

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 2,3 mg trde kapsule  
NINLARO 3 mg trde kapsule  
NINLARO 4 mg trde kapsule

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

### NINLARO 2,3 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata)

### NINLARO 3 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata)

### NINLARO 4 mg trde kapsule

Ena kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata)

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

trda kapsula

### NINLARO 2,3 mg trde kapsule

Svetlo rožnata želatinska trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na pokrovčku in "2.3 mg" na telesu.

### NINLARO 3 mg trde kapsule

Svetlo siva želatinska trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na pokrovčku in "3 mg" na telesu.

### NINLARO 4 mg trde kapsule

Svetlo oranžna želatinska trda kapsula velikosti 3, s črno oznako "Takeda" na pokrovčku in "4 mg" na telesu.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo NINLARO je v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom indicirano za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma.

## Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek iksazomiba je 4 mg peroralno enkrat na teden na 1., 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek lenalidomida je 25 mg enkrat na dan od 1. do 21. dneva 28-dnevnega cikla zdravljenja.

Priporočeni začetni odmerek deksametazona je 40 mg na 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja.

### **Shema odmerjanja: Jemanje iksazomiba skupaj z lenalidomidom in deksametazonom**

28-dnevni cikel (4-tedenski cikel)								
	1. teden		2. teden		3. teden		4. teden	
	1. dan	2. do 7. dan	8. dan	9. do 14. dan	15. dan	16. do 21. dan	22. dan	23. do 28. dan
iksazomib	✓		✓		✓			
lenalidomid	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno		
deksametazon	✓		✓		✓		✓	

✓ = jemanje zdravila

Za dodatne informacije o uporabi lenalidomida in deksametazona glejte ustrezen povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Pred začetkom novega cikla zdravljenja:

- mora biti absolutno število nevtrofilcev  $\geq 1000/\text{mm}^3$ ,
- mora biti število trombocitov  $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ ,
- nehematološki toksični učinki se morajo po presoji zdravnika povrniti do izhodiščnega stanja ali  $\leq$  stopnje 1.

Zdravljenje se mora nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zdravljenje z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom dlje kot 24 ciklov mora temeljiti na vrednotenju koristi in tveganj pri posameznem bolniku, saj je na voljo le malo podatkov o prenašanju zdravila in toksičnih učinkih pri zdravljenju nad 24 ciklov (glejte poglavje 5.1).

### Odloženi ali izpuščeni odmerki

Odloženi ali izpuščeni odmerek iksazomiba lahko bolnik vzame le, če je do naslednjega predvidenega odmerka  $\geq 72$  ur. Če je do naslednjega predvidenega odmerka manj kot 72 ur, bolnik izpuščenega odmerka ne sme vzeti. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, če je pozabil vzeti prejšnji odmerek.

Če bolnik potem, ko je vzel odmerek zdravila bruha, odmerka ne sme vzeti ponovno, temveč lahko vzame le naslednji predvideni odmerek ob predvidenem času.

### Prilagoditve odmerka

Koraki za zmanjšanje odmerka iksazomiba so prikazani v tabeli 1, smernice za prilagoditev odmerka pa v tabeli 2.

**Tabela 1: Koraki za zmanjšanje odmerka iksazomiba**

Priporočeni začetni odmerek*	Prvo zmanjšanje do	Drugo zmanjšanje do	Ukinitev
4 mg	3 mg	2,3 mg	

\*Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter, hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, je priporočeni zmanjšani, 3 mg odmerek.

Pri prekrivajočih se toksičnih učinkih, to je trombocitopeniji, nevtropeniji in izpuščaju, je priporočljiv izmenični pristop k prilaganju odmerka iksazomiba in lenalidomida. Pri teh toksičnih učinkih je prvi

korak prilagoditve odmerka zadržanje/zmanjšanje odmerka lenalidomida. Za korake zmanjšanja odmerka v primeru teh toksičnih učinkov glejte poglavje 4.2 SmPC-ja za lenalidomid.

**Tabela 2: Smernice za prilagoditev odmerka iksazomiba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom**

Hematološki toksični učinki	Priporočeni ukrepi
<b>Trombocitopenija (število trombocitov)</b>	
Število trombocitov < 30 000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler število trombocitov ne doseže <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjim manjšim odmerkom v skladu z njegovim SmPC-jem, zdravljenje z iksazomibom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.</li> <li>• Če se število trombocitov zopet zmanjša na &lt; 30 000/mm<sup>3</sup>, zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler število trombocitov ne doseže <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom, zdravljenje z lenalidomidom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.*</li> </ul>
<b>Nevtropenija (absolutno število nevtrofilcev)</b>	
Absolutno število nevtrofilcev < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Razmislite o dodatku granulocitne kolonije stimulirajočega faktorja (G-CSF) v skladu s kliničnimi smernicami.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjim manjšim odmerkom v skladu z njegovim SmPC-jem, zdravljenje z iksazomibom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.</li> <li>• Če se absolutno število nevtrofilcev zopet zmanjša na &lt; 500/mm<sup>3</sup>, zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom, zdravljenje z lenalidomidom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.*</li> </ul>

**Tabela 2: Smernice za prilagoditev odmerka iksazomiba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom**

<b>Nehematološki toksični učinki</b>	<b>Priporočeni ukrepi</b>
<b>Izpuščaj</b>	
Stopnja <sup>†</sup> 2 ali 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravljenje z lenalidomidom zadržite, dokler se izpuščaj ne ublaži do <math>\leq</math> stopnje 1.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z lenalidomidom z naslednjim manjšim odmerkom v skladu z njegovim SmPC-jem.</li> <li>• Če se izpuščaj stopnje 2 ali 3 ponovi, zdravljenje z iksazomibom in lenalidomidom zadržite, dokler se izpuščaj ne ublaži do <math>\leq</math> stopnje 1.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom, zdravljenje z lenalidomidom pa z zadnjim uporabljenim odmerkom.*</li> </ul>
Stopnja 4	Režim zdravljenja ukinite.
<b>Periferna nevropatija</b>	
Periferna nevropatija stopnje 1 z bolečino ali periferna nevropatija stopnje 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravljenje z iksazomibom zadržite, dokler se periferna nevropatija ne ublaži do <math>\leq</math> stopnje 1 brez bolečine ali bolnikovega izhodiščnega stanja.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z zadnjim uporabljenim odmerkom.</li> </ul>
Periferna nevropatija stopnje 2 z bolečino ali periferna nevropatija stopnje 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravljenje z iksazomibom zadržite. Pred nadaljevanjem zdravljenja z iksazomibom se morajo toksični učinki po presoji zdravnika običajno ublažiti do bolnikovega izhodiščnega stanja ali <math>\leq</math> stopnje 1.</li> <li>• Po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom.</li> </ul>
Periferna nevropatija stopnje 4	Režim zdravljenja ukinite.
<b>Drugi nehematološki toksični učinki</b>	
Drugi nehematološki toksični učinki stopnje 3 ali 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zdravljenje z iksazomibom zadržite. Pred nadaljevanjem zdravljenja z iksazomibom se morajo toksični učinki po presoji zdravnika običajno ublažiti do bolnikovega izhodiščnega stanja ali na največ stopnjo 1.</li> <li>• Če so toksični učinki povezani z uporabo iksazomiba, po okrevanju nadaljujte zdravljenje z iksazomibom z naslednjim manjšim odmerkom.</li> </ul>

\*Pri nadaljnjih pojavih izmenično prilagajajte odmerek lenalidomida in iksazomiba.

<sup>†</sup>Stopnje v skladu z verzijo 4.03 terminološko poenoteneh kriterijev ameriškega Nacionalnega onkološkega inštituta (CTCAE).

### Sočasna uporaba zdravil

Pri bolnikih, ki se zdravijo z iksazomibom, je treba razmisliti o protivirusni profilaksi za zmanjšanje tveganja za reaktivacijo herpesa zostra. Pri bolnikih, ki so v študijah z zdravilom NINLARO prejeli protivirusno profilakso, je bila pojavnost herpesa zostra manjša, kot pri bolnikih, ki profilakse niso prejeli.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, je priporočljiva tromboprofilaksa, ki mora temeljiti na oceni bolnikovega osnovnega tveganja in kliničnega stanja.

Za druga sočasno uporabljena zdravila, ki bi lahko bila potrebna, glejte zadnji odobreni SmPC za lenalidomid in deksametazon.

## Posebne populacije bolnikov

### *Starejši*

Pri bolnikih, starejših od 65 let, odmerka iksazomiba ni treba prilagajati.

Pri bolnikih, starih > 75 let, so o prekinitvah zdravljenja pri režimu zdravljenja z iksazomibom poročali pri 13 bolnikih (28 %), pri režimu zdravljenja s placebom pa pri 10 bolnikih (16 %). Pri bolnikih, starih > 75 let, so srčne aritmije pri režimu zdravljenja z iksazomibom opazili pri 10 bolnikih (21 %), pri režimu zdravljenja s placebom pa pri 9 bolnikih (15 %).

### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina  $\leq$  od zgornje meje normalne [ZMN] vrednosti in vrednost aspartat-aminotransferaze (AST) > od ZMN vrednosti ali vrednost skupnega bilirubina > 1–1,5 x ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) odmerka iksazomiba ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (vrednost skupnega bilirubina > 1,5–3 x ZMN vrednosti) ali s hudo (vrednost skupnega bilirubina > 3 x ZMN vrednosti) je priporočljiva uporaba zmanjšane odmerka 3 mg (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek  $\geq$  30 ml/min) odmerka iksazomiba ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) ali končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo zdravljenje z dializo, je priporočljiva uporaba zmanjšane odmerka 3 mg. Iksazomib se z dializo ne izloči, zato se ga lahko uporablja ne glede na čas dialize (glejte poglavje 5.2).

Za priporočila glede odmerjanja lenalidomida pri bolnikih z okvaro ledvic glejte SmPC za lenalidomid.

### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost iksazomiba pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Iksazomib je namenjen za peroralno uporabo.

Iksazomib je treba vzeti približno isti čas na 1., 8. in 15. dan vsakega cikla zdravljenja, in sicer vsaj 1 uro pred ali vsaj 2 uri po hrani (glejte poglavje 5.2). Kapsulo je treba pogoltniti celo skupaj z vodo. Kapsule se ne sme drobiti, žvečiti ali odpirati (glejte poglavje 6.6).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatne kontraindikacije glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatna posebna opozorila in previdnostne ukrepe glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

### Trombocitopenija

Pri uporabi iksazomiba so poročali o pojavu trombocitopenije (glejte poglavje 4.8). Število trombocitov je bilo običajno najmanjše med 14. in 21. dnevom vsakega 28-dnevnega cikla in se je do začetka naslednjega cikla povečalo do izhodiščnega števila (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z iksazomibom je treba število trombocitov preveriti vsaj enkrat na mesec. Med prvimi tremi cikli zdravljenja je v skladu s SmPC-jem za lenalidomid treba razmisliti o pogostejšem preverjanju. Trombocitopenijo se lahko obvladuje s spremembami odmerka (glejte poglavje 4.2) in s transfuzijami trombocitov v skladu s standardnimi smernicami.

### Toksičnost za prebavila

Pri uporabi iksazomiba so poročali o driski, zaprtosti, navzei in bruhanju. V nekaterih primerih je bila potrebna uporaba antiemetikov in antidiaroidov ter podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.8). V primeru hudih simptomov (stopnja 3–4) je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2). V primeru hudih gastrointestinalnih težav, je priporočljivo nadzirati vrednosti kalija v serumu.

### Periferna nevropatija

Pri uporabi iksazomiba so poročali o periferni nevropatiji (glejte poglavje 4.8). Bolnika je treba spremljati glede simptomov periferne nevropatije. Pri bolnikih, ki imajo periferno nevropatijo na novo ali se jim stanje poslabša, je lahko potrebna sprememba odmerka (glejte poglavje 4.2).

### Periferni edem

Pri uporabi iksazomiba so poročali o perifernem edemu (glejte poglavje 4.8). Pri bolniku je treba oceniti osnovne vzroke in po potrebi zagotoviti podporno oskrbo. Odmerek deksametazona je treba prilagoditi glede na navodila o predpisovanju deksametazona ali iksazomiba za stopnje simptomov 3 ali 4 (glejte poglavje 4.2).

### Kožne reakcije

Pri uporabi iksazomiba so poročali o izpuščaju (glejte poglavje 4.8). Izpuščaj je treba zdraviti s podpornim zdravljenjem ali spremembo odmerka, če je stopnje 2 ali višje (glejte poglavje 4.2). V povezavi z zdravljenjem z iksazomibom so redko poročali tudi o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCARs-"severe cutaneous adverse reactions"), vključno s toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), ki sta lahko življenjsko nevarna ali smrtna (glejte poglavje 4.8).

Ob predpisu zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba iksazomib nemudoma ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju (kot je primerno).

Če se je pri bolniku ob uporabi iksazomiba pojavila resna reakcija, kot je SJS ali TEN, zdravljenja z iksazomibom pri tem bolniku nikoli ne smete znova začeti .

### Trombotična mikroangiopatija

Pri bolnikih, ki so prejeli iksazomib, so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije (TMA), vključno s primeri trombotične trombocitopenične purpore (TTP). Nekaj primerov je bilo smrtnih. Bolnika je treba spremljati glede znakov in simptomov TMA. Ob sumu na diagnozo je treba zdravljenje z iksazomibom prekiniti in bolnika oceniti glede pojava TMA. Zdravljenje z iksazomibom se lahko nadaljuje, če je diagnoza TMA izključena. Varnost nadaljevanja zdravljenja z iksazomibom pri bolnikih, pri katerih se je TMA pojavila v preteklosti, ni znana.

## Hepatotoksičnost

Pri uporabi iksazomiba so občasno poročali o poškodbi jeter, povezani z zdravilom, poškodbi jetrnih celic, jetrni steatozi, holeostatskem hepatitisu in hepatotoksičnosti (glejte poglavje 4.8). Potrebno je redno spremljanje jetrnih encimov, odmerik pa je treba prilagoditi glede na simptome stopnje 3 ali 4 stopnje (glejte poglavje 4.2).

## Nosečnost

Med zdravljenjem z iksazomibom ženske ne smejo zanositi. Če se iksazomib uporablja med nosečnostjo ali bolnica med zdravljenjem z iksazomibom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z iksazomibom in še 90 dni po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavji 4.5 in 4.6). Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije.

## Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri bolnikih, ki so se zdravili z iksazomibom, so poročali o pojavu sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES; "*posterior reversible encephalopathy syndrome*"). PRES je redko reverzibilno nevrološko obolenje, ki se lahko kaže z epileptičnimi napadi, hipertenzijo, glavobolom, motnjami zavesti in motnjami vida. Diagnozo potrdimo s slikovnim pregledom možganov - z magnetno resonanco. Pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, je treba zdravljenje z iksazomibom ukiniti.

## Močni induktorji CYP3A

Močni induktorji lahko zmanjšajo učinkovitost iksazomiba, zato se je sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A, kot so karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*), treba izogibati (glejte poglavji 4.5 in 5.2). Če se sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba pri bolnikih skrbno spremljati nadzor bolezni.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakokinetične interakcije

#### Zaviralci CYP

Pri sočasni uporabi iksazomiba in klaritromicina, močnega zaviralca CYP3A, se sistemska izpostavljenost iksazomibu ni klinično pomembneje spremenila. Vrednost  $C_{max}$  iksazomiba se je zmanjšala za 4 %, vrednost AUC pa povečala za 11 %. Pri sočasni uporabi iksazomiba in močnih zaviralcev CYP3A odmerka iksazomiba ni treba prilagajati.

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike se pri sočasni uporabi iksazomiba in močnih zaviralcev CYP1A2 sistemska izpostavljenost iksazomibu ni pomembneje spremenila. Pri sočasni uporabi iksazomiba in močnih zaviralcev CYP1A2 odmerka iksazomiba ni treba prilagajati.

#### Induktorji CYP

Pri sočasni uporabi iksazomiba in rifampicina se je vrednost  $C_{max}$  iksazomiba zmanjšala za 54 %, vrednost AUC pa za 74 %. Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A in iksazomiba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Vpliv iksazomiba na druga zdravila

Iksazomib ni reverzibilni ali časovno odvisni zaviralec CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ali 3A4/5. Iksazomib ne inducira aktivnosti CYP1A2, CYP2B6 in CYP3A4/5 ali nivoja ustreznih



imunoreaktivnih proteinov. Za iksazomib ne pričakujemo, da bi z zaviranjem ali indukcijo CYP povzročal interakcije z drugimi zdravili.

#### Interakcije na osnovi prenašalcev

Iksazomib je nizko afinitetni substrat za P-gp. Iksazomib ni substrat za BCRP, MRP2 ali jetrne OATP. Iksazomib ni zaviralec P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2-K. Za iksazomib ne pričakujemo, da bi povzročal interakcije z drugimi zdravili, ki bi bile posledica vpliva na prenašalce.

#### Peroralni kontraceptivi

Če se iksazomib uporablja skupaj z deksametazonom, ki je znan šibek do zmeren induktor CYP3A4, pa tudi drugih encimov in prenašalcev, je treba upoštevati tveganje za zmanjšanje učinkovitosti peroralnih kontraceptivov. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatne informacije o plodnosti, nosečnosti in dojenju glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

#### Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Moški in ženske, ki lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem in še 90 dni po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Iksazomib ne uporabljajte pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če se iksazomib uporablja skupaj z deksametazonom, ki je znan šibek do zmeren induktor CYP3A4, pa tudi drugih encimov in prenašalcev, je treba upoštevati tveganje za zmanjšanje učinkovitosti peroralnih kontraceptivov. Zato morajo ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije.

#### Nosečnost

Iksazomib ne uporabljajte med nosečnostjo, saj lahko škoduje plodu, če ga uporablja nosečnica. Zato ženske, med zdravljenjem z iksazomibom, ne smejo zanositi.

Podatkov o uporabi iksazomiba pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iksazomib se daje v kombinaciji z lenalidomidom. Lenalidomid je strukturno povezan s talidomidom. Talidomid je za človeka znana teratogena zdravilna učinkovina, ki povzroča hude smrtno nevarne okvare ploda. V primeru prejemanja lenalidomida med nosečnostjo, se pričakuje teratogeni učinek pri ljudeh. Izpolnjeni morajo biti pogoji programa za preprečevanje nosečnosti za vse bolnice, razen v primeru zanesljivih dokazov, da bolnica ni zmožna zanositi. Glejte zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid.

#### Dojenje

Ni znano, ali se iksazomib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Podatkov pri živalih ni. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti in zato je treba z dojenjem prenehati.

Iksazomib se daje v kombinaciji z lenalidomidom, zato je treba dojenje zaradi uporabe lenalidomida prekiniti.

## Plodnost

Študij vplivov iksazomiba na plodnost niso izvedli (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Iksazomib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V kliničnih preskušanjih so poročali o utrujenosti in omotici. Bolniku je treba pojasniti, da v primeru pojava katerega koli od teh simptomov, ne sme voziti vozil ali upravljati strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

Ker se iksazomib uporablja v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, za dodatne neželene učinke glejte tudi SmPC-ja teh dveh zdravil.

## Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila NINLARO temelji na razpoložljivih podatkih kliničnih preskušanj in dosedanjih izkušnjah v obdobju trženja. Pogostnost neželenih učinkov, opisanih spodaj in v preglednici 3, je bila določena na podlagi podatkov, pridobljenih iz kliničnih študij.

Če ni navedeno drugače, so spodaj predstavljeni podatki združeni podatki o varnosti iz ključne globalne študije C16010 (n = 720) tretje faze in dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije C16010 Kitajske nadaljevalne študije (n = 115). Neželeni učinki, o katerih so pri režimu zdravljenja z iksazomibom pri 418 bolnikih in pri režimu zdravljenja s placebom pri 417 bolnikih poročali najpogosteje ( $\geq 20\%$ ), so: driska (47 % v primerjavi z 38 %), trombocitopenija (41 % v primerjavi z 24 %), nevtropenija (37 % v primerjavi s 36 %), zaprtost (31 % v primerjavi z 24 %), okužbe zgornjih dihal (28 % v primerjavi s 24 %), periferna nevropatija (28 % v primerjavi z 22 %), navzea (28 % v primerjavi z 20 %), bolčine v hrbtu (25 % v primerjavi s 21 %), izpuščaj (25 % v primerjavi s 15 %), periferni edem (24 % v primerjavi s 19 %), bruhanje (23 % v primerjavi z 12 %) in bronhitis (20 % v primerjavi s 15 %). Resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri  $\geq 2\%$  bolnikov, vključujejo drisko (3 %), trombocitopenijo (2 %) in bronhitis (2 %).

## Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov je v nadaljevanju navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ), zelo redki ( $< 1/10\,000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Neželeni učinki so znotraj organskega sistema navedeni po pogostnosti, pri čemer je najprej naveden najpogostejši neželeni učinek. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Tabela 3: Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (vse stopnje, stopnja 3 in stopnja 4)**

Organski sistem / neželeni učinek	Neželeni učinki (vse stopnje)	Neželeni učinki stopnje 3	Neželeni učinki stopnje 4
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>			
Okužba zgornjih dihal	Zelo pogosto	Pogosto	
Bronhitis	Zelo pogosto	Pogosto	
Herpes zoster	Pogosto	Pogosto	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
Trombocitopenija*	Zelo pogosto	Zelo pogosto	Pogosto
Nevtropenija*	Zelo pogosto	Zelo pogosto	Pogosto
Trombotična mikroangiopatija	Redko		Redko
Trombotična trombocitopenična purpura <sup>†</sup>	Redko	Redko	Redko
<b>Bolezni imunskega sistema</b>			
Anafilaktična reakcija <sup>†</sup>	Redko	Zelo redko	Zelo redko
Angioedem <sup>†</sup>	Redko	Redko	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
Sindrom tumorske lize <sup>†</sup>	Redko	Redko	Redko
<b>Bolezni živčevja</b>			
Periferna nevropatija*	Zelo pogosto	Pogosto	
Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije* <sup>†</sup>	Redko	Redko	Redko
Transverzalni mielitis <sup>†</sup>	Redko	Redko	
<b>Bolezni prebavil</b>			
Driska	Zelo pogosto	Pogosto	
Zaprto	Zelo pogosto	Občasno	
Navzea	Zelo pogosto	Pogosto	
Bruhanje	Zelo pogosto	Občasno	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
Izpuščaj*	Zelo pogosto	Pogosto	
Stevens-Johnsonov sindrom <sup>†</sup>	Redko	Redko	
Akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza	Redko	Redko	
Toksična epidermalna nekroliza <sup>†</sup>	Redko		Redko
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>			
Bolečina v hrbtu	Zelo pogosto	Občasno	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>			
Periferni edem	Zelo pogosto	Pogosto	

\*Predstavlja združitev prednostnih izrazov

<sup>†</sup>Poročanje izven študij 3. faze

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Prekinitve zdravljenja

Pri režimu zdravljenja z iksazomibom so pri vsakem neželenem učinku zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinili pri  $\leq 3\%$  bolnikov.

#### Trombocitopenija

Tako pri režimu zdravljenja z iksazomibom kot pri režimu zdravljenja s placebom je število trombocitov  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$  imelo 2 % bolnikov. Med zdravljenjem je manj kot 1 % bolnikov v obeh režimih zdravljenja imel število trombocitov  $\leq 5000/\text{mm}^3$ . Zaradi trombocitopenije je bilo treba

zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekiniti pri 2 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom in pri 3 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Trombocitopenija ni bila povezana s povečanjem števila hemoragičnih dogodkov ali transfuzijami trombocitov.

#### Toksični učinki za prebavila

Zaradi driske je bilo zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinjeno pri 2 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom in pri 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom.

#### Izpuščaj

Izpuščaj se je pojavil pri 25 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 15 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Pri obeh režimih zdravljenja sta bila makulopapulozen in makulozen izpuščaj najpogostejši obliki izpuščaja. O izpuščaju stopnje 3 so poročali pri 3 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 2 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Zaradi izpuščaja je bilo zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinjeno pri < 1 % bolnikov pri obeh režimih zdravljenja.

#### Periferna nevropatija

Periferna nevropatija se je pojavila pri 28 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 22 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. O neželenih učinkih periferne nevropatije stopnje 3 so poročali pri 2 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom. Najpogosteje so poročali o periferni senzorični nevropatiji (21 % pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 15 % pri režimu zdravljenja s placebom). Poročila o periferni motorični nevropatiji niso bila pogosta pri nobenem režimu (< 1 %). Zaradi periferne nevropatije je bilo zdravljenje z enim od treh zdravil ali več prekinjeno pri 3 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z < 1 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom.

#### Očesne bolezni

O očesnih boleznih so poročali z različnimi prednostnimi izrazi, vendar združeno, pogostost je bila 34 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi s 28 % pri režimu zdravljenja s placebom. Najpogostejši neželeni učinki so bili zamegljen vid (6 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi s 5 % pri režimu zdravljenja s placebom), suho oko (6 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 1 % pri režimu zdravljenja s placebom), konjunktivitis (8 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 2 % pri režimu zdravljenja s placebom) in katarakta (13 % pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi s 17 % pri režimu zdravljenja s placebom). O neželenih učinkih stopnje 3 so poročali pri 6 % bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z 8 % bolnikov pri režimu zdravljenja s placebom.

#### Drugi neželeni učinki

Iz združenih podatkov ključne globalne študije C16010 (n = 720) tretje faze in dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije C16010 Kitajske nadaljevalne študije (n = 115), so se naslednji neželeni učinki pri režimu zdravljenja z iksazomibom in režimom zdravljenja s placebom pojavili v približno enakih deležih: utrujenost (28 % v primerjavi s 26 %), zmanjšanje apetita (13 % v primerjavi z 11 %), hipotenzija (5 % v primerjavi s 4 %), srčno popuščanje<sup>†</sup> (5 % pri obeh režimih), aritmija<sup>†</sup> (17 % v primerjavi s 16 %) in okvara jeter, vključno s spremembami vrednosti encimov (11 % v primerjavi z 9 %).

Pogostnost hude (stopnja 3–4) hipokaliemije je bila večja pri režimu zdravljenja z iksazomibom (7 %) kot pri režimu zdravljenja s placebom (2 %).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z iksazomibom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom, so redko poročali o glivični in virusni pljučnici s posledičnim smrtnim izidom.

† Standardizirane MedDRA poizvedbe (SMQ)

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo NINLARO, so poročali o prevelikem odmerjanju. Simptomi prevelikega odmerjanja so na splošno skladni z znanimi tveganji zdravila NINLARO (glejte poglavje 4.8). Prevelik odmerek 12 mg (zaužit naenkrat) je povzročil resne neželene učinke, kot so huda navzea, aspiracijska pljučnica, odpoved več organov in smrt.

V primeru prevelikega odmerjanja iksazomiba specifični antidot ni znan. V primeru prevelikega odmerjanja je bolnika treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8) in zagotoviti ustrezno podporno zdravljenje. Iksazomib se z dializo ne izloči (glejte poglavje 5.2).

Prekomerni odmerki so bili najpogostejši pri bolnikih, ki so šele začeli zdravljenje z zdravilom NINLARO. Z bolniki, ki začnejo zdravljenje, se je treba pogovoriti o pomembnosti natančnega upoštevanja vseh navodil za odmerjanje. Bolnikom naročite, naj jemljejo priporočeni odmerek, kot je določeno, saj se je izkazalo, da prevelik odmerek povzroči smrt.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: L01XG03

#### Mehanizem delovanja

Iksazomibjev citrat je predzdravilo, ki se v fizioloških pogojih hitro hidrolizira do biološke aktivne oblike iksazomiba.

Iksazomib je peroralni, zelo selektivni in reverzibilni zaviralec proteasoma. Iksazomib se prednostno veže in zavira kimotripsinu podobno aktivnost beta 5 podenote 20S proteasoma.

Iksazomib *in vitro* inducira apoptozo več vrst tumorskih celic. Iksazomib *in vitro* deluje citotoksično proti mielomskim celicam bolnikov s ponovitvijo bolezni po večkratnih predhodnih zdravljenjih, vključno z bortezomibom, lenalidomidom in deksametazonom. Kombinacija iksazomiba in lenalidomida ima sinergistične citotoksične učinke na celičnih linijah diseminiranega plazmocitoma. *In vivo* iksazomib kaže protitumorsko aktivnost pri različnih heterolognih tumorskih modelih, vključno z modeli diseminiranega plazmocitoma. Iksazomib *in vitro* prizadene celične tipe v mikrookolju kostnega mozga, vključno z vaskularnimi endotelijskimi celicami, osteoklasti in osteoblasti.

#### Elektrofiziologija srca

Analiza farmakokinetičnih-farmakodinamičnih podatkov pri 245 bolnikih kaže, da iksazomib pri klinično pomembnih izpostavljenostih ni podaljšal intervala QTc. Analiza na osnovi modela kaže, da je pri 4 mg odmerku ocenjena srednja sprememba vrednosti QTcF od izhodišča znašala 0,07 ms (90 % interval zaupanja; -0,22; 0,36). Povezava med koncentracijo iksazomiba in intervalom RR ni bila zaznana, kar kaže, da iksazomib nima klinično pomembnega učinka na srčno frekvenco.

## Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost iksazomiba v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom so vrednotili v mednarodni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji superiornosti 3. faze (C16010) pri bolnikih s ponovitvijo in/ali z neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so se predhodno zdravili z vsaj eno obliko zdravljenja. Skupaj je bilo 722 bolnikov (populacija vseh vključenih bolnikov [ITT; *intent-to treat*]) randomiziranih v razmerju 1 : 1 na zdravljenje s kombinacijo iksazomib, lenalidomid in deksametazon (N = 360; režim zdravljenja z iksazomibom) ali zdravljenje s kombinacijo placebo, lenalidomid in deksametazon (N = 362; režim zdravljenja s placebom) do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli neodzivni diseminirani plazmocitom, vključno s primarno neodzivnostjo, ponovitev diseminiranega plazmocitoma po predhodnem zdravljenju ali ponovitev in neodzivnost na katero koli predhodno zdravljenje. Bolniki, ki so spremenili zdravljenje pred napredovanjem bolezni, so bili primerni za vključitev, prav tako pa tudi bolniki z nadzorovanimi kardiovaskularnimi boleznimi. Iz študije 3. faze so izključili bolnike, ki so bili neodzivni na lenalidomid ali zaviralce proteasoma, in bolnike, ki so se predhodno zdravili z več kot tremi oblikami zdravljenja. Za namene te študije je neodzivna bolezen opredeljena kot napredovanje bolezni ob zdravljenju ali napredovanje v 60 dneh po zadnjem odmerku lenalidomida ali zaviralca proteasoma. Ker je pri teh bolnikih na voljo malo podatkov, je pred uvedbo režima zdravljenja z iksazomibom priporočljivo skrbno ovrednotiti koristi in tveganja.

Tromboprofilaksa je bila priporočljiva pri vseh bolnikih v obeh skupinah zdravljenja v skladu s povzetkom glavnih značilnosti zdravila za lenalidomid. Bolniki so po presoji zdravnika sočasno prejeli zdravila, kot so antiemetiki, protivirusna zdravila in antihistaminiki, in sicer zaradi profilakse in/ali zdravljenja simptomov.

Bolniki so prejeli iksazomib v odmerku 4 mg ali placebo na 1., 8. in 15. dan, lenalidomid (25 mg) od 1. do 21. dne ter deksametazon (40 mg) na 1., 8., 15. in 22. dan 28-dnevnega cikla zdravljenja. Bolniki z okvaro ledvic so začeli odmerke lenalidomida prejeli v skladu z ustreznim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov.

Izhodiščne demografske lastnosti in značilnosti bolezni so bile v študiji uravnotežene in primerljive med obema režimoma zdravljenja. Mediana starost je bila 66 let, razpon od 38 do 91 let, 58 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. 57 % bolnikov je bilo moškega spola. 85 % populacije je bilo belcev, 9 % Azijcev in 2 % črne rase. 93 % bolnikov je imelo stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0-1 in 12 % bolnikov izhodiščni ISS stadij III (N = 90). 25 % bolnikov je imelo kreatininski očistek < 60 ml/min. 23 % bolnikov je imelo bolezen lahkih verig, 12 % bolnikov pa je imelo bolezen merljivo le s testom prostih lahkih verig. 19 % bolnikov je imelo visoko citogenetsko tveganje del[17], t[4;14], t[14;16] (N = 137), 10 % del(17) (N = 69) in 34 % 1q ampfikacijo (1q21) (N = 247). Bolniki so se predhodno zdravili z eno do treh terapij (mediano 1), vključno z bortezomibom (69 %), karfilzomibom (< 1 %), talidomidom (45 %), lenalidomidom (12 %) in melfalanom (81 %). Pri 57 % bolnikov je bila predhodno opravljena presaditev krvotvornih matičnih celic. Pri 77 % bolnikov je prišlo do ponovitve po predhodnih terapijah, 11 % bolnikov pa je bilo neodzivnih na predhodne terapije. Primarna neodzivnost, opredeljena kot najboljši odziv stabilne bolezni ali napredovanje bolezni po vseh predhodnih terapij, je bila dokumentirana pri 6 % bolnikov.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS; *progression-free survival*) po poenoteni kriterijih odziva iz leta 2011, ki jih je pripravila mednarodna delovna skupina za mielom (IMWG; *International Myeloma Working Group*, kar je ovrednotil zaslepljeni neodvisni odbor za presojo odziva (IRC; *independent review committee*) na osnovi centralnih laboratorijskih rezultatov. Odziv so vrednotili na vsake 4 tedne do napredovanja bolezni. Pri primarni analizi (mediano spremljanje 14,7 meseca in mediani cikli 13). je bilo preživetje brez napredovanja statistično pomembno drugačno med skupinami zdravljenja. Rezultati preživetja brez napredovanja bolezni so povzeti v tabeli 4 in prikazani na sliki 1. Izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni pri režimu odmerjanja iksazomiba podpira izboljšanje skupne odzivne stopnje.

**Tabela 4: Preživetje brez napredovanja bolezni in rezultati odziva pri bolnikih z neodzivnim diseminiranim plazmocitomom, ki so se zdravili z iksazomibom ali s placebom v kombinaciji z lenalidomidom in deksametazonom (populacija vseh vključenih bolnikov, primarna analiza)**

	Iksazomib + lenalidomid in deksametazon (N = 360)	Placebo + lenalidomid in deksametazon (N = 362)
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni</b>		
Dogodki, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meseči)	20,6	14,7
p-vrednost*	0,012	
Razmerje ogroženosti <sup>†</sup> (95 % interval zaupanja)	0,74 (0,59; 0,94)	
<b>Delež celokupnega odziva<sup>‡</sup>, n (%)</b>	282 (78,3)	259 (71,5)
<b>Kategorija odziva, n (%)</b>		
Popolni odziv	42 (11,7)	24 (6,6)
Zelo dober delni odziv	131 (36,4)	117 (32,3)
Delni odziv	109 (30,3)	118 (32,6)
<b>Čas do odziva, meseci</b>		
Mediana	1,1	1,9
<b>Trajanje odziva<sup>§</sup>, meseci</b>		
Mediana	20,5	15,0

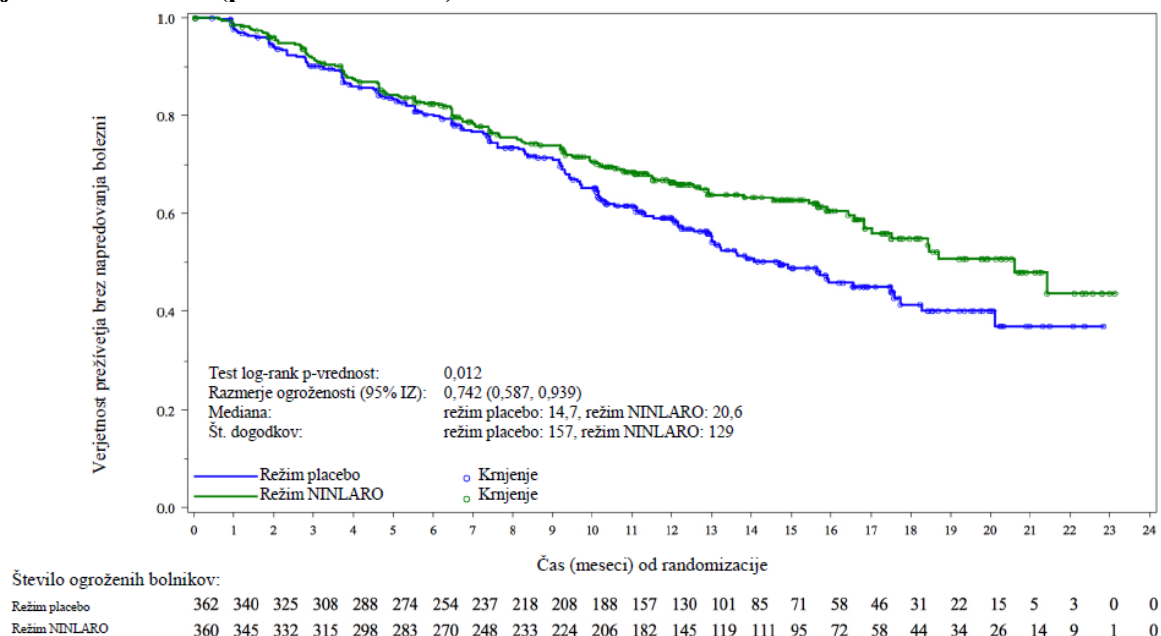
\*p-vrednost na osnovi stratificiranega testa log-rank

<sup>†</sup>Razmerje ogroženosti (RO) na osnovi stratificiranega Coxovega regresijskega modela proporcionalnih hazardov. Razmerje ogroženosti manjše od 1 kaže prednost režima zdravljenja z iksazomibom.

<sup>‡</sup>Delež celokupnega odziva (CRR) = popolni odziv (CR) + zelo dobri delni odziv (VGPR) + delni odziv (PR).

<sup>§</sup>Na osnovi bolnikov z odzivom v populaciji z ovrednotenim odzivom.

**Slika 1: Kaplan Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni v populaciji vseh vključenih bolnikov (primarna analiza)**



Druga, neinferencialna analiza PFS je bila izvedena s mediano spremljanja 23 mesecev. Pri tej analizi je ocenjena mediana preživetja brez napredovanja bolezni pri režimu zdravljenja z iksazomibom znašala 20 mesecev, pri režimu zdravljenja s placebom pa 15,9 meseca (RO = 0,82 [95 % IZ (0,67, 1,0)]) pri populaciji vseh vključenih bolnikov. Pri bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem je bila mediana PFS 18,7 meseca v režimu zdravljenja z iksazomibom in 17,6 mesecev pri režimu zdravljenja s placebom (RO = 0,99). Pri bolnikih, ki so imeli 2 ali 3 predhodne terapije, je bila PFS 22,0 meseca pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 13,0 mesecev pri režimu zdravljenja s placebom (RO = 0,62).

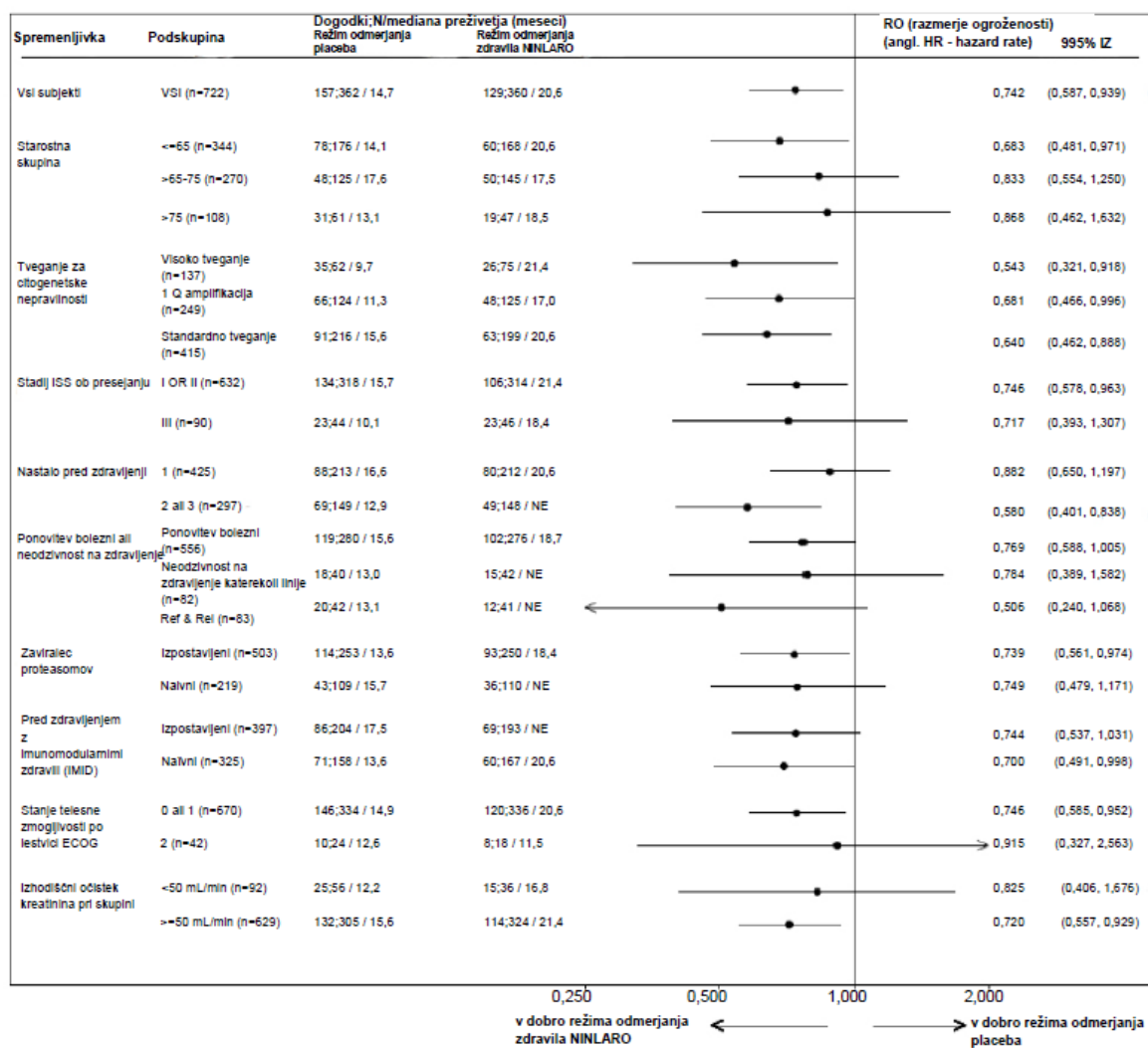
Pri končni analizi celokupnega preživetja (OS; *overall survival*) pri medianem trajanju spremljanja približno 85 mesecev je bila mediana OS v populaciji ITT 53,6 meseca pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 51,6 meseca pri režimu zdravljenja s placebom (RO = 0,94 [95 % IZ: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Pri bolnikih z enim predhodnim zdravljenjem je bila mediana OS 54,3 meseca pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 58,3 meseca pri režimu zdravljenja s placebom (RO = 1,02 [95 % IZ: 0,80, 1,29]). Pri bolnikih, ki so imeli 2 ali 3 predhodne terapije, je bila mediana OS 53,0 mesecev pri režimu zdravljenja z iksazomibom in 43,0 mesecev pri režimu zdravljenja s placebom (RO = 0,85 [95 % IZ: 0,64, 1,11]).

Na Kitajskem je bila izvedena randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija tretje faze (N = 115) s podobno zasnovano in merili primernosti. Veliko bolnikov, vključenih v študijo, je imelo pri začetni diagnozi III stadij bolezni glede na stopnjo razširjenosti bolezni po Durie-Salmonu (69 %) in zgodovino zdravljenja, kjer so prejeli vsaj 2 predhodni zdravljenji (60 %) ter so bili neodzivni na talidomid (63 %). Pri primarni analizi (mediana spremljanja 8 mesecev in mediana 6 ciklov) je bila mediana PFS pri režimu zdravljenja z iksazomibom 6,7 meseca primerjavi s 4 meseci pri režimu zdravljenja s placebom (p-vrednost = 0,035, RO = 0,60). Pri končni analizi celokupnega preživetja po mediani 19,8 meseca se je stopnja celokupnega preživetja pri režimu zdravljenja z iksazomibom v primerjavi z režimom zdravljenja s placebom izboljšala [p-vrednost = 0,0014, RO = 0,42, 95 % IZ 0,242; 0,726].

Ker je diseminirani plazmocitom heterogena bolezen, je korist zdravljenja po podskupinah v 3. fazi študije (C16010) bolnikov lahko različna (glejte sliko 2).



**Slika 2: Drevesni diagram (“forest plot”) preživetja brez napredovanja bolezni v podskupinah**



V študiji 3. faze je (C16010) 10 bolnikov (5 bolnikov pri vsakem režimu zdravljenja) imelo hudo okvaro ledvic ob izhodišču študije. Od 5 bolnikov pri režimu zdravljenja z iksazomibom je en bolnik imel potrjen delni odziv, 3 bolniki pa potrjeno stabilno bolezen (2 bolnika z nepotrjenim delnim odzivom in 1 bolnik z nepotrjenim zelo dobrim delnim odzivom). Od 5 bolnikov pri režimu zdravljenja s placebo sta 2 bolnika imela potrjen zelo dober delni odziv.

Kakovost življenja, ocenjena z globalnimi zdravstvenimi rezultati (EORTC QLQ C30 in MY 20) se je ohranila med zdravljenjem in je bila podobna pri obeh režimih zdravljenja v študiji 3. faze (C16010).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z iksazomibom za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Največje koncentracije iksazomiba v plazmi so dosežene približno eno uro po peroralni uporabi odmerka. Srednja absolutna biološka uporabnost pri peroralni uporabi je 58 %. Vrednost AUC iksazomiba se povečuje proporcionalno v razponu odmerkov od 0,2 do 10,6 mg.

Pri uporabi skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob se je vrednost AUC iksazomiba zmanjšala za 28 % v primerjavi z uporabo odmerka zjutraj na tešče (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Iksazomib se v 99 % veže na proteine v plazmi in porazdeli v rdeče krvne celice pri čemer razmerje AUC kri-plazma znaša 10. Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja znaša 543 litrov.

### Biotransformacija

Po peroralni uporabi z radioaktivnim izotopom označenega odmerka je 70 % celotnega z zdravilom povezanega materiala v plazmi bilo posledica iksazomiba. Po pričakovanjih je glavni mehanizem očistka iksazomiba presnova z multiplimi encimi CYP in ne-CYP proteini. *In vitro* študije z uporabo humanih cDNA-izraženih izoencimov citokroma P450 kažejo, da pri klinično pomembnih koncentracijah iksazomiba pri presnovi iksazomiba v glavnem sodelujejo nespecifični izoencimi CYP, ne-CYP proteini pa pri celokupni presnovi. Pri koncentracijah, ki so bile večje od koncentracij pri klinični uporabi, se je iksazomib presnavljal z multiplimi izooblikami CYP, pri čemer so bili ocenjeni relativni prispevki naslednji: 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) in 2C9 (< 1 %).

### Izločanje

Profil dispozicije iksazomiba je multieksponenten. Na osnovi analize populacijske farmakokinetike sistemski očistek znaša približno 1,86 l/uro z variabilnostjo med bolniki 44 %. Končni razpolovni čas ( $t_{1/2}$ ) iksazomiba je 9,5 dni. Pri tedenskem odmerjanju na 15. dan so pri vrednosti AUC opazili približno 2-kratno kopičenje.

### Izločanje

Po uporabi enkratnega peroralnega odmerka  $^{14}\text{C}$  iksazomiba pri 5 bolnikih z napredovalim rakom, se je 62 % uporabljene radioaktivnosti izločilo z urinom, 22 % pa z blatom. Manj kot 3,5 % uporabljenega odmerka iksazomiba se je z urinom izločilo v nespremenjeni obliki.

### Posebne populacije

#### Okvara jeter

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike je farmakokinetika pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in bolnikih z blago okvaro jeter (vrednost skupnega bilirubina  $\leq$  od ZMN vrednosti in vrednost AST  $>$  od ZMN vrednosti ali vrednost skupnega bilirubina  $>$  1–1,5 x ZMN vrednosti in katera koli vrednost AST) enaka.

Farmakokinetiko iksazomiba so ovrednotili pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter pri odmerku 4 mg (N = 12), zmerno okvaro jeter pri odmerku 2,3 mg (vrednost skupnega bilirubina  $>$  1,5–3 x ZMN vrednosti, N = 13) ali s hudo okvaro jeter pri odmerku 1,5 mg (vrednost skupnega bilirubina  $>$  3 x ZMN vrednosti, N = 18). Pri bolnikih z zmerno ali s hudo okvaro jeter je bil nevezan odmerek, normaliziran na vrednost AUC, večji za 27 % kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavje 4.2).

#### Okvara ledvic

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike je farmakokinetika iksazomiba pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic in bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek  $\geq$  30 ml/min) enaka.

Farmakokinetiko iksazomiba so ovrednotili pri odmerku 3 mg pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek  $\geq 90$  ml/min, N = 18), s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek  $< 30$  ml/min, N = 14), ali bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali zdravljenje z dializo (N = 6). Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki so potrebovali zdravljenje z dializo, je bila vrednost AUC nevezanega zdravila za 38 % večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Med hemodializo izmerjene koncentracije iksazomiba so bile pred in po dializi podobne, kar kaže, da se iksazomib ne izloča z dializo (glejte poglavje 4.2).

#### Starost, spol, rasa

Na osnovi rezultatov analize populacijske farmakokinetike starost (23–91 let), spol, telesna površina (1,2–2,7 m<sup>2</sup>) ali rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na očistek iksazomiba. Pri bolnikih azijskega porekla je bila povprečna vrednost AUC za 35 % večja, vendar pa so se vrednosti AUC iksazomiba pri bolnikih bele rase in azijskega porekla prekrivale.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### Mutagenost

Iksazomib ni deloval mutageno pri bakterijskem testu povratnih mutacij (Amesov test) ali klastogeno pri mikronukleusnemu testu na kostnem mozgu miši. Iksazomib je bil pozitiven pri *in vitro* testu klastogenosti na humanih limfocitih iz periferne krvi. Vendar pa je bil iksazomib negativen pri *in vivo* testu komet pri miših, pri katerem je bil odstotek repne DNA ovrednoten v želodcu in jetrih. Na osnovi dokazov lahko torej sklepamo, da iksazomib ne predstavlja genotoksičnega tveganja.

#### Razmnoževanje in razvoj zarodkov/plodov

Iksazomib je pri brejih podganah in kunčicah imel toksične učinke za zarodke/plodove le pri odmerkih, ki so bili toksični za matere, in pri izpostavljenostih, ki so bile nekoliko večje od izpostavljenosti, opažene pri bolnikih pri uporabi priporočenega odmerka. Študije vplivov iksazomiba na plodnost in zgodnji embrionalni razvoj ter študije prenatalne in postnatalne toksičnosti niso bile izvedene, so pa vrednotenje vplivov na reproduktivna tkiva izvedli v študijah splošne toksičnosti. Pri do 6-mesečni uporabi iksazomiba pri podganah in do 9-mesečni uporabi iksazomiba pri psih niso opazili vplivov iksazomiba na reproduktivne organe samcev ali samic.

#### Toksični in/ali farmakološki učinki pri živalih

V študijah ponavljajočih se odmerkov v več ciklih, izvedenih pri podganah in psih, so glavni ciljni organi vključevali prebavila, limfoidno tkivo in živčevje. Pri 9-mesečni študiji (10 ciklov) pri psih, ki so zdravilo prejemale peroralno po shemi odmerjanja, ki je posnemala režim klinične uporabe (28-dnevni cikel), so bili mikroskopski učinki na nevrone na splošno minimalni, opazili pa so jih le pri odmerku 0,2 mg/kg (4 mg/m<sup>2</sup>). Večina sprememb na ciljnih organih je po prekinitvi uporabe zdravila deloma ali popolno izzvenela, z izjemo sprememb na spinalnih ganglijih in dorzalni hrbtenjači.

Študija porazdelitve po tkivih po peroralni uporabi pri podganah je pokazala, da so možgani in hrbtenjača med tkivi z najmanjšimi vrednostmi, kar kaže, da je prehajanje iksazomiba skozi krvno-možgansko pregrado omejeno, vendar pa pomen tega za človeka ni znan.

Neklinične študije farmakološke varnosti tako *in vitro* (hERG kanalčki) kot *in vivo* (telemetrično spremljanje psov po enkratnem peroralnem odmerku) niso pokazale nobenega učinka iksazomiba na delovanje kardiovaskularnega ali respiratornega sistema pri vrednostih AUC, ki so bile več kot 8-krat večje od klinične vrednosti.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

#### NINLARO 2,3 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule

Mikrokristalna celuloza  
Magnezijev stearat  
Smukec

##### Ovojnica kapsule

Želatina  
Titanov dioksid (E171)  
Rdeči železov oksid (E172)

##### Črnilo za tisk

Šelak  
Propilenglikol  
Kalijev hidroksid  
Črni železov oksid (E172)

#### NINLARO 3 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule

Mikrokristalna celuloza  
Magnezijev stearat  
Smukec

##### Ovojnica kapsule

Želatina  
Titanov dioksid (E171)  
Črni železov oksid (E172)

##### Črnilo za tisk

Šelak  
Propilenglikol  
Kalijev hidroksid  
Črni železov oksid (E172)

#### NINLARO 4 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule

Mikrokristalna celuloza  
Magnezijev stearat  
Smukec

##### Ovojnica kapsule

Želatina  
Titanov dioksid (E171)  
Rumeni železov oksid (E172)  
Rdeči železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

Šelak

Propilenglikol

Kalijev hidroksid

Črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC-aluminij/aluminij pretisni omot z eno kapsulo, ki je zaprt v zloženki.

Ena škatla vsebuje tri posamezna pakiranja s po eno kapsulo v pretisnem omotu v zloženki.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

Iksazomib je citotoksično zdravilo. Kapsulo lahko iz ovojnine vzamete šele neposredno pred uporabo. Kapsul ne smete odpirati ali drobiti. Izogibati se morate neposrednemu stiku z vsebino kapsule. Če se kapsula zdrobi, med čiščenjem ne smete dvigati prahu. V primeru stika kožo temeljito umijte z milom in vodo.

Neuporabljenno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danska

medinfoEMEA@takeda.com

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 21. november 2016

Datum zadnjega podaljšanja: 1. september 2023

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE POSAMEZNA PAKIRANJA Z ZLOŽENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 2,3 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

3 pakiranja z 1 trdo kapsulo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1094/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NINLARO 2,3 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE ENO ZLOŽENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 2,3 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1094/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NINLARO 2,3 mg

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI****ZLOŽENKA****1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 2,3 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN****3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsule ne smete drobiti, odpirati ali žvečiti. Kapsulo zdravila NINLARO pogoltnite celo skupaj z vodo vsak teden ob istem času, vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po kakršni koli hrani.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharma A/S

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT V ZLOŽENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 2,3 mg  
iksazomib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE POSAMEZNA PAKIRANJA Z ZLOŽENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 3 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

3 pakiranja z 1 trdo kapsulo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1094/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NINLARO 3 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE ENO ZLOŽENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 3 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1094/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NINLARO 3 mg

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI****ZLOŽENKA****1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 3 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN****3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsule ne smete drobiti, odpirati ali žvečiti. Kapsulo zdravila NINLARO pogoltnite celo skupaj z vodo vsak teden ob istem času, vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po kakršni koli hrani.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharma A/S

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT V ZLOŽENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 3 mg  
iksazomib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE POSAMEZNA PAKIRANJA Z ZLOŽENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 4 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

3 pakiranja z 1 trdo kapsulo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1094/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NINLARO 4 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI**

**ŠKATLA, KI VSEBUJE ENO ZLOŽENKO**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 4 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/16/1094/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NINLARO 4 mg

**PODATKI NA VMESNI OVOJNINI****ZLOŽENKA****1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 4 mg trde kapsule  
iksazomib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN****3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

trda kapsula

1 trda kapsula

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Kapsule ne smete drobiti, odpirati ali žvečiti. Kapsulo zdravila NINLARO pogoltnite celo skupaj z vodo vsak teden ob istem času, vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po kakršni koli hrani.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK****7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

citotoksično

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE****10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharma A/S

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT V ZLOŽENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

NINLARO 4 mg  
iksazomib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

**NINLARO 2,3 mg trde kapsule**  
**NINLARO 3 mg trde kapsule**  
**NINLARO 4 mg trde kapsule**  
iksazomib

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo NINLARO in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NINLARO
3. Kako jemati zdravilo NINLARO
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila NINLARO
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

## **1. Kaj je zdravilo NINLARO in za kaj ga uporabljamo**

### **Kaj je zdravilo NINLARO**

Zdravilo NINLARO je zdravilo za zdravljenje rakavih obolenj. Vsebuje učinkovino iksazomib, ki je 'zaviralec proteasoma'.

Zdravilo NINLARO uporabljamo za zdravljenje raka kostnega mozga, imenovanega diseminirani plazmocitom. Učinkovina iksazomib deluje tako, da zavre delovanje proteasomov, celičnih sestavin, ki razgrajujejo beljakovine in so pomembne za preživetje celice. Ker mielomske celice (tumske celice) proizvajajo veliko beljakovin, lahko iksazomib z zavrtjem delovanja proteasomov uniči rakave celice.

### **Za kaj uporabljamo zdravilo NINLARO**

Zdravilo NINLARO uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma pri odraslih. Zdravilo NINLARO boste uporabljali skupaj z lenalidomidom in deksametazonom, dvema drugima zdraviloma, ki ju uporabljamo za zdravljenje diseminiranega plazmocitoma.

### **Kaj je diseminirani plazmocitom**

Diseminirani plazmocitom je krvni rak, ki prizadene celice, imenovane plazmatke. Plazmatke so krvne celice, ki normalno proizvajajo beljakovine, ki se borijo proti okužbam. Bolniki z diseminiranim plazmocitomom imajo rakavo spremenjene plazmatke, imenovane tudi mielomske celice, ki lahko poškodujejo kosti. Beljakovine, ki jih proizvajajo mielomske celice, lahko poškodujejo ledvice. Zdravljenje diseminiranega plazmocitoma vključuje uničenje mielomskih celic in zmanjšanje simptomov bolezni.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo NINLARO**

### **Ne jemljite zdravila NINLARO**

- če ste alergični na iksazomib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če ste glede gornje navedbe kakor koli negotovi, se pred začetkom jemanja zdravila NINLARO posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila NINLARO ali med zdravljenjem se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate ali ste kdaj imeli težave s krvavitvami;
- če imate dolgotrajne težave s siljenjem na bruhanje, z bruhanjem ali drisko;
- ste kdaj imeli težave z živci, vključno z mravljinčenjem in omrtnostjo;
- če ste otekali;
- če imate že dlje časa izpuščaj ali hud kožni izpuščaj z luščenjem kože in razjedami po ustni votlini (Stevens-Johnsonov sindrom ali toksično epidermalno nekrolizo, glejte poglavje 4);
- če imate ali ste kdaj imeli kakršne koli težave z jetri ali ledvicami. V tem primeru bo odmerek zdravila morda treba prilagoditi;
- če imate ali ste kdaj imeli bolezen majhnih krvnih žil, znano kot trombotična mikroangiopatija ali trombotična trombocitopenična purpura. Obvestite zdravnika, če opazite utrujenost, zvišano telesno temperaturo, pojav modric, krvavitve, zmanjšano pogostnost uriniranja, otekanje, zmedenost, izgubo vida in epileptične napade.

Zdravnik vas bo naročal na redne kontrolne preglede in skrbno nadziral zdravljenje. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom NINLARO in med zdravljenjem bo zdravnik s krvnimi preiskavami preverjal, če je število krvnih celic dovolj visoko.

### **Otroci in mladostniki**

Pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, uporaba zdravila NINLARO ni priporočljiva.

### **Druga zdravila in zdravilo NINLARO**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki jih lahko dobite brez recepta, kot so vitamini ali zdravila rastlinskega izvora. Druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila NINLARO. Bodite še posebej pozorni, da boste zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro obvestili, če jemljete katero koli od naslednjih zdravil: karbamazepin, fenitoin, rifampicin ali šentjanževko (*Hypericum perforatum*). Ta zdravila lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila NINLARO, zato se je treba uporabiti teh zdravil izogibati.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila NINLARO ne uporabljajte med nosečnostjo, saj lahko škoduje nerojenemu otroku. Med uporabo zdravila NINLARO je treba prekiniti dojenje.

Med zdravljenjem z zdravilom NINLARO ne smete zanositi ali dojiti. Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Med zdravljenjem in še 90 dni po njegovem koncu morajo ženske v rodni dobi in moški, ki bi lahko spočeli otroka, uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, morajo dodatno uporabljati še mehansko obliko kontracepcije. Če med jemanjem zdravila NINLARO zanosite/partnerica zanosi, o tem nemudoma obvestite zdravnika.

Ker se zdravilo NINLARO uporablja v kombinaciji z lenalidomidom, se morate držati programa za preprečevanje nosečnosti, ki velja za lenalidomid, saj lahko lenalidomid škoduje nerojenemu otroku.

Glejte navodili za uporabo lenalidomida in deksametazona za dodatne informacije o nosečnosti in dojenju.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo NINLARO lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Med jemanjem zdravila NINLARO lahko začitite utrujenost in omotico. V primeru pojava teh neželenih učinkov ne smete voziti vozil ali upravljati strojev.

### 3. Kako jemati zdravilo NINLARO

Zdravljenje z zdravilom NINLARO mora predpisati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju diseminiranega plazmocitoma. Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta.

Zdravilo NINLARO uporabljamo skupaj z lenalidomidom (zdravilo, ki vpliva na delovanje imunskega sistema) in deksametazonom (protivnetno zdravilo).

Zdravljenje z zdravilom NINLARO, lenalidomidom in deksametazonom poteka v 4-tedenskih ciklih. Zdravilo NINLARO se jemlje enkrat na teden (na isti dan v tednu) prve 3 tedne vsakega cikla zdravljenja. Priporočeni odmerek je ena 4 mg kapsula peroralno (skozi usta).

Priporočeni odmerek lenalidomida je 25 mg enkrat na dan prve 3 tedne vsakega cikla zdravljenja. Priporočeni odmerke deksametazona je 40 mg enkrat na teden na isti dan v tednu vse 4 tedne vsakega cikla zdravljenja.

#### Shema odmerjanja: Jemanje zdravila NINLARO skupaj z lenalidomidom in deksametazonom

✓ Vzemite zdravilo

28-dnevni cikel (4-tedenski cikel)								
	1. teden		2. teden		3. teden		4. teden	
	1. dan	2. do 7. dan	8. dan	9. do 14. dan	15. dan	16. do 21. dan	22. dan	23. do 28. dan
NINLARO	✓		✓		✓			
lenalidomid	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno	✓	✓ dnevno		
deksametazon	✓		✓		✓		✓	

Za nadaljnje informacije o uporabi in učinkih drugih zdravil preberite tudi ustrezno navodilo za uporabo, ki je priloženo tem zdravilom.

Bolnikom, ki imajo težave z jetri ali ledvicami, lahko zdravnik predpiše zdravljenje s 3 mg kapsulami zdravila NINLARO. V primeru pojava neželenih učinkov lahko zdravnik predpiše zdravljenje s 3 mg ali 2,3 mg kapsulami zdravila NINLARO. Zdravnik lahko prilagodi tudi odmerke drugih zdravil.

#### Kako in kdaj vzeti zdravilo NINLARO

- zdravilo NINLARO vzemite vsaj eno uro pred ali vsaj dve uri po hrani.
- kapsulo pogoltnite celo skupaj z vodo. Kapsule ne smete drobiti, žvečiti ali odpirati.
- vsebina kapsule ne sme priti v stik s kožo. Če prašek po nesreči pride v stik s kožo, kožo temeljito umijte z milom in vodo. Če se kapsula zdrobi, prašek previdno očistite brez dviganja prahu v zrak.

#### Če ste vzeli večji odmerek zdravila NINLARO, kot bi smeli

Nenamerno prevelik odmerek lahko povzroči resne neželene učinke. Če ste vzeli večji odmerek zdravila NINLARO, kot bi smeli, se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali poiščite zdravniško pomoč v najbližjem urgentnem centru. Ovojnino zdravila vzemite s seboj.

#### Trajanje zdravljenja z zdravilom NINLARO

Z zdravljenjem morate nadaljevati, dokler vam zdravnik ne naroči, da prenehajte.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo NINLARO**

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila ali ste odmerek odložili, pozabljeni odmerek vzemite, če je do naslednjega predvidenega odmerka še več kot 3 dni oziroma 72 ur. Če je do naslednjega predvidenega odmerka manj kot 3 dni oziroma 72 ur, pozabljenega odmerka ne smete vzeti.

Če potem, ko ste vzeli odmerek zdravila bruhate, ne smete vzeti dodatnega odmerka. Vzemite le naslednji predvideni odmerek ob predvidenem času.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Če opazite katerega od naslednjih simptomov, prenehajte uporabljati iksazomib in takoj poiščite zdravniško pomoč:**

- rdečkaste neizrazite, tarčne ali okrogle lise na trupu, pogosto z osrednjimi mehurji, luščenje kože, razjede v ustih, žrelu, nosu, genitalijah in očeh. Pred temi resnimi kožnimi izpuščaji se lahko pojavijo vročina in gripi podobni simptomi (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov).

**Zdravnika ali farmacevta nemudoma obvestite, če se pojavi kateri koli od naslednjih zelo pogostih resnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov:**

- zmanjšanje števila trombocitov v krvi (trombocitopenija), kar lahko poveča tveganje za krvavitve iz nosu in hiter pojav modric
- siljenje na bruhanje, bruhanje in driska
- odrevenelost, mravljinca ali pekoč občutek v rokah in nogah (periferna nevropatija)
- otekanje nog ali stopal (periferni edem)
- kožni izpuščaj, ki je lahko srbeč, in omejen na posamezne predele ali razširjen po celem telesu
- kašelj, nelagodje ali bolečina v prsnem košu, zamašen nos (bronhitis)

**Poleg tega zdravnika nemudoma obvestite, če opazite katerega izmed redkih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo pri največ 1 od 1000 bolnikov:**

- hud kožni izpuščaj, kot sta rdeči do škrlatni izpuščaj (Sweetov sindrom)
- mišična oslabeledost, izguba občutkov v prstih na nogah ali stopalih ali izguba sposobnosti gibanja nog (transverzalni mielitis)
- spremembe vida, spremembe duševnega stanja ali epileptični napadi (sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije)
- hitro odmrtnje rakavih celic, kar lahko povzroči omotico, zmanjšano pogostnost uriniranja, zmedenost, bruhanje, siljenje na bruhanje, otekanje, težko dihanje (kratka sapa) ali motnje srčnega ritma (sindrom tumorske lize)
- redka krvna bolezen, ki je posledica nastanka krvnih strdkov, in lahko povzroči utrujenost, zvišano telesno temperaturo, pojav modric, krvavitve, na primer krvavitve iz nosu, zmanjšano pogostnost uriniranja, otekanje, zmedenost, izgubo vida in epileptične napade (trombotična mikroangiopatija, trombotična trombocitopenična purpura)
- otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla, težave z dihanjem ali požiranjem, piskanje, stiskanje v prsih ali omotica, srbenje kože in koprivnica (angioedem ali anafilaktična reakcija).

### **Drugi možni neželeni učinki**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če kateri koli od spodaj navedenih neželenih učinkov postane resen.

**Zelo pogosti: se lahko pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov**

- zaprtje
- bolečine v hrbtu

- simptomi podobni gripi (okužba zgornjih dihal)
- občutek utrujenosti ali oslabelosti (utrujenost)
- zmanjšano število belih krvnih celic imenovanih nevtrofilci (nevtropenija), kar lahko poveča tveganje za okužbo
- zmanjšanje želje po hrani (zmanjšanje apetita)
- nepravilen srčni utrip (aritmija)
- težave z vidom, vključno z zamegljenim vidom, suhimi očmi in pordelimi očmi (konjunktivitis)

**Pogosti: se lahko pojavijo pri do 1 od 10 bolnikov**

- ponovna aktivnost virusa noric (pasavec), kar lahko povzroči kožni izpuščaj in bolečino (herpes zoster)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- težko dihanje (kratka sapa) ali trdovraten kašelj ali piskajoče dihanje (srčno popuščanje)
- rumeno obarvanje očesnih beločnic in kože (zlatenica, ki je lahko simptom okvare jeter)
- zmanjšanje vrednosti kalija v krvi (hipokaliemija)

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila NINLARO

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnih omotih, ovojnini v obliki listnice in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Kapsulo vzemite iz ovojnine neposredno pred uporabo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite kakršno koli poškodbo ali druge znake, da je bila ovojnina zdravila že odprta.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo NINLARO

NINLARO 2,3 mg trde kapsule:

- učinkovina je iksazomib. Ena kapsula vsebuje 2,3 mg iksazomiba (v obliki 3,3 mg iksazomibijevega citrata).
- druge sestavine zdravila so:
  - vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in smukec.
  - ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171) in rdeči železov oksid (E172).

- črnilo za tisk vsebuje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

NINLARO 3 mg trde kapsule:

- učinkovina je iksazomib. Ena kapsula vsebuje 3 mg iksazomiba (v obliki 4,3 mg iksazomibijevega citrata).
- druge sestavine zdravila so:
  - vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in smuhec.
  - ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171) in črni železov oksid (E172).
  - črnilo za tisk vsebuje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

NINLARO 4 mg trde kapsule:

- učinkovina je iksazomib. Ena kapsula vsebuje 4 mg iksazomiba (v obliki 5,7 mg iksazomibijevega citrata).
- druge sestavine zdravila so:
  - vsebina kapsule: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat in smuhec.
  - ovojnica kapsule vsebuje: želatino, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).
  - črnilo za tisk vsebuje: šelak, propilenglikol, kalijev hidroksid in črni železov oksid (E172).

#### **Izgled zdravila NINLARO in vsebina pakiranja**

NINLARO 2,3 mg trde kapsule: Svetlo rožnata trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na pokrovčku in "2.3 mg" na telesu.

NINLARO 3 mg trde kapsule: Svetlo siva trda kapsula velikosti 4, s črno oznako "Takeda" na pokrovčku in "3 mg" na telesu.

NINLARO 4 mg trde kapsule: Svetlo oranžna trda kapsula velikosti 3, s črno oznako "Takeda" na pokrovčku in "4 mg" na telesu.

Eno pakiranje vsebuje 3 trde kapsule (tri posamezne škatle, v katerih je pretisni omot, zaprt v zloženko. V vsakem pretisnem omotu je ena kapsula).

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

#### **Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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 AS  
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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO  
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za iksazomib je PRAC sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Glede na razpoložljive podatke o toksični epidermalni nekrolizi (TEN) iz spontanih poročil, ki vključujejo 6 primerov s tesno časovno povezavo, in glede na to, da je Stevenov-Johnsonov sindrom (SJS) že označen, poročevalec odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med iksazomibom in toksično epidermalno nekrolizo vsaj razumna možnost. Poročevalec odbora PRAC je sklenil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo iksazomib, ustrezno spremeniti.

Glede na razpoložljive podatke o anafilaktični reakciji in angioedemu iz kliničnih preskušanj in spontanih poročil, vključno s 23 primeri s tesno časovno povezavo in 10 primeri z izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja, poročevalec odbora PRAC meni, da je vzročna povezava med iksazomibom in temi dogodki vsaj razumna možnost. Poročevalec odbora PRAC je sklenil, da je treba ustrezno spremeniti informacije o zdravilih, ki vsebujejo iksazomib.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

### **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za iksazomib odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) iksazomib nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.