

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 2,3 mg capsule
NINLARO 3 mg capsule
NINLARO 4 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

NINLARO 2,3 mg capsule

Fiecare capsulă conține 2,3 mg ixazomib (sub formă de 3,3 mg citrat de ixazomib)

NINLARO 3 mg capsule

Fiecare capsulă conține 3 mg ixazomib (sub formă de 4,3 mg citrat de ixazomib)

NINLARO 4 mg capsule

Fiecare capsulă conține 4 mg ixazomib (sub formă de 5,7 mg citrat de ixazomib)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

NINLARO 2,3 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de culoare roz deschis, mărimea 4, inscripționată cu cerneală neagră cu „Takeda” pe capacul fără filet al capsulei și cu „2,3 mg” pe corpul capsulei.

NINLARO 3 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de culoare gri deschis, mărimea 4, inscripționată cu cerneală neagră cu „Takeda” pe capacul fără filet al capsulei și cu „3 mg” pe corpul capsulei.

NINLARO 4 mg capsule

Capsulă gelatinoasă, de culoare portocaliu deschis, mărimea 3, inscripționată cu cerneală neagră cu „Takeda” pe capacul fără filet al capsulei și cu „4 mg” pe corpul capsulei.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

NINLARO, în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu mielom multiplu care au urmat cel puțin un tratament anterior.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu.

Doze

Doza inițială recomandată de ixazomib este 4 mg, administrată pe cale orală o dată pe săptămână, în Zilele 1, 8 și 15 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în Zilele 1-21 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Doza inițială recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată în Zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de tratament de 28 de zile.

Schema de administrare: ixazomib administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2-7	Ziua 8	Zilele 9-14	Ziua 15	Zilele 16-21	Ziua 22	Zilele 23-28
ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomidă	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic		
Dexametazonă	✓		✓		✓		✓	

✓ = administrarea medicamentului

Pentru informații suplimentare privind lenalidomida și dexametazona, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) aferent acestor medicamente.

Înainte de inițierea unui nou ciclu de tratament:

- Numărul absolut de neutrofile trebuie să fie $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Numărul de trombocite trebuie să fie $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- În general, în caz de toxicitate non-hematologică, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau $\leq$ gradul 1, la latitudinea medicului.

Tratamentul trebuie continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Tratamentul cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă pe o durată mai mare de 24 de cicluri trebuie să aibă ca bază evaluarea individuală a raportului beneficiu-risc, deoarece datele privind toleranța și toxicitatea pe o perioadă mai lungă de 24 de cicluri sunt limitate (vezi pct. 5.1).

Doze întârziate sau omise

În cazul în care o doză de ixazomib este întârziată sau omisă, doza trebuie administrată numai dacă următoarea doză este programată la o distanță de ≥ 72 de ore. O doză omisă nu trebuie administrată cu mai puțin de 72 de ore înainte de următoarea doză programată. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă un pacient vomită după administrarea unei doze, nu trebuie să ia din nou doza, ci trebuie să reia administrarea la momentul următoarei doze programate.

Modificarea dozei

Etapele de reducere a dozei de ixazomib sunt prezentate în Tabelul 1, iar îndrumările de modificare a dozei sunt furnizate în Tabelul 2.

Tabelul 1: Etapele de reducere a dozei de ixazomib

Doza inițială recomandată*	Prima reducere la	A doua reducere la	Întrerupere
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Doză redusă recomandată de 3 mg în prezența insuficienței hepatice moderate sau severe, insuficienței renale severe sau bolii renale în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă.

Se recomandă o abordare alternantă a modificării dozei pentru ixazomib și lenalidomidă, din cauza suprapunerii toxicităților care determină trombocitopenie, neutropenie și erupție cutanată. Din cauza acestor toxicități, prima etapă în modificarea dozei este aceea de a reduce doza de lenalidomidă/înceta administrarea acesteia. Consultați RCP aferent lenalidomidei, pct. 4.2, pentru etapele de reducere a dozei pentru aceste toxicități.

Tabelul 2: Ghid de modificare a dozei pentru ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

Toxicități hematologice	Măsuri recomandate
Trombocitopenie (număr de trombocite)	
Număr de trombocite < 30.000/mm ³	• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă cu doza imediat inferioară, conform RCP aferent acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul de trombocite scade din nou la < 30.000/mm³, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul de trombocite ajunge la $\geq 30.000/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Neutropenie (număr absolut de neutrofile)	
Număr absolut de neutrofile < 500/mm ³	• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. Luați în considerare posibilitatea adăugării de G-CSF, conform ghidurilor clinice. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform informațiilor de prescriere aferente acestui medicament, și reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei. • Dacă numărul absolut de neutrofile scade din nou la < 500/mm³, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când numărul absolut de neutrofile este $\geq 500/\text{mm}^3$. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*

Toxicități non-hematologice	Măsuri recomandate
Erupție cutanată	
Gradul [†] 2 sau 3	• Întrerupeți tratamentul cu lenalidomidă până când erupția cutanată revine la $\leq$ gradul 1. • După recuperare, reluați tratamentul cu lenalidomidă la următorul nivel inferior al dozei, conform RCP aferent acestui medicament. • Dacă erupția cutanată de gradul 2 sau 3 reapare, întrerupeți tratamentul cu ixazomib și lenalidomidă până când erupția cutanată revine la $\leq$ gradul 1. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei și tratamentul cu lenalidomidă la nivelul cel mai recent al dozei.*
Gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Neuropatie periferică	
Neuropatie periferică de gradul 1 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 2	• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib până când neuropatia periferică revine la $\leq$ gradul 1 fără durere sau la valoarea inițială a pacientului. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la nivelul cel mai recent al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 2 însoțită de durere sau neuropatie periferică de gradul 3	• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau $\leq$ gradul 1, la latitudinea medicului. • După recuperare, reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.
Neuropatie periferică de gradul 4	Întrerupeți schema de tratament.
Alte toxicități non-hematologice	
Alte toxicități non-hematologice de gradul 3 sau 4	• Întrerupeți tratamentul cu ixazomib. În general, în caz de toxicitate, înainte de reluarea tratamentului cu ixazomib, starea pacientului ar trebui să revină la cea inițială sau cel mult la gradul 1, la latitudinea medicului. • Dacă toxicitatea este cauzată de ixazomib, după recuperare reluați tratamentul cu ixazomib la următorul nivel inferior al dozei.

*În cazul în care situația se repetă, alternați modificarea dozei de lenalidomidă și de ixazomib

[†]Clasificare pe baza criteriilor terminologice uzuale ale Institutului Național pentru Cancer (National Cancer Institute) (CTCAE) versiunea 4.03.

Medicamente administrate concomitent

Trebuie luată în considerare profilaxia antivirală la pacienții tratați cu ixazomib, în scopul reducerii riscului de reactivare a virusului herpes zoster. Pacienții incluși în studiile efectuate cu ixazomib, cărora li s-a administrat tratament antiviral profilactic, au prezentat o incidență mai redusă a infecției cu herpes zoster comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat tratament profilactic.

Se recomandă tromboprofilaxia la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, iar aceasta trebuie să se bazeze pe evaluarea riscurilor subiacente ale pacientului și pe starea clinică a acestuia.

Pentru alte medicamente a căror administrare concomitentă ar putea fi necesară, consultați RCP aferent lenalidomidei și dexametazonei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de ixazomib la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Întreruperea tratamentului la pacienți cu vârsta > 75 ani a fost raportată la 13 pacienți (28%) aflați în schema de tratament cu ixazomib și la 10 pacienți (16%) aflați la schema de tratament cu placebo. Au fost observate aritmii cardiace la pacienți cu vârsta > 75 ani la 10 pacienți (21%) aflați la schema de tratament cu ixazomib și la 9 pacienți (15%) aflați la schema de tratament cu placebo.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei de ixazomib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq$ limita superioară a valorilor normale (LSVN) și aspartataminotransferaza (AST) > LSVN sau bilirubina totală > 1-1,5 x LSVN și orice valoare a AST). Se recomandă administrarea dozei reduse de 3 mg la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (bilirubina totală > 1,5-3 x LSVN) sau severă (bilirubina totală > 3 x LSVN) (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei de ixazomib la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei $\geq$ 30 ml/min). Se recomandă administrarea dozei reduse de 3 mg la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) sau cu boală renală în stadiu terminal (BRST) care necesită dializă. ixazomib nu este dializabil; prin urmare, poate fi administrat fără a se ține seama de momentul dializei (vezi pct. 5.2).

Consultați RCP aferent lenalidomidei pentru recomandările de dozare la pacienții cu insuficiență renală.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ixazomib la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ixazomib este utilizat pentru administrare orală.

Ixazomib trebuie administrat la aproximativ aceeași oră în Zilele 1, 8 și 15 ale fiecărui ciclu de tratament, cu cel puțin o oră înainte sau cu cel puțin 2 ore după masă (vezi pct. 5.2). Capsula trebuie înghițită întreagă, cu apă. Nu trebuie spartă, mestecată sau desfăcută (vezi pct. 6.6).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru contraindicații suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile speciale pentru utilizare consultați RCP aferent acestor medicamente.

Trombocitopenie

A fost raportată trombocitopenia în asociere cu ixazomib (vezi pct. 4.8), cea mai mică valoare a numărului de trombocite fiind atinsă de regulă între Zilele 14-21 ale fiecărui ciclu de 28 de zile, iar revenirea la valorile inițiale având loc până la începutul următorului ciclu (vezi pct. 4.8).

În timpul tratamentului cu ixazomib numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin lunar. În primele trei cicluri trebuie luată în considerare monitorizarea mai frecventă, conform RCP aferent lenalidomidei. Trombocitopenia poate fi tratată prin modificarea dozei (vezi pct. 4.2) și transfuzii de masă trombocitară, conform ghidurilor medicale standard.

Toxicități gastro-intestinale

Au fost raportate diaree, constipație, greață și vărsături în asociere cu ixazomib, care ocazional necesită utilizarea de medicamente antiemetice și antidiareice și tratament de susținere (vezi pct. 4.8). Doza trebuie ajustată pentru simptome severe (gradul 3-4) (vezi pct. 4.2). În caz de evenimente gastro-intestinale severe se recomandă monitorizarea concentrației serice de potasiu.

Neuropatie periferică

A fost raportată neuropatie periferică în asociere cu ixazomib (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie monitorizat pentru depistarea simptomelor de neuropatie periferică. Pacienții care prezintă neuropatie periferică nou instalată sau care se agravează pot necesita modificarea dozei (vezi pct. 4.2).

Edem periferic

A fost raportat edem periferic în asociere cu ixazomib (vezi pct. 4.8). Pacientul trebuie evaluat pentru depistarea cauzelor subiacente și, dacă este necesar, trebuie să i se asigure asistență medicală de susținere. Doza de dexametazonă trebuie ajustată conform informațiilor de prescriere aferente acestora sau ixazomib pentru simptome de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Reacții cutanate

A fost raportată erupție cutanată în asociere cu ixazomib (vezi pct. 4.8). Erupția cutanată trebuie tratată prin măsuri de susținere sau prin modificarea dozei, dacă este de gradul 2 sau mai mare (vezi pct. 4.2).

Microangiopatie trombotică

Au fost raportate cazuri de microangiopatie trombotică (MAT), inclusiv de purpură trombocitopenică trombotică (PTT), la pacienții cărora li s-a administrat ixazomib. Unele dintre aceste evenimente au fost letale. Semnele și simptomele MAT trebuie monitorizate. Dacă există suspiciunea unui astfel de diagnostic, administrarea de ixazomib trebuie oprită, iar pacienții trebuie evaluați pentru depistarea unei posibile MAT. Dacă diagnosticul de MAT este exclus, poate fi reinițiat tratamentul cu ixazomib. Nu se cunosc aspecte legate de siguranța reinițierii tratamentului cu ixazomib la pacienții care au avut MAT.

Hepatotoxicitate

Au fost raportate mai puțin frecvent leziuni hepatice induse de medicament, leziuni hepatocelulare, steatoză hepatică, hepatită colestatică și hepatotoxicitate în asociere cu ixazomib (vezi pct. 4.8). Este necesară monitorizarea periodică a nivelului enzimelor hepatice, iar doza trebuie ajustată pentru simptome de gradul 3 sau 4 (vezi pct. 4.2).

Sarcina

Femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib. Dacă se utilizează ixazomib în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu ixazomib, aceasta trebuie să fie informată cu privire la riscurile potențiale pentru făt.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive extrem de eficace în timpul administrării ixazomib și timp de 90 de zile după încetarea tratamentului (vezi pct. 4.5 și 4.6). Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă

Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (SEPR) a apărut la pacienți cărora li s-a administrat ixazomib. SEPR este o tulburare neurologică rară, reversibilă, care se poate manifesta prin convulsii, hipertensiune arterială, cefalee, conștiență modificată și tulburări de vedere. Pentru confirmarea diagnosticului se utilizează o metodă de imagistică cerebrală, preferabil imagistică prin rezonanță magnetică. La pacienții la care apare SEPR, tratamentul cu ixazomib trebuie întrerupt.

Inductori puternici ai CYP3A

Inductorii puternici pot reduce eficacitatea ixazomib; prin urmare, trebuie evitată utilizarea concomitentă a inductorilor puternici ai CYP3A, cum sunt carbamazepina, fenitoina, rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) (vezi pct. 4.5 și 5.2). Dacă administrarea concomitentă a unui inductor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, monitorizați îndeaproape pacienții pentru ținerea bolii sub control.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Inhibitori ai CYP

Administrarea concomitentă de ixazomib și claritromicină, un inhibitor puternic al CYP3A, nu determină modificări semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice la ixazomib. C_{max} a ixazomibului a scăzut cu 4%, iar ASC a crescut cu 11%. Prin urmare, nu este necesară modificarea dozei de ixazomib în cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP3A.

Administrarea concomitentă de ixazomib și inhibitori puternici ai CYP1A2 nu a determinat modificări semnificative din punct de vedere clinic asupra expunerii sistemice la ixazomib, pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională. Prin urmare, nu este necesară modificarea dozei de ixazomib în cazul administrării concomitente de inhibitori puternici ai CYP1A2.

Inductori ai CYP

Administrarea concomitentă de ixazomib și rifampicină a scăzut C_{max} a ixazomibului cu 54% și ASC cu 74%. Prin urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă de inductori puternici ai CYP3A și ixazomib (vezi pct. 4.4).

Efectul ixazomibului asupra altor medicamente

Ixazomib nu este un inhibitor reversibil sau dependent de timp al CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4/5. Ixazomib nu a indus activitatea CYP1A2, CYP2B6 și CYP3A4/5 sau nivelurile proteinelor imunoreactive corespunzătoare acestora. Nu se anticipează ca ixazomib să determine interacțiuni medicament-medicament prin intermediul inhibării sau inducerii CYP.

Interacțiuni bazate pe transportori

Ixazomib este un substrat cu afinitate scăzută al glicoproteinei P (P-gp). Ixazomib nu este un substrat al transportorilor BCRP, MRP2 sau al OATP hepatice. Ixazomib nu este un inhibitor al P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2-K. Nu se anticipează ca ixazomib să determine interacțiuni medicament-medicament mediate de transportori.

Contraceptive orale

Atunci când ixazomib este administrat în asociere cu dexametazonă, despre care se cunoaște că este un inductor slab până la moderat al CYP3A4, precum și al altor enzime și transportori, trebuie luat în considerare riscul de reducere a eficacității contraceptivelor orale. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, consultați RCP aferent acestor medicamente pentru informații suplimentare privind fertilitatea, sarcina și alăptarea.

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Pacienții de sex masculin și feminin care pot avea copii trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după întreruperea acestuia. Ixazomib nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Atunci când ixazomib este administrat în asociere cu dexametazonă, despre care se cunoaște că este un inductor slab până la moderat al CYP3A4, precum și al altor enzime și transportori, trebuie luat în considerare riscul de reducere a eficacității contraceptivelor orale. Prin urmare, femeile care utilizează contraceptive hormonale orale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră.

Sarcina

Ixazomib nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece poate produce efecte dăunătoare asupra fătului în cazul administrării la femeia gravidă. Prin urmare, femeile trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu ixazomib.

Nu există date privind utilizarea ixazomib la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă, iar aceasta este legată structural de talidomidă. Talidomida este o substanță activă cu efecte teratogene cunoscute la om, care cauzează malformații congenitale severe, care pot pune viața în pericol. Dacă lenalidomida se administrează în timpul sarcinii, este de așteptat un efect teratogen la om. Condițiile Programului de prevenire a sarcinii aferent lenalidomidei trebuie îndeplinite pentru toate pacientele, exceptând cazul în care există dovezi clare că pacienta nu are potențial fertil. Consultați RCP actual aferent lenalidomidei.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ixazomib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu sunt disponibile date la animale. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari și, prin urmare, alăptarea trebuie întreruptă.

Ixazomib va fi administrat în asociere cu lenalidomidă, iar alăptarea trebuie oprită din cauza utilizării lenalidomidei.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii cu ixazomib privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ixazomib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În studiile clinice au fost observate fatigabilitate și amețeală. Pacienților trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje în cazul în care manifestă oricare dintre aceste simptome.

4.8 Reacții adverse

Deoarece ixazomib se administrează în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă, pentru reacții adverse suplimentare consultați RCP aferent acestor medicamente.

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță al NINLARO se bazează pe datele disponibile, provenite din studii clinice, și pe experiența ulterioară punerii medicamentului pe piață până în prezent. Frecvențele reacțiilor adverse descrise mai jos și în Tabelul 3 au fost determinate pe baza datelor generate din studiile clinice.

Dacă nu se precizează altfel, datele prezentate mai jos sunt date de siguranță cumulate, provenite din studiul global C16010 pivot, de fază 3 (n = 720) și din Studiul de continuare China C16010 în regim dublu-orb, controlat cu placebo (n = 115). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent ($\geq 20\%$) în rândul a 417 pacienți tratați cu schema de tratament cu ixazomib și a 418 pacienți tratați cu schema de tratament cu placebo au fost diaree (39% față de 32%), trombocitopenie (33% față de 21%), neutropenie (33% față de 30%), constipație (30% față de 22%), neuropatie periferică (25% față de 20%), greață (23% față de 18%), edem periferic (23% față de 17%), vărsături (20% față de 10%) și infecție la nivelul tractului respirator superior (21% față de 16%). Reacțiile adverse grave raportate la $\geq 2\%$ dintre pacienți au inclus trombocitopenie (2%) și diaree (2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Se utilizează următoarea convenție pentru clasificarea frecvenței unei reacții adverse la medicament (RAM): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse la medicament sunt clasificate în funcție de frecvență, reacțiile cele mai frecvente fiind prezentate primele. În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (toate gradele, gradul 3 și gradul 4)

Aparate, sisteme și organe/reacție adversă	Reacții adverse (toate gradele)	Reacții adverse de gradul 3	Reacții adverse de gradul 4
Infecții și infestări			
Infecție la nivelul căilor respiratorii superioare	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Herpes zoster	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hematologice și limfatice			
Trombocitopenie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Neutropenie*	Foarte frecvente	Foarte frecvente	Frecvente
Microangiopatie trombotică	Rare		Rare
Purpură trombocitopenică trombotică†	Rare	Rare	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție			
Sindrom de liză tumorală†	Rare	Rare	Rare
Tulburări ale sistemului nervos			
Neuropatii periferice*	Foarte frecvente	Frecvente	
Tulburări asociate encefalopatiei posterioare reversibile*†	Rare	Rare	Rare
Mielită transversă†	Rare	Rare	
Tulburări gastro-intestinale			
Diaree	Foarte frecvente	Frecvente	
Greață	Foarte frecvente	Frecvente	
Vărsături	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Constipație	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Erupție cutanată*	Foarte frecvente	Frecvente	
Sindrom Stevens-Johnson†	Rare	Rare	
Dermatoză acută febrilă neutrofilică	Rare	Rare	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Dorsalgie	Foarte frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Edem periferic	Foarte frecvente	Frecvente	

Notă: reacțiile adverse la medicament incluse sub forma termenilor preferați se bazează pe MedDRA versiunea 16.0.

*Reprezintă o grupare a termenilor preferați

†Raportate în afara studiilor de fază 3

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Întreruperi ale tratamentului

Pentru fiecare reacție adversă, administrarea unuia sau mai multora dintre cele trei medicamente a fost întreruptă la $\leq 1\%$ dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib.

Trombocitopenie

3% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib și 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo au prezentat un număr de trombocite $\leq 10.000/\text{mm}^3$ în timpul tratamentului. Mai puțin de 1% dintre pacienții aflați la ambele scheme de tratament au prezentat un număr de trombocite $\leq 5.000/\text{mm}^3$ în timpul tratamentului. Trombocitopenia a determinat întreruperea administrării unuia

sau mai multora dintre cele trei medicamente la < 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib și la 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo. Trombocitopenia nu a determinat o creștere a evenimentelor hemoragice și nici necesitatea transfuziilor de masă trombocitară.

Toxicități gastro-intestinale

Diareea a determinat întreruperea administrării unuia sau mai multora dintre cele trei medicamente la 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib și la < 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo.

Erupție cutanată

Erupția cutanată a apărut la 18% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu 10% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo. Tipurile cele mai frecvente de erupție cutanată raportate la ambele scheme de tratament au fost erupția cutanată maculopapulară și erupția cutanată maculară. Erupția cutanată de gradul 3 a fost raportată la 2% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo. Erupția cutanată a determinat întreruperea administrării unuia sau mai multora dintre cele trei medicamente la < 1% dintre pacienții aflați la ambele scheme de tratament.

Neuropatie periferică

Neuropatia periferică a apărut la 25% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu 20% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo. Reacții adverse de neuropatie periferică de gradul 3 au fost raportate la 2% dintre pacienții aflați la ambele scheme de tratament. Reacția raportată cel mai frecvent a fost neuropatia periferică senzorială (16% la schema de tratament cu ixazomib și 12% la cea cu placebo). Neuropatia periferică motorie nu a fost raportată frecvent la niciuna dintre schemele de tratament (< 1%). Neuropatia periferică a determinat întreruperea administrării unuia sau mai multora dintre cele trei medicamente la 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu < 1% dintre pacienții aflați la schema de tratament cu placebo.

Tulburări oculare

Au fost raportate tulburări oculare cu mai mulți termeni preferați diferiți dar, în mod global, frecvența a fost de 24% la pacienții aflați în schema de tratament cu ixazomib și de 15% la pacienții aflați în schema de tratament cu placebo. Reacțiile adverse cele mai frecvente au fost vedere încețoșată (5% la schema de tratament cu ixazomib și 4% la schema de tratament cu placebo), ochi uscați (4% la schema de tratament cu ixazomib și 1% la schema de tratament cu placebo), conjunctivită (5% la schema de tratament cu ixazomib și 1% la schema de tratament cu placebo) și cataractă (4% la schema de tratament cu ixazomib și 5% la schema de tratament cu placebo). Au fost raportate reacții adverse de gradul 3 la 2% dintre pacienții aflați la ambele scheme de tratament.

Alte reacții adverse

În setul de date cumulate provenite din studiul global C16010 pivot, de fază 3 (n = 720) și din Studiul de continuare China C16010 în regim dublu-orb, controlat cu placebo (n = 115), următoarele reacții adverse au apărut cu o incidență similară la schema de tratament cu ixazomib și la cea cu placebo: fatigabilitate (26% față de 24%), scădere a apetitului alimentar (12% față de 9%), hipotensiune arterială (4% în ambele grupuri), insuficiență cardiacă[†] (3% în ambele grupuri), aritmie[†] (12% față de 11%) și insuficiență hepatică asociată cu modificări enzimatică[†] (8% față de 6%).

Frecvența reacțiilor severe (gradul 3-4) de hipokaliemie a fost mai mare la schema de tratament cu ixazomib (5%) decât la schema de tratament cu placebo (< 1%).

Pneumonia micotică și virală cu rezultat letal a fost raportată rareori la pacienții cărora li s-a administrat ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă.

† Interogări MedDRA standardizate (SMQ)

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj la pacienți care luau NINLARO. Simptomele de supradozaj corespund, în general, riscurilor specifice NINLARO (vezi pct. 4.8). Supradoza de 12 mg (luată odată) a condus la evenimente adverse grave precum greață severă, pneumonie de aspirație, insuficiență multiplă de organe și deces.

Nu există un antidot specific cunoscut pentru supradozajul cu ixazomib. În caz de supradozaj, monitorizați atent pacientul pentru depistarea reacțiilor adverse (pct. 4.8) și administrați tratament de susținere adecvat. Ixazomib nu este dializabil (vezi pct. 5.2).

Supradozajul a apărut cel mai frecvent la pacienții care au început tratamentul cu NINLARO. Importanța respectării cu strictețe a tuturor instrucțiunilor privind dozele trebuie discutată cu pacienții care încep tratamentul. Pacienții trebuie îndrumați să ia doza recomandată conform instrucțiunilor deoarece supradoza a condus la deces.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antineoplazice, alte antineoplazice, codul ATC: L01XG03

Mecanism de acțiune

Citratul de ixazomib, un precursor medicamentos, este o substanță care hidrolizează rapid în condiții fiziologice la forma sa biologic activă, ixazomib.

Ixazomib este un inhibitor proteazomal oral, extrem de selectiv și reversibil. Ixazomib se leagă preferențial și inhibă activitatea de tip chimotripsină a subunității beta 5 a proteazomului 20S.

Ixazomib a indus apoptoza mai multor tipuri de celule tumorale *in vitro*. Ixazomib a demonstrat citotoxicitate *in vitro* față de celulele mielomului provenite de la pacienții care au prezentat recidivă după mai multe tratamente anterioare care au inclus bortezomib, lenalidomidă și dexametazonă. Asocierea dintre ixazomib și lenalidomidă a demonstrat efecte citotoxice sinergice în mai multe linii celulare de mielom. *In vivo*, ixazomib a demonstrat activitate antitumorală la mai multe modele tumorale de xenogrefă, incluzând modele de mielom multiplu. *In vitro*, ixazomib a afectat tipurile de celule aflate în micromediul măduvei osoase, incluzând celule endoteliale vasculare, osteoclaste și osteoblaste.

Electrofiziologie cardiacă

Ixazomib nu a prelungit intervalul QTc la expuneri relevante din punct de vedere clinic, pe baza rezultatelor unei analize farmacocinetice-farmacodinamice a datelor provenite de la 245 de pacienți. La doza de 4 mg, modificarea medie a QTcF față de momentul inițial s-a estimat la 0,07 msec (Î 90%; -0,22, 0,36) din analiza bazată pe model. Nu a existat nicio relație identificabilă între

concentrația de ixazomib și intervalul RR care să sugereze vreun efect semnificativ din punct de vedere clinic al ixazomibului asupra frecvenței cardiace.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța ixazomib în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă au fost evaluate în cadrul unui studiu de superioritate multicentric internațional de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (C16010), efectuat la pacienți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar care au urmat cel puțin un tratament anterior. În total au fost randomizați 722 de pacienți (populație cu intenție de tratament [IT]) în raport de 1:1 pentru a li se administra fie asocierea dintre ixazomib, lenalidomidă și dexametazonă (N = 360; schema de tratament cu ixazomib), fie asocierea dintre placebo, lenalidomidă și dexametazonă (N = 362; schema de tratament cu placebo) până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă. Pacienții înscriși în studiu aveau mielom multiplu refractar, incluzând refractar primar, care a recidivat după tratamentul anterior sau a recidivat și a fost refractar la orice tratament anterior. Pentru înscriere au fost eligibili pacienții care au schimbat tratamentul înainte de evoluția bolii, precum și pacienții cu afecțiuni cardiovasculare ținute sub control. Studiul de fază 3 a exclus pacienții cu boală refractară la lenalidomidă sau inhibitori proteazomali și pacienții cărora li s-au administrat anterior mai mult de trei tratamente. În sensul acestui studiu, boala refractară a fost definită ca evoluție a bolii în timpul tratamentului sau evoluție în interval de 60 zile de la ultima doză de lenalidomidă sau de inhibitor proteazomal. Deoarece datele sunt limitate la acești pacienți, se recomandă evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu înainte de inițierea schemei de tratament cu ixazomib.

Tromboprofilaxia a fost recomandată pentru toți pacienții din ambele grupuri de tratament, conform RCP aferent lenalidomidei. Pacienților li s-au administrat medicamente concomitente, cum ar fi antiemetice, antivirale și antihistaminice, la latitudinea medicului, ca profilaxie și/sau pentru tratarea simptomelor.

Pacienților li s-a administrat ixazomib 4 mg sau placebo în Zilele 1, 8 și 15 plus lenalidomidă (25 mg) în Zilele 1-21 și dexametazonă (40 mg) în Zilele 1, 8, 15 și 22 ale unui ciclu de 28 de zile. Pacienții cu insuficiență renală au primit o doză inițială de lenalidomidă conform RCP aferent acesteia. Tratamentul a continuat până la evoluția bolii sau până la toxicitate inacceptabilă.

Caracteristicile demografice și cele specifice bolii, la momentul inițial, au fost echilibrate și comparabile între schemele de tratament ale studiului. Vârsta medie a fost 66 ani, variind între 38 și 91 ani; 58% dintre pacienți au avut vârsta peste 65 ani. 57% dintre pacienți au fost bărbați. 85% dintre pacienți au fost albi, 9% asiatici și 2% negri. 93% dintre pacienți au prezentat un indice de performanță ECOG de 0-1, iar 12% aveau boală în stadiul III ISS la momentul inițial (N = 90). 25% dintre pacienți aveau clearance-ul creatininei < 60 ml/min. 23% dintre pacienți aveau boală cu lanț ușor, iar 12% dintre pacienți aveau boală măsurabilă exclusiv prin testul de lanț ușor liber. 19% prezentau anomalii citogenetice cu risc crescut (del[17], t[4;14], t[14;16], N = 137), 10% prezentau del(17) (N = 69), iar 34% prezentau amplificare 1q (1q21) (N = 247). Pacienților li s-au administrat unul până la trei tratamente anterioare (mediana 1) care au inclus tratament anterior cu bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), talidomidă (45%), lenalidomidă (12%), melfalan (81%). 57% dintre pacienți au fost supuși anterior unui transplant de celule stem. 77% dintre pacienți au prezentat recidivă după tratamentele anterioare, iar la 11% boala a fost refractară la tratamentele anterioare. Boala refractară primar, definită ca cel mai bun răspuns al bolii stabile sau evoluția bolii la toate tratamentele anterioare, a fost documentată la 6% dintre pacienți.

Criteriul final principal a fost reprezentat de supraviețuirea fără evoluția bolii (SFE), conform criteriilor de răspuns uniform consensual ale Grupului Internațional de Lucru pentru Mielom (IMWG) 2011, evaluat în regim orb de către o comisie de analiză independentă (CAI), pe baza rezultatelor de la laboratorul central. Răspunsul a fost evaluat la interval de 4 săptămâni până la evoluția bolii. La analiza primară (monitorizare mediană 14,7 luni și o mediană de 13 cicluri), SFE a fost semnificativ diferită, din punct de vedere statistic, între grupurile de tratament. Rezultatele SFE sunt prezentate în rezumat în Tabelul 4 și Figura 1. Îmbunătățirea SFE la schema de tratament cu ixazomib a fost susținută de ameliorarea ratei de răspuns global.

Tabelul 4: Rezultatele privind supraviețuirea fără evoluție și răspunsul la pacienții cu mielom multiplu tratați cu ixazomib sau placebo în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă (populație cu intenție de tratament)

	Ixazomib + lenalidomidă și dexametazonă (N = 360)	Placebo + lenalidomidă și dexametazonă (N = 362)
Supraviețuire fără evoluție		
Evenimente, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (luni)	20,6	14,7
valoarea p*	0,012	
Raport de risc [†] (Î 95%)	0,74 (0,59, 0,94)	
Rata de răspuns global[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Categoria de răspuns, n (%)		
Răspuns complet	42 (11,7)	24 (6,6)
Răspuns parțial foarte bun	131 (36,4)	117 (32,3)
Răspuns parțial	109 (30,3)	118 (32,6)
Timp până la răspuns, luni		
Mediana	1,1	1,9
Durata răspunsului[§], luni		
Mediana	20,5	15,0

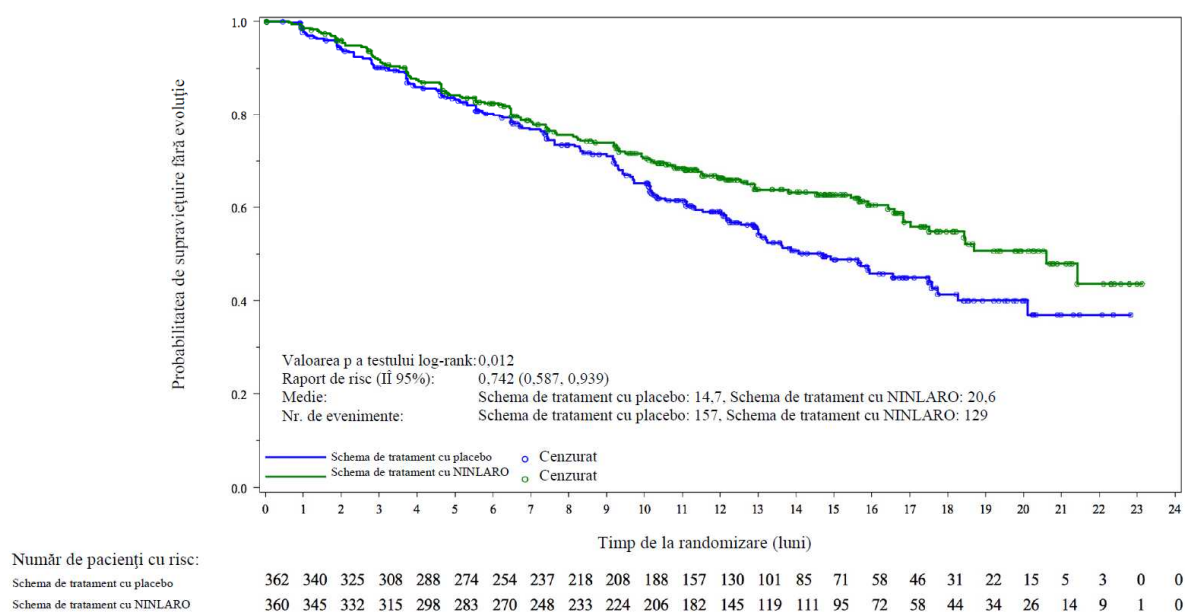
*Valoarea p se bazează pe testul log-rank stratificat.

[†]Raportul de risc se bazează pe modelul stratificat al lui Cox de regresie proporțională a riscurilor. Un raport de risc mai mic de 1 indică un avantaj pentru schema de tratament cu ixazomib.

[‡]RRG = RC+RPFB+RP

[§]Pe baza respondenților din populația evaluabilă pentru răspuns

Figura 1: Graficul Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără evoluție la populația cu intenție de tratament

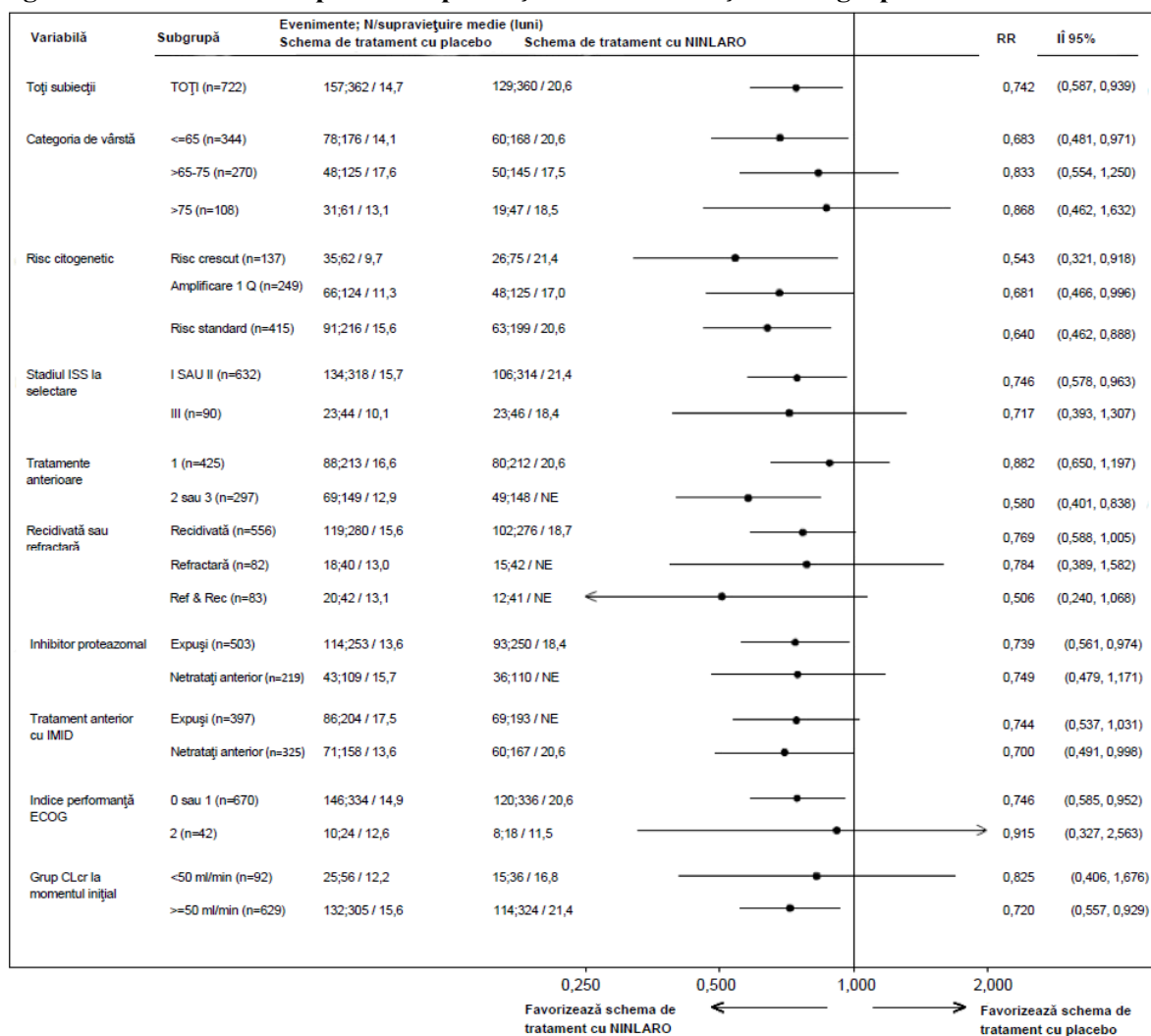


A fost efectuată o analiză planificată intermediară a supraviețuirii globale (SG) la o monitorizare mediană de 23 de luni cu 35% din numărul necesar de decese pentru analiza finală a SG la populația IT; au existat 81 de decese la schema de tratament cu ixazomib și 90 de decese la schema de tratament cu placebo. Supraviețuirea globală mediană nu a fost atinsă la niciuna dintre schemele de tratament. La analiză, SFE mediană estimată a fost 20 de luni la schema de tratament cu ixazomib și 15,9 luni la schema de tratament cu placebo (RR = 0,82 [Î 95% (0,67, 1,0)] la populația IT.

Un studiu de fază 3, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, s-a desfășurat în China (N = 115), având un design și criterii de eligibilitate similare. Mulți dintre pacienții înrolați în studiu aveau boală avansată în stadiul III conform clasificării Durie-Salmon (69%) la diagnosticul inițial și un istoric al tratamentului care includea administrarea a cel puțin 2 tratamente anterioare (60%) și status refractar la talidomidă (63%). La analiza principală (monitorizare mediană de 8 luni și o medie de 6 cicluri), SFE mediană a fost de 6,7 luni la schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu 4 luni la schema de tratament cu placebo (valoarea $p = 0,035$, $RR = 0,60$). La analiza finală pentru SG la o monitorizare mediană de 19,8 luni, SG s-a îmbunătățit la pacienții tratați cu schema de tratament cu ixazomib, comparativ cu placebo (valoarea $p = 0,0014$, $RR = 0,42$, $Î\ 95\%: 0,242; 0,726$).

Deoarece mielomul multiplu este o boală eterogenă, beneficiile pot varia de la o subgrupă la alta în studiul de fază 3 (C16010) (vezi Figura 2).

Figura 2: Graficul Forest privind supraviețuirea fără evoluție în subgrupe



În studiul de fază 3 (C16010), 10 pacienți (câte 5 din fiecare schemă de tratament) au prezentat insuficiență renală severă la momentul inițial. Dintre cei 5 pacienți aflați în schema de tratament cu ixazomib, un pacient a prezentat un răspuns parțial confirmat și 3 boală stabilă confirmată (cu toate acestea, 2 au prezentat un răspuns parțial neconfirmat și 1 un răspuns parțial foarte bun neconfirmat). Dintre cei 5 pacienți aflați în schema de tratament cu placebo, 2 au prezentat un răspuns parțial foarte bun confirmat.

Calitatea vieții, evaluată prin scoruri de sănătate globale (EORTC QLQ-C30 și MY-20), s-a menținut pe parcursul tratamentului și a fost similară la ambele scheme de tratament în studiul de fază 3 (C16010).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ixazomib la toate subgrupele de copii și adolescenți în mielomul multiplu (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice maxime de ixazomib au fost atinse la aproximativ o oră de la administrare. Biodisponibilitatea orală absolută medie este 58%. ASC a ixazomibului crește proporțional cu doza la un interval de doze de 0,2-10,6 mg.

Administrarea în timpul unei mese bogate în grăsimi a scăzut ASC a ixazomibului cu 28%, comparativ cu administrarea după repaus alimentar peste noapte (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Ixazomib se leagă în proporție de 99% de proteinele plasmatice și se distribuie la nivel eritocitar cu un raport ASC sânge-plasmă de 10. Volumul de distribuție la starea de echilibru este 543 l.

Metabolizare

După administrarea orală a unei doze marcate cu izotopi radioactivi, 70% din materialul total derivat din medicament, existent în plasmă, a fost reprezentat de ixazomib. Se anticipează că metabolizarea prin intermediul mai multor enzime CYP și proteine non-CYP reprezintă principalul mecanism de clearance pentru ixazomib. La concentrații de ixazomib relevante din punct de vedere clinic, studiile *in vitro* care au utilizat izoenzime ale citocromului P450 cu expresie ADNc uman arată că nu există izoenzime CYP specifice cu contribuție predominantă la metabolizarea ixazomibului și nici proteine non-CYP cu contribuție la metabolizarea globală. La concentrații care le depășesc pe cele observate clinic, ixazomib a fost metabolizat prin izoforme CYP multiple, cu contribuții relative estimate de 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) și 2C9 (< 1%).

Eliminare

Ixazomib prezintă un profil multiexponențial de dispunere. Pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, clearance-ul sistemic (CL) a fost de aproximativ 1,86 l/h, cu o variabilitate interindividuală de 44%. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) al ixazomibului a fost 9,5 zile. În Ziua 15 s-a observat o acumulare aproximativ dublă în ASC la administrarea orală săptămânală.

Excreție

După administrarea unei doze orale unice de ^{14}C -ixazomib la 5 pacienți cu cancer în stadiu avansat, 62% din radioactivitatea administrată a fost eliminată în urină și 22% în materiile fecale. Ixazomib în formă nemodificată a reprezentat < 3,5% din doza administrată recuperată în urină.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Parametrii farmacocinetici ai ixazomibului sunt similari la pacienții cu funcție hepatică normală și la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (bilirubina totală $\leq$ LSVN și AST $>$ LSVN sau bilirubina totală $>$ 1-1,5 x LSVN și orice valoare a AST), pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională.

Parametrii farmacocinetici ai ixazomibului au fost caracterizați la pacienții cu funcție hepatică normală la 4 mg (N = 12), la pacienții cu insuficiență hepatică moderată la 2,3 mg (bilirubina totală > 1,5-3 x LSVN, N = 13) sau la pacienții cu insuficiență hepatică severă la 1,5 mg (bilirubina totală > 3 x LSVN, N = 18). ASC, normalizată în funcție de doză liberă, a fost cu 27% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Parametrii farmacocinetici ai ixazomibului sunt similari la pacienții cu funcție renală normală și la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată (clearance-ul creatininei $\geq$ 30 ml/min), pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională.

Parametrii farmacocinetici ai ixazomibului au fost caracterizați la o doză de 3 mg la pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei $\geq$ 90 ml/min, N = 18), la cei cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min, N = 14) sau la cei cu BRST care necesită dializă (N = 6). ASC liberă a fost cu 38% mai crescută la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu BRST care necesită dializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile de ixazomib pre și post-dializă, măsurate în timpul ședinței de hemodializă, au fost similare, ceea ce sugerează că ixazomib nu este dializabil (vezi pct. 4.2).

Vârstă, sex, rasă

Nu au existat efecte semnificative din punct de vedere clinic ale vârstei (23-91 ani), sexului, ariei suprafeței corporale (1,2-2,7 m²) sau rasei asupra clearance-ului ixazomibului, pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională. ASC medie a fost cu 35% mai crescută la pacienții asiatici; cu toate acestea, a existat o suprapunere în ASC a ixazomibului între pacienții de rasă albă și asiatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Mutageneză

Ixazomib nu a fost mutagen în cadrul unui test de mutații bacteriene inverse (testul Ames) sau clastogen în cadrul unui test al micronucleilor la nivelul măduvei osoase efectuat la șoareci. Ixazomib a determinat rezultat pozitiv la un test de clastogenitate *in vitro* efectuat cu limfocite sanguine periferice umane. Cu toate acestea, ixazomib a determinat rezultat negativ la testul cometei (electroforeză în gel pe celule individuale) *in vivo* efectuat la șoareci, în cadrul căruia ADN-ul procentual prezent în „coada cometei” a fost evaluat la nivelul stomacului și ficatului. Prin urmare, ținând cont de greutatea dovezilor, se consideră că ixazomib nu prezintă risc genotoxic.

Funcția de reproducere și dezvoltarea embrio-fetală

Ixazomib a determinat toxicitate embrio-fetală la femelele gestante de șobolan și de iepure numai la doze maternotoxice și la expuneri ușor mai ridicate decât cele observate la pacienții cărora li se administrează doza recomandată. Nu au fost efectuate studii cu ixazomib asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii, nici studii de toxicitate pre și postnatală, dar s-a efectuat evaluarea țesuturilor reproductive în studii generale de toxicitate. Nu au existat efecte cauzate de tratamentul cu ixazomib asupra organelor de reproducere masculine sau feminine în studiile cu durata de până la 6 luni efectuate la șobolani și cu durata de până la 9 luni efectuate la câini.

Toxicologie și/sau farmacologie la animale

În studiile multiciclice de toxicitate la doze repetate, efectuate la șobolani și câini, principalele organe țintă au inclus tractul gastro-intestinal, țesuturile limfoide și sistemul nervos. În studiul cu durata de 9 luni (10 cicluri) efectuat la câini, în care medicamentul a fost administrat pe cale orală cu o schemă de administrare similară schemei clinice (ciclu de 28 de zile), efectele neuronale microscopice au fost

în general minime ca natură și au fost observate doar la doza de 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Majoritatea efectelor asupra organelor țintă au demonstrat recuperare parțială până la totală după întreruperea tratamentului, cu excepția efectelor neuronale la nivelul ganglionului rădăcinii dorso-lombare și al coloanei dorsale.

După administrarea orală, un studiu de distribuție tisulară efectuat la șobolani a arătat că creierul și măduva spinării s-au numărat printre țesuturile cu concentrațiile cele mai scăzute, ceea ce sugerează că penetrarea barierei hematoencefalice de către ixazomib pare să fie limitată. Cu toate acestea, relevanța la om nu este cunoscută.

Studiile farmacologice non-clinice privind siguranța, efectuate atât *in vitro* (pe canalele hERG), cât și *in vivo* (la câini cu transmițătoare telemetrice, după administrarea orală a unei singure doze) nu au arătat efecte ale ixazomibului asupra funcției cardiovasculare sau respiratorii la o ASC de peste 8 ori mai mare decât valoarea clinică.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

NINLARO 2,3 mg capsule

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Talc

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)

Cerneala pentru inscripționare

Șelac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fier (E172)

NINLARO 3 mg capsule

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Talc

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fier (E172)

Cerneala pentru inscripționare

Șelac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fier (E172)

NINLARO 4 mg capsule

Conținutul capsulei

Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu
Talc

Învelișul capsulei

Gelatină
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)

Cerneala pentru inscripționare

Șelac
Propilenglicol
Hidroxid de potasiu
Oxid negru de fier (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-aluminiu/aluminiu sigilat în interiorul unui pliant, conținând o capsulă.
Trei pliante a câte un singur blister sunt ambalate într-o cutie.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Ixazomib este citotoxic. Capsula nu trebuie scoasă din ambalaj decât imediat înainte de administrare. Capsulele nu trebuie desfăcute sau sparte. Trebuie evitat contactul direct cu conținutul capsulei. În cazul spargerii capsulei, evitați ridicarea prafului în timpul curățării. În caz de contact, spălați temeinic cu apă și săpun.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 21 noiembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 20 noiembrie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Dublin 22
D22 XR57
Irlanda

Takeda GmbH
Production Site Singen
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
 - la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Studiu de eficacitate post-autorizare (SEPA) C16010: să furnizeze un raport	Iunie 2021

intermediar privind supraviețuirea globală la momentul celei de-a treia analize intermediare și să furnizeze un raport final pentru analiza finală a SG din studiul de fază 3, randomizat, dublu-orb C16010 efectuat la pacienți adulți cu mielom multiplu recidivat și/sau refractar.	
--	--

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14 alineatul (4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
C16019: pentru a investiga în continuare eficacitatea, DAPP trebuie să furnizeze date suplimentare OS/PFS2, la apariția a aproximativ 200 de evenimente de deces, la un studiu de fază 3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu ixazomib în tratamentul de întreținere al pacienților cu mielom multiplu după TCS.	Septembrie 2022
NSMM-5001: DAPP trebuie să efectueze un studiu observațional global, prospectiv, non-intervențional, la pacienți cu mielom multiplu și să furnizeze un raport cu analiza finală atunci când se estimează că vor fi apărut cel puțin 110 evenimente de PFS la subiecții prospectiv expuși la ixazomib.	Iulie 2022

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CONȚINÂND PLIANTE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 2,3 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 2,3 mg ixazomib (sub formă de 3,3 mg citrat de ixazomib)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

3 pliante a câte 1 capsulă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NINLARO 2,3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTEREDIAR
CUTIE CONȚINÂND UN PLIANT UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 2,3 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 2,3 mg ixazomib (sub formă de 3,3 mg citrat de ixazomib)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

1 capsulă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NINLARO 2,3 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTEREDIAR**PLIANT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NINLARO 2,3 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

1 capsulă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu spargeți, nu desfaceți și nu mestecați capsulele. Luați fiecare capsulă de NINLARO întreagă, cu apă, în fiecare săptămână la aceeași oră, cu cel puțin o oră înainte sau cel puțin două ore după consumul oricărui alimente.

Capsula nu trebuie scoasă din ambalaj decât imediat înainte de administrare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII IN BRAILLE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU PLIANT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CONȚINÂND PLIANTE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 3 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg ixazomib (sub formă de 4,3 mg citrat de ixazomib)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

3 pliante a câte 1 capsulă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C.
A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NINLARO 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR
CUTIE CONȚINÂND UN PLIANT UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO® 3 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 3 mg ixazomib (sub formă de 4,3 mg citrat de ixazomib)

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

1 capsulă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NINLARO 3 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTEREDIAR**PLIANT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NINLARO 3 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

1 capsulă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu spargeți, nu desfaceți și nu mestecați capsulele. Luați fiecare capsulă de NINLARO întreagă, cu apă, în fiecare săptămână la aceeași oră, cu cel puțin o oră înainte sau cel puțin două ore după consumul oricărui alimente.

Capsula nu trebuie scoasă din ambalaj decât imediat înainte de administrare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII IN BRAILLE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU PLIANT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR
CUTIE CONȚINÂND PLIANTE UNITARE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 4 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4 mg ixazomib (sub formă de 5,7 mg citrat de ixazomib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

3 pliante a câte 1 capsulă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NINLARO 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR
CUTIE CONȚINÂND UN PLIANT UNITAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 4 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 4 mg ixazomib (sub formă de 5,7 mg citrat de ixazomib).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă

1 capsulă.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/16/1094/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

NINLARO 4 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR**PLIANT****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

NINLARO 4 mg capsule
ixazomib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**3. LISTA EXCIPIENȚILOR****4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Capsulă

1 capsulă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Nu spargeți, nu desfaceți și nu mestecați capsulele. Luați fiecare capsulă de NINLARO întreagă, cu apă, în fiecare săptămână la aceeași oră, cu cel puțin o oră înainte sau cel puțin două ore după consumul oricăror alimente.

Capsula nu trebuie scoasă din ambalaj decât imediat înainte de administrare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII IN BRAILLE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER PENTRU PLIANT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

NINLARO 2,3 mg capsule

NINLARO 3 mg capsule

NINLARO 4 mg capsule

ixazomib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este NINLARO și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați NINLARO
3. Cum să luați NINLARO
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează NINLARO
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este NINLARO și pentru ce se utilizează

Ce este NINLARO

NINLARO este un medicament împotriva cancerului care conține ixazomib, un „inhibitor proteazomal”.

NINLARO se utilizează pentru tratamentul unui cancer al măduvei osoase numit mielom multiplu. Substanța activă din acest medicament, ixazomib, acționează prin blocarea acțiunii proteazomilor. Aceștia sunt structuri din interiorul celulei care digeră proteinele și sunt importante pentru supraviețuirea celulelor. Deoarece celulele mielomatoase produc foarte multe proteine, blocarea acțiunii proteazomilor poate distruge celulele canceroase.

Pentru ce se utilizează NINLARO

NINLARO se utilizează pentru tratamentul adulților cu mielom multiplu. NINLARO vi se va administra împreună cu lenalidomidă și dexametazonă, care sunt alte medicamente utilizate pentru tratamentul mielomului multiplu.

Ce este mielomul multiplu

Mielomul multiplu este un tip de cancer al sângelui care afectează un tip de celule, numite plasmocite. Un plasmocit este o celulă sanguină care în mod normal produce proteine care luptă împotriva infecțiilor. Persoanele cu mielom multiplu au plasmocite canceroase, numite și celule mielomatoase, care pot deteriora oasele. Proteinele produse de celulele mielomatoase pot afecta rinichii. Tratamentul mielomului multiplu presupune distrugerea celulelor mielomatoase și reducerea simptomelor bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați NINLARO

Nu luați NINLARO

- dacă sunteți alergic la ixazomib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur că situația de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul, cu farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a lua NINLARO.

Atenționări și precauții

Înainte să luați NINLARO sau în timpul tratamentului cu NINLARO, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- ați avut vreodată sângerări
- aveți greață persistentă, vărsături sau diaree
- ați avut vreodată probleme ale nervilor, inclusiv furnicături și amorțeală
- ați avut vreodată edeme
- aveți o erupție persistentă pe piele
- aveți sau ați avut probleme cu ficatul sau cu rinichii, deoarece ar putea fi necesară ajustarea dozei
- aveți sau ați avut leziuni ale celor mai mici vase de sânge, cunoscute sub denumirea de microangiopatie trombotică sau purpură trombocitopenică trombotică. Spuneți medicului dumneavoastră dacă dezvoltăți oboseală, febră, vânătăi, sângerări, scădere a frecvenței de urinare, edem, confuzie, pierderi de vedere și convulsii.

Medicul vă va examina și veți fi monitorizat îndeaproape pe parcursul tratamentului. Înainte de a începe să luați NINLARO și pe parcursul tratamentului, vi se vor efectua analize de sânge, pentru a se verifica dacă aveți suficiente celule sanguine.

Copii și adolescenți

NINLARO nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

NINLARO împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ orice medicamente eliberate fără prescripție medicală, cum sunt vitaminele sau remediile din plante. Trebuie să procedați astfel deoarece alte medicamente pot afecta modul în care acționează NINLARO. În mod special, spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați oricare dintre următoarele medicamente: carbamazepină, fenitoină, rifampicină și sunătoare (*Hypericum perforatum*). Aceste medicamente trebuie evitate deoarece pot reduce eficacitatea NINLARO.

Sarcina și alăptarea

NINLARO nu este recomandat în timpul sarcinii deoarece poate fi nociv pentru copilul dumneavoastră nenăscut. Alăptarea trebuie oprită în timp ce luați NINLARO.

Se recomandă să evitați să rămâneți gravidă sau să alăptați în timpul tratamentului cu NINLARO. Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie aflată la vârsta fertilă sau un bărbat care poate concepe un copil, trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și timp de 90 de zile după tratament. Femeile care utilizează contraceptive hormonale trebuie să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră. Spuneți-i imediat medicului dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți/rămâne gravidă în timpul tratamentului cu NINLARO.

Deoarece NINLARO se administrează în asociere cu lenalidomidă, trebuie să adevați la programul de prevenire a sarcinii aferent lenalidomidei, deoarece lenalidomida poate fi nocivă pentru copilul nenăscut. Consultați prospectele aferente lenalidomidei și dexametazonei pentru informații suplimentare privind sarcina și alăptarea.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

NINLARO vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Este posibil să vă simțiți obosit și amețit în timpul tratamentului cu NINLARO. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje dacă manifestați aceste reacții adverse.

3. Cum să luați NINLARO

NINLARO trebuie să vă fie prescris de un medic cu experiență în tratamentul mielomului multiplu. Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul.

NINLARO se utilizează împreună cu lenalidomidă (un medicament care acționează asupra modului în care funcționează sistemul dumneavoastră imunitar) și dexametazonă (un medicament antiinflamator).

NINLARO, lenalidomida și dexametazona se administrează în cicluri de tratament având durată de 4 săptămâni. NINLARO se administrează o dată pe săptămână (în aceeași zi a săptămânii) în primele 3 săptămâni ale acestui ciclu.

Doza recomandată este o capsulă de 4 mg administrată pe gură.

Doza recomandată de lenalidomidă este 25 mg, administrată zilnic în primele 3 săptămâni ale ciclului. Doza recomandată de dexametazonă este 40 mg, administrată o dată pe săptămână, în aceeași zi a săptămânii, în toate cele 4 săptămâni ale ciclului.

Schema de administrare: NINLARO administrat în asociere cu lenalidomidă și dexametazonă

✓ Luați medicamentul

Ciclu de 28 de zile (un ciclu de 4 săptămâni)								
	Săptămâna 1		Săptămâna 2		Săptămâna 3		Săptămâna 4	
	Ziua 1	Zilele 2-7	Ziua 8	Zilele 9-14	Ziua 15	Zilele 16-21	Ziua 22	Zilele 23-28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomidă	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic	✓	✓ Zilnic		
Dexametazonă	✓		✓		✓		✓	

Pentru informații privind utilizarea și efectele celorlalte două medicamente, trebuie să citiți prospectele aferente acestora.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau cu rinichii, medicul vă poate prescrie NINLARO capsule conținând 3 mg. Dacă manifestați reacții adverse, medicul vă poate prescrie NINLARO capsule conținând 3 mg sau 2,3 mg. De asemenea, medicul vă poate ajusta dozele celorlalte medicamente.

Cum și când să luați NINLARO

- Luați NINLARO cu cel puțin o oră înainte de masă sau cu cel puțin două ore după masă.
- Înghițiți capsula întreagă, cu apă. Nu spargeți, nu mestecați și nu desfaceți capsula.
- Nu lăsați conținutul capsulei să intre în contact cu pielea dumneavoastră. Dacă pulberea intră accidental în contact cu pielea dumneavoastră, spălați bine cu apă și săpun. În cazul în care capsula se sparge, îndepărtați pulberea, având grijă ca praful să nu se ridice în aer.

Dacă luați mai mult NINLARO decât trebuie

Supradozajul accidental poate cauza reacții adverse grave. Dacă luați mai mult NINLARO decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Durata tratamentului cu NINLARO

Trebuie să continuați tratamentul până când vă spune medicul să îl opriți.

Dacă uitați să luați NINLARO

Dacă ați uitat sau ați întârziat să luați o doză, trebuie să luați doza doar dacă următoarea doză este programată după mai mult de 3 zile sau 72 de ore. Nu luați o doză uitată dacă până la următoarea doză programată sunt mai puțin de 3 zile sau 72 de ore.

Dacă vomitați după ce ați luat o doză, nu luați o doză suplimentară. Luați doza următoare ca de obicei, atunci când este programată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave foarte frecvente, care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

- Scădere a numărului de trombocite (trombocitopenie), care poate crește riscul de sângerări nazale și este posibil să vă învinețiți cu ușurință
- greață, vărsături și diaree
- amorțeală, furnicături sau senzație de arsură la nivelul mâinilor sau labelor picioarelor (neuropatie periferică)
- umflare a picioarelor sau a labelor picioarelor (edem periferic)
- erupție trecătoare pe piele, care poate fi însoțită de mâncărimi și poate apărea în unele zone sau pe tot corpul

Suplimentar, spuneți imediat unui medic dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse rare care pot afecta până la 1 persoană din 1.000:

- erupții severe pe piele, de exemplu umflături roșii sau violacee (sindromul Sweet) sau erupție însoțită de descuamarea pielii și de ulcerații bucale (sindrom Stevens-Johnson)
- slăbiciune musculară, pierdere a senzațiilor la nivelul degetelor și labelor picioarelor sau incapacitate de mișcare a picioarelor (mielită transversă)
- tulburări de vedere, modificări ale stării psihice sau convulsii (sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă)
- distrugere rapidă a celulelor canceroase, care poate cauza amețeală, scădere a frecvenței de urinare, confuzie, vărsături, greață, edem, dificultăți de respirație sau tulburări ale ritmului cardiac (sindrom de liză tumorală)
- o afecțiune rară a sângelui determinată de formarea cheagurilor de sânge, care poate cauza oboseală, febră, vânătăi, sângerări, de exemplu, sângerări nazale, scădere a frecvenței de urinare, edem, confuzie, pierdere de vedere și convulsii (microangiopatie trombotică, purpură trombocitopenică trombotică)

Alte reacții adverse posibile

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă oricare dintre reacțiile adverse de mai jos devine severă.

Reacții adverse foarte frecvente care pot afecta mai mult de 1 persoană din 10:

- constipație
- durere de spate

- simptome asemănătoare răcelii (infecție la nivelul căilor respiratorii superioare)
- senzație de oboseală sau slăbiciune (fatigabilitate)
- scădere a numărului de globule albe din sânge numite neutrofile (neutropenie), ceea ce poate crește riscul de infecție
- lipsa poftei de mâncare (scăderea apetitului alimentar)
- bătăi neregulate ale inimii (aritmie)
- tulburări de vedere, incluzând vedere încețoșată, ochi uscați și ochi roșii (conjunctivită)

Reacții adverse frecvente care pot afecta până la 1 persoană din 10:

- reactivarea virusului vârsatului de vânt (zona zoster), ceea ce poate determina apariția unei erupții pe piele și durere (herpes zoster)
- scădere a tensiunii arteriale (hipotensiune arterială)
- dificultăți de respirație, tuse persistentă sau respirație șuierătoare (insuficiență cardiacă)
- colorare în galben a albului ochilor și a pielii (icter, care poate fi un simptom de insuficiență hepatică)
- niveluri scăzute de potasiu în sânge (hipokaliemie)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului **național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează NINLARO

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă blister, pe pliant și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu scoateți capsula decât atunci când trebuie să luați o doză.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice deteriorare sau semne că ambalajul medicamentului a fost desigilat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține NINLARO

Capsula de NINLARO 2,3 mg:

- Substanța activă este ixazomib. Fiecare capsulă conține 2,3 mg de ixazomib (sub formă de 3,3 mg de citrat de ixazomib).
- Celelalte componente sunt :
 - În capsulă: celuloză microcristalină, stearat de magneziu și talc.
 - Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid roșu de fier (E172)

- Cerneala pentru inscripționare conține: șelac, propilenglicol, hidroxid de potasiu și oxid negru de fier (E172).

Capsula de NINLARO 3 mg:

- Substanța activă este ixazomib. Fiecare capsulă conține 3 mg de ixazomib(sub formă de 4,3 mg de citrat de ixazomib).
- Celelalte componente sunt:
 - În capsulă: celuloză microcristalină, stearat de magneziu și talc.
 - Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E171) și oxid negru de fier (E172)
 - Cerneala pentru inscripționare conține: șelac, propilenglicol, hidroxid de potasiu și oxid negru de fier (E172).

Capsula de NINLARO 4 mg:

- Substanța activă este ixazomib. Fiecare capsulă conține 4 mg de ixazomib (sub formă de 5,7 mg de citrat de ixazomib).
- Celelalte componente sunt:
 - În capsulă: celuloză microcristalină, stearat de magneziu și talc.
 - Învelișul capsulei conține: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fier (E172) și oxid roșu de fier (E172)
 - Cerneala pentru inscripționare conține: șelac, propilenglicol, hidroxid de potasiu și oxid negru de fier (E172).

Cum arată NINLARO și conținutul ambalajului

Capsula de NINLARO 2,3 mg: de culoare roz deschis, mărimea 4, inscripționată cu cerneală neagră cu „Takeda” pe capacul fără filet al capsulei și cu „2,3 mg” pe corpul capsulei.

Capsula de NINLARO 3 mg: de culoare gri deschis, mărimea 4, inscripționată cu cerneală neagră cu „Takeda” pe capacul fără filet al capsulei și cu „3 mg” pe corpul capsulei.

Capsula de NINLARO 4 mg: de culoare portocaliu deschis, mărimea 3, inscripționată cu cerneală neagră cu „Takeda” pe capacul fără filet al capsulei și cu „4 mg” pe corpul capsulei.

Fiecare ambalaj conține 3 capsule (trei cutii unitare, fiecare cutie unitară conținând un blister sigilat în interiorul unui pliant. Fiecare blister conține o capsulă).

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Takeda Ireland Limited
Grange Castle Business Park
Dublin 22
D22 XR57
Irlanda

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Robert Bosch Straße 8
78224 Singen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България
Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

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

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα
TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@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

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

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

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska
Takeda Pharma sp. z o.o
Tel.: + 48 22 608 13 00

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.