus ilgos pētījumos ar žurkām un līdz pat 9 mēnešus ilgos pētījumos ar suņiem.

Dzīvnieku toksikoloģija un/vai farmakoloģija

Vairāku ciklu, atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem galvenie mērķa orgāni iekļāva kuņģa-zarnu traktu, limfātiskos audus un nervu sistēmu. 9 mēnešus ilgā pētījumā (10 cikli) ar suņiem, kuriem deva perorālu devu atbilstoši grafikam, kas līdzinājās klīniskajai shēmai (28 dienu cikls), mikroskopiskā neirālā iedarbība kopumā bija minimāla un to novēroja, tikai lietojot $0,2\text{ mg/kg}$ (4 mg/m^2). Lielākā daļa mērķa orgānu atradņu liecināja par daļēju vai pilnu atkopšanos pēc terapijas pārtraukšanas, izņemot neirālās atradnes lumbālā dorsālā ganglija saknītē un mugurkaula dorsālā daļā.

Pēc iekšķīgas lietošanas izkliedes audos pētījumā ar žurkām konstatēja, ka no visiem audiņiem smadzenēs un muguras smadzenēs bija viszemākais līmenis, kas liecina, ka iksazomība šķērso hematoencefālisko barjeru ierobežotā apmērā. Taču šo datu nozīme cilvēkam nav zināma.

Neklīniskie drošuma farmakoloģijas pētījumi gan *in vitro* (uz hERG kanāliem), gan *in vivo* (suņiem telemetrijā pēc vienas perorālas lietošanas) liecināja, ka iksazomība neietekmē kardiovaskulārās vai respiratorās funkcijas, ja AUC vairāk nekā 8 reizes pārsniedz klīnisko vērtību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Magnija stearāts

Talks

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukāšanas tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

NINLARO 3 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Talks

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukāšanas tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

NINLARO 4 mg cietās kapsulas

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Talks

Kapsulas apvalks

Želatīns

Titāna dioksīds (E171)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Apdrukāšanas tinte

Šellaka

Propilēnglikols

Kālija hidroksīds

Melnais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH -alumīnija/alumīnija blisteru plāksnīte, kas satur trīs kapsulas un ievietota maciņa iepakojumā. Viena maciņa iepakojums iepakots vienā kārbā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Iksazomībs ir citotoksisks. Kapsulu nedrīkst izņemt līdz pat devas lietošanai. Kapsulas nedrīkst atvērt vai sasmalcināt. Jāizvairās no tiešas saskares ar kapsulas saturu. Ja kapsula ir saplīsumi, satīrīšanas laikā nesaceliet putekļus. Ja notikusi saskare, nomazgājiet skarto vietu ar ūdeni un ziepēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURSI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 21. novembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 01. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA, KAS SATUR MACIŅA IEPAKOJUMU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas
ixazomib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 2,3 mg iksazomiba (3,3 mg iksazomiba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

1 iepakojums ar 3 cietajām kapsulām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITS ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1094/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

NINLARO 2,3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA

MACIŅŠ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas
ixazomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietā kapsula

3 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nesasmalciniet, neatveriet un nekošļājiet kapsulas. Lietojiet pa vienai veselai NINLARO kapsulai, uzdzerot ūdeni, katru nedēļu vienā laikā vismaz vienu stundu pirms vai ne agrāk kā divas stundas pēc ēšanas.

Kapsulu nedrīkst izņemt līdz pat dozēšanai.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITS ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1094/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lai piekļūtu kapsulai, viegli nospiediet zilo cilni.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS MACIŅAM**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITI

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA, KAS SATUR MACIŅA IEPAKOJUMU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NINLARO 3 mg cietās kapsulas
ixazomib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 3 mg iksazomiba (4,3 mg iksazomiba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

1 iepakojums ar 3 cietajām kapsulām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITS ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1094/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

NINLARO 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA**MACIŅŠ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NINLARO 3 mg cietās kapsulas
ixazomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

3 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nesasmalciniet, neatveriet un nekošļājiet kapsulas. Lietojiet pa vienai veselai NINLARO kapsulai, uzdzerot ūdeni, katru nedēļu vienā laikā vismaz vienu stundu pirms vai ne agrāk kā divas stundas pēc ēšanas.

Kapsulu nedrīkst izņemt līdz pat faktiskajai lietošanai.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITS ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1094/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lai piekļūtu kapsulai, viegli nospiediet zilo cilni.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS MACIŅAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITI

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KĀRBA, KAS SATUR MACIŅA IEPAKOJUMU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NINLARO 4 mg cietās kapsulas
ixazomib

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra cietā kapsula satur 4 mg iksazomiba (5,7 mg iksazomiba citrāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

1 iepakojums ar 3 cietajām kapsulām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITS ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1094/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

NINLARO 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ STARPIEPAKOJUMA**MACIŅŠ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

NINLARO 4 mg cietās kapsulas
ixazomib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**3. PALĪGVIELU SARAKSTS****4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Cietā kapsula

3 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nesasmalciniet, neatveriet un nekošļājiet kapsulas. Lietojiet pa vienai veselai NINLARO kapsulai, uzdzerot ūdeni, katru nedēļu vienā laikā vismaz vienu stundu pirms vai ne agrāk kā divas stundas pēc ēšanas.

Kapsulu nedrīkst izņemt līdz pat faktiskajai lietošanai.

Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**7. CITS ĪPAŠS BRĪDINĀJUMS, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/16/1094/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

Lai piekļūtu kapsulai, viegli nospiediet zilo cilni.

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS MACIŅAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITI

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija lietotājam

NINLARO 2,3 mg cietās kapsulas

NINLARO 3 mg cietās kapsulas

NINLARO 4 mg cietās kapsulas

ixazomib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir NINLARO un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms NINLARO lietošanas
3. Kā lietot NINLARO
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt NINLARO
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir NINLARO un kādam nolūkam to lieto

Kas ir NINLARO

NINLARO ir pretvēža zāles, kas satur iksazomibu — proteasomu inhibitoru.

NINLARO lieto, lai ārstētu kaulu smadzeņu vēzi, ko sauc par multiplo mielomu. Tā aktīvā viela ir iksazomibs, kas iedarbojas, bloķējot proteasomu darbību. Tās ir struktūras šūnu iekšienē, kas sagremo olbaltumvielas un kam ir svarīga nozīme šūnu izdzīvošanā. Tā kā mielomas šūnas veido daudz olbaltumvielas, proteasomu darbības bloķēšana var iznīcināt vēža šūnas.

Kādam nolūkam lieto NINLARO

NINLARO lieto, lai ārstētu pieaugušajos ar multiplo mielomu. NINLARO lieto kopā ar lenalidomīdu un deksametazonu — citām zālēm multiplās mielomas ārstēšanai.

Kas ir multiplā mieloma

Multiplā mieloma ir asins vēzis, kas ietekmē noteikta veida šūnas, ko sauc par plazmas šūnām. Plazmas šūna ir asins šūna, kas parasti ražo olbaltumvielas infekciju apkarošanai. Multiplās mielomas pacientiem ir vēža skartas plazmas šūnas, ko sauc arī par mielomas šūnām, kuras var bojāt kaulus. Mielomas šūnu ražotā olbaltumviela var bojāt nieres. Multiplās mielomas ārstēšana ietver mielomas šūnu iznīcināšanu un slimības simptomu mazināšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms NINLARO lietošanas

Nelietojiet NINLARO šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret iksazomibs vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts par to, vai uz Jums attiecas kāds no iepriekšminētajiem stāvokļiem, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms NINLARO lietošanas.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms NINLARO lietošanas uzsākšanas un tās laikā konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums agrāk ir bijusi asiņošana;
- Jums ir pastāvīga slikta dūša, vemšana vai caureja;
- Jums ir bijušas nervu slimības, tajā skaitā nejutība un tirpšana;
- Jums ir bijuši pietūkumi;
- Jums ir pastāvīgi izsitumi vai smagi ādas izsitumi ar ādas lobīšanos un čulām mutē (Stīvensa-Džonsona sindroms vai toksiska epidermas nekrolīze, skatīt 4. punktu);
- Jums ir vai ir bijuši aknu vai nieru darbības traucējumi, jo var būt nepieciešams pielāgot Jūsu devu;
- Jums ir vai ir bijuši vissīkāko asinsvadu bojājumi, kas pazīstami kā trombotiska mikroangiopātija (TMA), trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas nogurums, drudzis, zilumi, asiņošana, samazināta urinācija, pietūkums, apjukums, redzes zudums vai krampji;
- Jums ir vai ir bijuši krampji, augsts asinsspiediens, galvassāpes, garīgā stāvokļa izmaiņas vai redzes izmaiņas, kas ir reta stāvokļa pazīmes, kas pazīstams kā posteriorais atgriezeniskais encefalopātijas sindroms (PRES).

Ārsts Jūs izmeklēs un ārstēšanas laikā rūpīgi novēros. Pirms NINLARO lietošanas uzsākšanas un tās laikā Jums veiks asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jums ir pietiekami daudz asins šūnu.

Bērni un pusaudži

NINLARO nav ieteicams bērniem un pusaudžiem, kas jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un NINLARO

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz bezrecepšu zālēm, piemēram, vitamīniem un augu valsts līdzekļiem. To nepieciešams zināt, jo citas zāles var ietekmēt NINLARO iedarbību. Jo īpaši pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja lietojat kādas no šīm zālēm: karbamazepīnu, fenitoīnu, rifampicīnu un asinszāli (*Hypericum perforatum*). No šo zāļu lietošanas ir jāizvairās, jo tās var samazināt NINLARO efektivitāti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

NINLARO nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, jo tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam. Lietojot NINLARO, bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Kamēr Jūs ārstē ar NINLARO, izvairieties no grūtniecības un barošanas ar krūti. Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jūs esat sieviete reproduktīvajā vecumā vai vīrietis, kurš ir spējīgs radīt bērnu, Jums ārstēšanas laikā un 90 dienas pēc tās jālieto efektīva kontracepcija. Sievietēm, kas lieto hormonālo kontracepciju, papildus jāizmanto kontracepcijas barjermetode. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība NINLARO lietošanas laikā.

Tā kā NINLARO lieto kopā ar lenalidomīdu, Jums jāievēro lenalidomīda grūtniecības nepieļaušanas programma, jo lenalidomīds var kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.

Papildinformāciju par grūtniecību un barošanu ar krūti skatīt lenalidomīda un deksametazona lietošanas instrukcijās.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

NINLARO var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. NINLARO lietošanas laikā Jūs varat sajost nogurumu un reiboni. Nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiēt mehānismus, ja novērojat šīs blakusparādības.

3. Kā lietot NINLARO

NINLARO izraksta ārsts, kuram ir pieredze multiplās mielomas ārstēšanā. Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis.

NINLARO lieto kopā ar lenalidomīdu (zāles, kas ietekmē imūnās sistēmas darbību) un deksametazonu (pretiekaisuma zāles).

NINLARO, lenalidomīdu un deksametazonu lieto 4 nedēļu ārstēšanas ciklu veidā. NINLARO lieto vienu reizi nedēļā (tajā pašā nedēļas dienā) šī cikla pirmajās 3 nedēļās. Ieteicamā deva ir viena 4 mg kapsula, ko lieto iekšķīgi.

Ieteicamā lenalidomīda deva ir 25 mg, ko lieto katru dienu cikla pirmajās 3 nedēļās. Ieteicamā deksametazona deva ir 40 mg, ko lieto iekšķīgi vienu reizi nedēļā vienā un tajā pašā dienā visā 4 nedēļu ciklā.

Dozēšanas shēma: lietojot NINLARO kopā ar lenalidomīdu un deksametazonu

✓ Lietot zāles

28 dienu cikls (4 nedēļu cikls)								
	1. nedēļa		2. nedēļa		3. nedēļa		4. nedēļa	
	1. diena	2.–7. diena	8. diena	9.–14. diena	15. diena	16.–21. diena	22. diena	23.–28. diena
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomīds	✓	✓ vienu reizi dienā	✓	✓ vienu reizi dienā	✓	✓ vienu reizi dienā		
Deksametazons	✓		✓		✓		✓	

Lai uzzinātu sīkāku informāciju par šo zāļu lietošanu un iedarbību, Jums jāizlasa to lietošanas instrukcijas.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var izrakstīt NINLARO 3 mg kapsulas. Ja Jums ir blakusparādības, ārsts var izrakstīt NINLARO 3 mg vai 2,3 mg kapsulas. Ārsts var pielāgot arī pārējo zāļu devas.

Kā un kad lietot NINLARO

- Lietojiet NINLARO vismaz vienu stundu pirms vai vismaz divas stundas pēc ēšanas.
- Norijiet veselu kapsulu, uzdzerot ūdeni. Nesasmalciniet, nekošļājiet vai neatveriet kapsulu.
- Nepieļaujiet kapsulas satura saskari ar ādu. Ja pulveris nejauši nonāk saskarē ar ādu, rūpīgi nomazgājiet ādu ar ūdeni un ziepēm. Ja kapsula saplīst, satīriet pulveri, nesaceļot putekļus.

Ja esat lietojis NINLARO vairāk nekā noteikts

Nejauša pārdozēšana var izraisīt nopietnas blakusparādības. Ja esat lietojis NINLARO vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai nekavējoties dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

NINLARO terapijas ilgums

Jums jāturpina ārstēšana, kamēr ārsts neliel to pārtraukt.

Ja esat aizmirsis lietot NINLARO

Ja kāda deva ir izlaista vai nokavēta, deva jālieto tikai tad, ja nākamā plānotā deva ir pēc vairāk nekā 3 dienām jeb 72 stundām. Nelietojiet aizmirsto devu, ja tā jālieto mazāk nekā pēc 3 dienām jeb 72 stundām.

Ja pēc devas lietošanas Jūs vemjat, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu parastajā lietošanas reizē.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pārtrauciet iksazomība lietošanu un nekavējoties meklējiet medicīnisku palīdzību, ja pamanāt kādu no turpmāk minētajiem simptomiem:

- sarkanīgi, nepiepacelti, mērķim līdzīgi vai aplveida plankumi uz rumpja, bieži ar centrālām tulznām, ādas lobīšanos, čūlas mutē, rīklē, degunā, dzimumorgānos un acīs. Pirms šiem nopietnajiem ādas izsitumiem var rasties drudzis un gripai līdzīgi simptomi (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze, kas var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem).

Nekavējoties informējiet ārstu vai farmaceitu, ja novērojat kādu no šīm ļoti bieži sastopamajām, nopietnajām blakusparādībām, kas var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- mazs trombocītu skaits (trombocitopēnija), kas var palielināt deguna asiņošanas un ātru zilumu veidošanās risku;
- slikta dūša, vemšana un caureja;
- nejutība, tirpšana vai dedzināšana rokās vai pēdās (perifērā neiropātija);
- kāju un pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- ādas izsitumi, kas var būt niezoši un klāt dažas vietas vai visu ķermeni;
- klepus, sāpīgums vai sāpes krūškurvīs vai aizlikts deguns (bronhīts).

Tāpat nekavējoties informējiet ārstu, ja novērojat šādas retas blakusparādības, kas var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem:

- tādi smagi ādas izsitumi kā sarkani vai purpursarkani uztūkumi (Svīta sindroms)
- muskuļu vājums, kāju pirkstu un pēdu nejutība vai kāju kustību zudums (transversais mielīts);
- redzes izmaiņas, psihiskā stāvokļa izmaiņas vai krampji (mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms);
- strauja vēža šūnu bojāeja, kas var izraisīt reiboni, samazinātu urināciju, apjukumu, vemšanu, slikto dūšu, pietūkumu, elpas trūkumu vai sirds ritma traucējumus (audzēja sabrukšanas sindroms);
- rets asins stāvoklis, kas rada asins recekļus, kuri var izraisīt nogurumu, drudzi, zilumus, asiņošanu, piemēram, deguna asiņošanu, samazinātu urināciju, pietūkumu, apjukumu, redzes zudumu vai krampjus (trombotiskā mikroangiopātija, trombotiska trombocitopēniska purpura);
- sejas, lūpu, mēles vai rīkles tūska, apgrūtināta elpošana vai rīšana, sēkšana, spiedoša sajūta krūškurvī vai reibonis, ādas nieze un nātrene (angioedēma vai anafilaktiska reakcija)

Citas iespējamās blakusparādības

Informējiet ārstu vai farmaceitu, ja kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām kļūst smagas.

Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- aizcietējums;
- muguras sāpes;
- saaukstēšanās slimībām līdzīgi simptomi (augšējo elpceļu infekcija);
- noguruma vai vājuma sajūta (nespēks);
- drudzis (pireksija);
- locītavu sāpes (artralģija);
- samazināts balto asins šūnu jeb neitrofilo leukocītu skaits (neitropēnija), kas var paaugstināt infekcijas risku;
- nav ēstgribas (slikta ēstgriba);

- neregulāra sirdsdarbība (aritmija);
- redzes traucējumi, tajā skaitā neskaidra redze, sausas acis un konjunktivīts.

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

- vējbaku (jostas rozes) vīrusa reaktivācija, kas var izraisīt ādas izsitumus un sāpes (*herpes zoster*);
- pazemināts asinsspiediens (hipotensija);
- elpas trūkums vai pastāvīga klepošana vai sēkšana (sirds mazspēja);
- acu un ādas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte, kas var būt aknu darbības traucējumu simptoms);
- zems kālija līmenis asinīs (hipokaliēmija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt NINLARO

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera, uz maciņa un kārbas pēc “Derīgs līdz” vai “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizņemiet kapsulu līdz pat devas lietošanai.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt zāļu iepakojuma bojājumus vai atvēršanas pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko NINLARO satur

NINLARO 2,3 mg cietā kapsula

- Aktīvā viela ir iksazomibs. Katra kapsula satur 2,3 mg iksazomiba (3,3 mg iksazomiba citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulā: mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts un talks.
 - Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna oksīdu (E171) un sarkano dzelzs oksīdu (E172).
 - Apdrukas tinte satur: šellaku, propilēnglikolu, kālija hidroksīdu un melno dzelzs oksīdu (E172).

NINLARO 3 mg cietā kapsula

- Aktīvā viela ir iksazomibs. Katra kapsula satur 3 mg iksazomiba (4,3 mg iksazomiba citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulā: mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts un talks.

- Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna oksīdu (E171) un melno dzelzs oksīdu (E172).
- Apdrukas tinte satur: šellaku, propilēnglikolu, kālija hidroksīdu un melno dzelzs oksīdu (E172).

NINLARO 4 mg cietā kapsula

- Aktīvā viela ir iksazomibs. Katra kapsula satur 4 mg iksazomiba (5,7 mg iksazomiba citrāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir:
 - Kapsulā: mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts un talks.
 - Kapsulas apvalks satur: želatīnu, titāna oksīdu (E171), dzelteno dzelzs oksīdu (E172) un sarkano dzelzs oksīdu (E172).
 - Apdrukas tinte satur: šellaku, propilēnglikolu, kālija hidroksīdu un melno dzelzs oksīdu (E172).

NINLARO ārējais izskats un iepakojums

NINLARO 2,3 mg cietā kapsula: gaiši rozā, 4. izmērs, ar marķējumu “Takeda” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “2.3 mg” uz kapsulas korpusa.

NINLARO 3 mg cietā kapsula: gaiši pelēka, 4. izmērs, ar marķējumu “Takeda” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “3 mg” uz kapsulas korpusa.

NINLARO 4 mg cietā kapsula: gaiši oranža, 3. izmērs, ar marķējumu “Takeda” uz vāciņa un melnas tintes uzdruku “4 mg” uz kapsulas korpusa.

Katrs iepakojums satur 3 cietās kapsulas (trīs kapsulas, kas atrodas uz vienas blisteru plāksnītes maciņā.).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
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 Pharma AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.