KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 "Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NINLARO® 3 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddeler:
Her kapsül 3 mg iksazomibe eşdeğer 4.3 mg iksazomib sitrat içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Siyah mürekkeple kapak kısmında "Takeda" ve gövde kısmında "3.0 mg" ifadeleri basılı, açık gri jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NINLARO, daha önce bortezomib ve immünomodülatör ilaç içeren bir veya daha fazla seri kemoterapi uygulanan ve bortezomib ve lenalidomid tedavisine dirençli olmadığı gösterilen hastalarda nüks gelişmesi durumunda lenalidomid ve deksametazon ile kombine kullanımda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji /uygulama sıklığı ve süresi:

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon halinde NINLARO

Multipl miyelom tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından tedaviye başlanmalı ve takibi yapılmalıdır. NINLARO'nun önerilen başlangıç dozu, 28 günlük bir tedavi siklusunun 1., 8. ve 15. günlerinde haftada bir kez, oral yolla uygulanan 4 mg'lık bir kapsüldür.

Lenalidomidin önerilen başlangıç dozu, 28 günlük bir tedavi siklusunun 1. günü ile 21. günü arasında günde bir kez 25 mg uygulanacak şekildedir.

Deksametazonun önerilen başlangıç dozu, 28 günlük bir tedavi siklusunun 1., 8., 15. ve 22. günlerinde, 40 mg uygulanacak şekildedir.

Tablo 1: Lenalidomid ve Deksametazon ile Birlikte Alınan NINLARO İçin Dozaj Planı

□İlaç alımı

28 Günlük Siklus (4 haftalık siklus)								
	1. Hafta		**2. Hafta**		**3. Hafta**		**4. Hafta**	
	1. Gün	2.-7. Günler	8. Gün	9.-14. Günler	15. Gün	16.-21. Günler	22. Gün	23.- 28. Günler
NINLARO	□		□		□			
Lenalidomid	□	□ Günlük	□	□ Günlük	□	□ Günlük		
Deksametazon	□		□		□		□	

Lenalidomid ve deksametazon hakkında daha fazla bilgi için bu ilaçların kısa ürün bilgilerine bakınız.

Yeni tedavi siklusu başlatılmadan önce:

- Mutlak nötrofil sayımı ≥ 1.000/mm^3 olmalıdır.
- Trombosit sayımı ≥ 75.000/mm^3 olmalıdır.
- Hematolojik olmayan toksisiteler, hekimin takdirine göre, genel olarak hastanın başlangıçtaki durumuna ya da Grad 1 veya daha düşük bir düzeye gerilemelidir.

Hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar tedavi sürdürülmelidir. Mevcut tolerabilite ve toksisite verileri 24 siklus tedavi ile sınırlı olduğundan, NINLARO'nun lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanıldığı 24 siklusdan uzun süren tedaviler bireysel risk/fayda değerlendirmesine göre planlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1.).

Geciken veya Unutulan Dozlar

Bir iksazomib dozunun gecikmesi veya unutulması durumunda, söz konusu doz yalnızca planlanan bir sonraki doz ≥72 saat sonra olduğunda alınmalıdır. Unutulan doz bir sonraki planlanan doz alımının 72 saat içinde olduğu durumda alınmamalıdır. Unutulan dozları telafi etmek için çift doz uygulanmamalıdır. Hasta dozu kullandıktan sonra kusma gerçekleşirse, doz tekrar alınmamalıdır. Hasta doz uygulamasına planlanan bir sonraki doz zamanında devam etmelidir.

Doz modifikasyonları

NINLARO'nun doz azaltım adımları Tablo 2'de sunulmuştur ve doz değişiklikleri Tablo 3'de verilmektedir.

Tablo 2: NINLARO Doz Azaltım Adımları

Önerilen başlangıç dozu*	İlk doz azaltımı	İkinci doz azaltımı	İlacın kesilmesi
4 mg	3 mg	2.3 mg	

* Orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda önerilen daha düşük başlangıç dozu, 3 mg'lık bir kapsüldür.

NINLARO ve lenalidomidin birlikte kullanımına bağlı gelişen toksisitelerinden, trombositopeni ve döküntü için alternatif bir doz değişikliği yaklaşımı önerilmektedir. Bu toksisiteler için, ilk doz değişikliği adımı lenalidomid azaltılması/kesilmesidir. Bu toksisiteler ve nötropeniye yönelik doz azaltılması adımları için lenalidomid kısa ürün bilgisine bakınız.

Tablo 3: Lenalidomid ve Deksametazon ile Kombinasyon Halinde NINLARO İçin Doz Değişikliği Kılavuzları

Hematolojik Toksisiteler	**Önerilen Tedbirler**
Trombositopeni (Trombosit Sayımı)	
Trombosit sayımı < 30.000/mm^3	• Trombosit sayımı en az 30.000/mm^3 olana kadar NINLARO ve lenalidomidi kesin. • İyileşme sağlandıktan sonra, lenalidomide KÜB'e göre bir sonraki düşük dozda ve NINLARO'ya en son dozunda tekrar başlayın. • Trombosit sayımı tekrar 30.000/mm^3'ün altına düşerse, trombosit sayımı en az 30.000/mm^3 olana kadar NINLARO ve lenalidomidi kesin. • İyileşme sağlandıktan sonra, NINLARO'ya bir sonraki düşük dozda ve lenalidomide en son dozunda tekrar başlayın.*
Nötropeni (mutlak nötrofil sayımı)	
Mutlak nötrofil sayımı < 500/mm^3	• Mutlak nötrofil sayımı ≥500/mm^3 olana kadar NINLARO ve lenalidomidi kesin. Klinik kılavuzlara göre G-CSF ilavesini değerlendirin. • İyileşme sağlandıktan sonra, lenalidomide KÜB'e göre bir sonraki düşük dozda tekrar başlayın ve NINLARO'ya en son dozunda tekrar başlayın. • Mutlak nötrofil sayımı yeniden 500/mm^3'ün altına düşerse mutlak nötrofil sayımı ≥500/mm^3 olana kadar NINLARO ve lenalidomidi kesin.
Hematolojik Olmayan Toksisiteler	**Önerilen Tedbirler**
Döküntü	
Grad† 2 veya 3	• Döküntü, ≤Grad 1 düzeye gerileyene kadar lenalidomidi kesin. • İyileşme sağlandıktan sonra, lenalidomide KÜB'e göre bir sonraki düşük dozda tekrar başlayın. • Grad 2 veya 3 döküntü tekrar gelişirse, döküntü ≤ Grad 1 düzeye gerileyene kadar NINLARO ve lenalidomidi kesin. • İyileşme sağlandıktan sonra, NINLARO'ya bir sonraki düşük dozda ve lenalidomide en son dozunda tekrar başlayın.*
Grad 4	Tedavi rejimini sonlandırın.
Periferik Nöropati	

Ağrı ile Birlikte Grad 1 Periferik Nöropati veya Grad 2 Periferik Nöropati	• Periferik nöropati, ağrı olmadan ≤ Grad 1 düzeye veya hastanın başlangıçtaki durumuna gerileyene kadar NINLARO'yu kesin. • İyileşme sağlandıktan sonra, NINLARO'ya en son dozunda tekrar başlayın.
Ağrı ile Birlikte Grad 2 Periferik Nöropati veya Grad 3 Periferik Nöropati	• NINLARO'yu kesin. NINLARO'ya tekrar başlamadan önce, toksisiteler, hekimin takdirine göre, genel olarak hastanın başlangıçtaki durumuna ya da ≤ Grad 1 düzeye gerilemelidir. • İyileşme sağlandıktan sonra, NINLARO'ya bir sonraki düşük dozda tekrar başlayın.
Grad 4 Periferik Nöropati	Tedavi rejimini sonlandırın.
Diğer Hematolojik Olmayan Toksisiteler	
Diğer Grad 3 veya 4 Hematolojik Olmayan Toksisiteler	• NINLARO'yu kesin. NINLARO'ya tekrar başlamadan önce, toksisiteler, hekimin takdirine göre, genel olarak hastanın başlangıçtaki durumuna ya da ≤ Grad 1 düzeye gerilemelidir. • İksazomibden kaynaklanıyorsa, NINLARO'ya bir sonraki düşük dozda tekrar başlayın.

* Tekrar geliştiği takdirde, lenalidomid ve iksazomib için alternatif doz modifikasyonu
† Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) Versiyon 4.03'e dayalı derecelendirme

Eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünler
Herpes zoster reaktivasyonu riskini azaltmak üzere iksazomib tedavisi uygulanan hastalarda antiviral profilaksi düşünülmelidir. Antiviral profilaksi uygulanmış, iksazomib çalışmalarına alınan hastalarda profilaksi uygulanmamış hastalara kıyasla herpes zoster enfeksiyonu insidansının daha düşük olduğu görülmüştür.

NINLARO'yu lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanan hastalar için hastanın klinik durumu ve altta yatan riskler değerlendirilerek tromboprofilaksi tavsiye edilir.

Uygulama şekli:
NINLARO 4 haftalık bir siklusun ilk üç haftasında haftada bir kez, her haftanın aynı gününde yaklaşık olarak aynı saatlerde alınmalıdır. NINLARO yemekten en az bir saat önce ya da en az iki saat sonra alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2). Kapsül bütün olarak su ile yutulmalıdır. Kapsül ezilmemeli, çiğnenmemeli veya açılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
Hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi ≥ 30 ml/dk) popülasyon FK analizi sonuçlarına göre iksazomib dozu ayarlanması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml / dak) veya diyaliz gerektiren son evre böbrek hastalığı olan hastalarda FK çalışmaları sonuçlarına göre önerilen başlangıç dozu 3 mg'lık bir kapsüldür. Iksazomib diyalize edilemediği için diyaliz zamanına bakılmaksızın uygulanabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Böbrek yetmezliği hastalarında lenalidomid kullanımı dozu önerileri için lenalidomid kısa ürün bilgisine bakınız.

Karaciğer yetmezliği:
Hafif derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (toplam bilirubin ≤ normalin üst sınırı (NÜS) ve aspartat aminotransferaz (AST) > NÜS veya total bilirubin > 1-1.5 x NÜS ve her herhangi bir AST değeri) FK çalışmalarına göre NINLARO dozu ayarlanması gerekli değildir. Orta (toplam bilirubin > 1.5-3 x NÜS) veya şiddetli (toplam bilirubin > 3 x NÜS) karaciğer yetmezliği olan hastalarda FK çalışmalarına göre önerilen başlangıç dozu 3 mg'lık tek bir kapsüldür (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
18 yaşın altındaki çocuklarda iksazomibin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş üstü hastalar için popülasyon farmakokinetiği (FK) analiz sonuçlarına göre NINLARO dozunda ayarlama gerekmemektedir.
İksazomib çalışmalarında, 65 yaş altı hastalar ve 65 yaş üstü hastalar arasında güvenlilik ve etkililik açısından klinik olarak anlamlı hiçbir fark bulunmamıştır.

75 yaşın üzerindeki hastalar arasında; NINLARO rejimindeki 13 hasta (%28) ve plasebo rejimindeki 10 hasta (%16) tedaviye devam edememiştir / tedaviyi yarıda kesmiştir. Aynı yaş grubundaki hasta grubunda, kardiyak aritmiler değerlendirildiğinde ise; NINLARO rejiminde 10 hastada (%21) ve plasebo rejiminde ise 9 hastada (%15) bu bulgu saptanmıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı hipersensitivite.
NINLARO'nun lenalidomid ve deksametazon ile birlikte uygulanmasından dolayı ilave kontrendikasyonlar için bu tıbbi ürünlerin Kısa Ürün Bilgilerine (KÜB) bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NINLARO'nun lenalidomid ve deksametazon ile birlikte uygulanmasından dolayı ilave özel kullanım uyarıları ve önlemleri için bu tıbbi ürünlerin KÜB'üne bakınız.

Trombositopeni
NINLARO kullanımı ile trombositopeni bildirilmiş, en düşük trombosit sayımı tipik olarak her 28 günlük siklusun 14.-21. günleri arasında ve başlangıç düzeyine iyileşme bir sonraki siklusun başlangıcında gerçekleşmiştir.

NINLARO ile tedavi sırasında trombosit sayımı en az aylık olarak izlenmelidir. Lenalidomidin kısa ürün bilgisine göre ilk üç siklus sırasında daha sık izleme uygulanması düşünülmelidir. Trombositopeni, standart tıbbi kılavuzlar uyarınca doz modifikasyonları (Bkz. Bölüm 4.2) ve trombosit transfüzyonları ile tedavi edilmelidir.
Gastrointestinal Toksisiteler
NINLARO kullanımı sonucunda, zaman zaman antidiyareik ve antiemetik ilaç kullanımı ve

destekleyici bakım gerektiren diyare, kabızlık, mide bulantısı ve kusma bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli semptomlar (Grad 3 veya 4) için doz ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Eğer şiddetli gastrointestinal olaylar olursa serum potasyum seviyesinin izlenmesi önerilmektedir.

Periferik nöropati
NINLARO kullanımı ile periferik nöropati bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hasta, periferik nöropati belirtileri için izlenmelidir. Yeni veya kötüye giden periferik nöropati yaşayan hastaların dozlarının ayarlanması gerekebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Periferik ödem
NINLARO kullanımı ile periferik ödem bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Hasta, altta yatan sebepler açısından değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğü şekilde hastaya destekleyici bakım sağlanmalıdır. Deksametazon dozu, kısa ürün bilgisine ya da Grad 3 veya 4 için NINLARO'ya göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Kutanöz reaksiyonlar
NINLARO kullanımı ile döküntü bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Grad 2 veya üzeri durumunda döküntü, destekleyici bakım veya dozun ayarlanması ile tedavi edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.2).

Hepatotoksisite
NINLARO kullanımı ile ilaç ile indüklenmiş karaciğer hasarı, hepatoselüler hasar, hepatik steatoz, kolestatik hepatit ve hepatotoksisite yaygın olmayan biçimde bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Grad 3 veya 4 belirtiler için hepatik enzimler düzenli şekilde izlenmeli ve doz ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Gebelik
İksazomib (etki mekanizması ve hayvanlardan elde edilen bulgulara dayanarak) gebe bir kadına uygulandığı zaman fötusa zarar verebilir. Doğurganlık potansiyeline sahip kadınlara iksazomib tedavisi esnasında gebe kalmamaları gerektiği belirtilmelidir. İksazomib gebelik esnasında kullanılır veya hasta iksazomib kullanırken gebe kalırsa, hasta fötusa yönelik potansiyel zarar konusunda uyarılmalıdır. Doğurganlık çağındaki kadınlara NINLARO tedavisi esnasında ve en son dozdan sonraki 90 gün boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanması gerektiğini söyleyiniz. Hormonal kontraseptif kullanan kadınların buna ek olarak bir bariyer doğum kontrol yöntemi kullanması gerekmektedir. (Bkz. Bölüm 4.6 ve 5.3).

Posterior reversible ensefalopati sendromu
NINLARO alan hastalarda posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) meydana gelmiştir. PRES nöbet, hipertansiyon, baş ağrısı, bilinç değişkenliği ve görsel bozukluklar gibi belirtiler gösteren nadir, geri dönüşümlü, nörolojik bir bozukluktur. Tercihen Manyetik Rezonans Görüntüleme olmak üzere tanının doğrulanması için beyin görüntüleme kullanılmaktadır. PRES'nin geliştiği hastalarda NINLARO kullanımı sonlandırılmalıdır.

Güçlü CYP3A indükleyiciler
Güçlü indükleyiciler NINLARO'nun etkisini azaltabileceğinden karbamazepin, fenitoin, rifampisin ve St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) gibi güçlü CYP3A indükleyicilerin kullanımından kaçınılmalıdır (bkz bölüm 4.5 ve 5.2). Güçlü bir CYP3A indükleyici kullanımının kaçınılmaz olduğu durumlarda hastalık yakından takip edilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Farmakokinetik etkileşimler

CYP inhibitörleri
İksazomib ile güçlü bir CYP3A inhibitörü olan klaritromisinin birlikte uygulanması, iksazomibin sistemik maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır. İksazomib C_{maks} %4 oranında azalmış ve EAA %11 oranında artmıştır. Bu nedenle güçlü CYP3A inhibitörlerinin birlikte uygulanması ile iksazomib için herhangi bir doz modifikasyonu gerekmemektedir.

Bir popülasyona ait farmakokinetik analizinin sonuçlarına dayanarak, iksazomib ile güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin birlikte uygulanması, iksazomibin sistemik maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik ile sonuçlanmamıştır. Bu nedenle güçlü CYP1A2 inhibitörlerinin birlikte uygulanması ile iksazomib için herhangi bir doz modifikasyonu gerekmemektedir.

CYP indükleyicileri
İksazomibin rifampisin ile birlikte uygulanması, iksazomib C_{maks} değerini %54 ve EAA'yı %74 oranında azaltmıştır. Bu nedenle güçlü CYP3A indükleyicilerinin iksazomib ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

İksazomibin diğer tıbbi ürünler üzerinde etkisi
İksazomib geri dönüşümlü değildir ve 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 veya 3A4/5 CYP'lerinin zamana bağlı inhibitörleri değildir. İksazomib CYP1A2, CYP2B6 ve CYP3A4/5 aktivitesini veya ilgili immünoreaktif protein seviyelerini indüklememiştir. İksazomibin, CYP inhibisyonu veya indüksiyonu ile ilaç-ilaç etkileşimine neden olması beklenmemektedir.

Taşıyıcı bazlı etkileşimler
İksazomib, P-gp'nin düşük afiniteli substratıdır. İksazomib BCRP, MRP2 veya hepatik OATP'lerin substratı değildir. İksazomib P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2-K'nin inhibitörü değildir. İksazomibin, taşıyıcı aracılı ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olması beklenmemektedir.

Oral kontraseptifler
NINLARO; diğer enzimlerin ve taşıyıcıların yanı sıra CYP3A4'ün zayıf ila orta derecede bir indükleyicisi olduğu bilinen deksametazon ile birlikte uygulandığında oral kontraseptiflerin azalmış etkililik riskinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Hormonal doğum kontrol yöntemi kullanan kadınlar, ayrıca bariyer doğum kontrol yöntemi de kullanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Spesifik bir veri bulunmamaktadır.

Pediatrik popülasyon
Spesifik bir veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

NINLARO'nun lenalidomid ve deksametazon ile birlikte uygulanmasından dolayı fertilite, gebelik ve laktasyon hakkında ilave bilgi için bu tıbbi ürünlerin KÜB'lerine bakınız.

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: D (Bkz. Bölüm 4.4)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Kadın hastalar, fötusa yönelik potansiyel risk ve NINLARO tedavisi sırasında gebe kalmaktan kaçınmaları konusunda bilgilendirilmelidir. Üreme potansiyeli olan erkek ve kadın hastalar, tedavi sırasında ve tedaviden sonra 90 gün boyunca etkili doğum kontrol önlemleri almalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan ancak doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulamayan kadınlarda NINLARO kullanımı önerilmez.

NINLARO, zayıf ila orta dereceli bir CYP3A4 indükleyici ve başka enzim ve taşıyıcıların indükleyicisi olarak bilinen deksametazonla birlikte uygulandığı zaman, oral kontraseptiflerin etkililiğinde azalma riski göz önünde bulundurulmalıdır. Oral hormonal kontraseptif kullanan kadınlar buna ek olarak bir bariyer doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebelik döneminde NINLARO kullanımı fetüs üzerinde zararlı farmakolojik etkilere yol açabileceği için gebelik döneminde kullanılmaması önerilir. Bu nedenle, NINLARO tedavisi alan kadın hastalar tedavi süresince gebe kalmaktan kaçınmalıdır.

NINLARO'nun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin çalışma verileri yoktur. Hayvanlardaki çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3.).

NINLARO lenalidomid ile kombinasyon halinde verilmektedir. Lenalidomid yapısal olarak talidomide benzerdir. Talidomid, insanlarda teratojenik etkisi olduğu bilinen ve yaşamı tehdit edici ciddi doğumsal kusurlara neden olan etkin bir maddedir. Eğer gebelik sırasında lenalidomid alınırsa, insanlarda teratojenik bir etki göstermesi beklenir. Çocuk doğurma potansiyeli olmadığını gösteren güvenilir kanıtlara sahip hastaların dışındaki tüm hastalarda, lenalidomid için gebelik önleme programı koşullarına mutlaka tam olarak uyulmalıdır. Mevcut lenalidomid KÜB'üne bakınız.

Laktasyon
NINLARO veya metabolitlerinin anne sütünde bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Ancak birçok ilaç anne sütünde bulunduğu için emzirilen bebeklerde advers olay potansiyeli söz konusu olabilir. Emzirmenin kesilmesi gerekmektedir.

NINLARO lenalidomid ile kombinasyon halinde verilecektir ve lenalidomid kullanımdan dolayı emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
NINLARO ile fertilite çalışması yapılmamıştır; ancak sıçanlarda ve köpeklerde yürütülen klinik dışı çalışmalarda erkek veya dişilerde üreme organları üzerinde etki gözlemlenmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NINLARO'nun araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi minördür. Klinik çalışmalarda yorgunluk ve baş dönmesi bildirilmiştir. Hastalara, bu semptomlardan herhangi biri ortaya çıkarsa araç veya makine kullanmamaları gerektiği söylenmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

NINLARO lenalidomid ve deksametazon ile birlikte kullanıldığından, istenmeyen diğer etkiler için söz konusu ilaçların kısa ürün bilgilerine bakılmalıdır.

Güvenlik profilinin özeti:

Aşağıda sunulan veriler pivotal Faz 3, global C16010 çalışması (n=720) ve çift kör, plasebo kontrollü C16010 Çin Devam Çalışmasındandır (n=115). NINLARO rejimindeki 417 hastada ve plasebo rejimindeki 418 hastada en sık bildirilen (≥%20) advers reaksiyonlar diyare (%39'a karşılık %32), trombositopeni (%33'e karşılık %21), nötropeni (%33'e karşılık %30), konstipasyon (%30'a karşılık %22), periferal nöropati (%25'e karşılık %20), bulantı (%23'e karşılık %18), periferal ödem (%23'e karşılık %17), kusma (%20'ye karşılık %10) ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (%21'e karşılık %16). Hastaların %2 veya daha fazlasında bildirilen ciddi advers reaksiyonlar trombositopeni (%2) ve diyaredir (%2).

Advers reaksiyonlar tablosu:

Advers reaksiyonların sıklık grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100); seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 4: Lenalidomid ve Deksametazonla Kombinasyon Halinde NINLARO Tedavisi Uygulanan Hastalarda Advers Reaksiyonlar (Tüm Gradlar, Grad 3 ve Grad 4)

Sistem Organ Sınıfı / Advers reaksiyonlar	**Advers reaksiyonlar (Tüm Gradlar)**	**Grad 3 - Advers reaksiyonlar**	**Grad 4 - Advers reaksiyonlar**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar			
Üst solunum yolu enfeksiyonu	Çok yaygın	Yaygın olmayan	
Herpes zoster	Yaygın	Yaygın	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Trombositopeni*	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Nötropeni*	Çok yaygın	Çok yaygın	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları			
Periferik nöropati*	Çok yaygın	Yaygın	
Gastrointestinal hastalıklar			
İshal	Çok yaygın	Yaygın	
Kabızlık	Çok yaygın	Yaygın olmayan	
Bulantı	Çok yaygın	Yaygın	
Kusma	Çok yaygın	Yaygın olmayan	
Deri ve derialtı doku hastalıkları			
Ürtiker*	Çok Yaygın	Yaygın	
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			
Sırt ağrısı	Çok Yaygın	Yaygın olmayan	

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			
Periferik ödem	Çok Yaygın	Yaygın	

Not: Tercih edilen terimler olarak dahil edilen advers reaksiyonlarda MedDRA versiyon 16.0 temel alınmıştır.
***** Tercih edilen terimlerden oluşan bir havuzu ifade eder.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

İlacın Kesilmesi
NINLARO rejimindeki hastaların ≤ %1'inde her advers reaksiyon için tıbbi ürünlerin bir veya daha fazlası kesilmiştir.

Trombositopeni
NINLARO rejimindeki hastaların %3'ü ve plasebo rejimindeki hastaların %1'inde tedavi sırasında platelet sayımı ≤ 10.000/mm3 olmuştur. Her iki rejimdeki hastaların %1'inden azında tedavi sırasında platelet sayımı ≤ 5.000/mm3 olmuştur. Trombositopeni, NINLARO rejimindeki hastaların < %1'inde ve plasebo rejimindeki hastaların %1'inde tıbbi ürünlerin bir veya daha fazlasının kesilmesi ile sonuçlanmıştır. Trombositopeni, hemorajik olaylarda veya platelet transfüzyonlarında artış ile sonuçlanmamıştır.

Gastrointestinal toksisiteler
Diyare, NINLARO rejimindeki hastaların %1'inde ve plasebo rejimindeki hastaların < %1'inde tıbbi ürünlerin bir veya daha fazlasının kesilmesi ile sonuçlanmıştır.

Ürtiker
Ürtiker, iki rejim karşılaştırıldığında, iksazomib rejimindeki hastalarda %18, plasebo rejimindeki hastalarda ise %10 oranında meydana gelmiştir. Ürtiker olaylarının çoğunluğu Grad 1 (iksazomib rejimindeki hastalarda %10, plasebo rejimindeki hastalarda ise %7) ve Grad 2 (iksazomib rejimindeki hastalarda %6, plasebo rejimindeki hastalarda ise %3) olmuştur. Grad 3 ürtiker, iksazomib rejimindeki hastaların %3'ünde plasebo hastalarında ise %1 olarak rapor edilmiştir ve Faz 3 çalışması genelinde Grad 4 ürtiker veya ürtikerle bağlantılı ciddi advers reaksiyonlar yoktur.

Her iki rejimde de en yaygın rapor edilen ürtiker tipi makülopapüler ve maküler döküntüler olmuştur. Döküntü her iki rejimde de hastaların <%1'inde üç ilaçtan bir veya birden fazlasının bırakılmasına yol açmıştır.

Periferik nöropati
Periferik nöropati advers reaksiyonları NINLARO rejimindeki hastaların %25'inde, plasebo rejimindekilerin ise %20'sinde meydana gelmiştir. Grad 3 periferik nöropati advers reaksiyonları her iki rejimde de %2 oranında bildirilmiştir. ,

Periferik nöropati, her iki rejimdeki hastaların %1'inde üç ilaçtan bir veya birden fazlasının bırakılmasına yol açmıştır.

Göz hastalıkları
Göz hastalıkları birçok tercih edilen terimle bildirilmiştir; ancak toplamda sıklığı NINLARO rejimindeki hastalarda %24 ve plasebo rejimindeki hastalarda %15 olmuştur. En yaygın

advers reaksiyonlar bulanık görme (NINLARO rejiminde %5 ve plasebo rejiminde %4), göz kuruluğu (NINLARO rejiminde %4 ve plasebo rejiminde %1), konjonktivit (NINLARO rejiminde %5 ve plasebo rejiminde %1) ve katarakt (NINLARO rejiminde %4 ve plasebo rejiminde %5) olmuştur. Her iki rejimdeki hastaların %2'sinde Grad 3 advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Diğer advers reaksiyonlar
Faz 3 çalışması haricinde akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet sendromu), Stevens-Johnson sendromu, transvers miyelit, posterior reversible ensefalopati sendromu, tümör lizis sendromu ve trombotik trombositopenik purpura ciddi advers reaksiyonları seyrek raporlanmıştır.

Pivot Faz 3 global C16010 çalışmasından (n=720) ve çift kör, plasebo kontrollü, C16010 Çin Devam Çalışması'ndan (n=115) elde edilen havuzlanmış veri setinde NINLARO ve plasebo rejimlerinin arasında benzer bir oranda bitkinlik (%26 vs. %24), iştahsızlık (%12 vs. %9), hipotansiyon (her birinde %4), kalp yetmezliği (her birinde %3), aritmi (%12 vs %11) ve enzim değişikliklerini içeren karaciğer yetmezliği (%8 vs %6) advers reaksiyonları meydana gelmiştir.

Şiddetli (Grad 3-4) hipokalemi olaylarının sıklığı, plasebo rejimine (%1) göre NINLARO rejiminde daha yüksek (%5) olmuştur.

NINLARO, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu verilen hastalarda ölümle sonuçlanan fungal ve viral pnömoni nadiren raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

NINLARO doz aşımı için bilinen belirli bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, hasta advers reaksiyonlar (Bkz. Bölüm 4.8) açısından izlenmeli ve uygun destekleyici bakım sunulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer antineoplastik ajanlar ATC kodu: L01XX50

Etki mekanizması
Bir ön ilaç olan iksazomib sitrat, fizyolojik koşullarda hızlı bir şekilde hidrolize olarak biyolojik açıdan aktif olan formu iksazomib'e dönüşür.
İksazomib, oral, yüksek seçicilikte, tersinir bir proteazom inhibitörüdür. İksazomib, selektif bir şekilde 20S proteazomun beta 5 alt ünitesine bağlanarak kimotripsin benzeri aktivitesini inhibe eder.

İksazomib, *in vitro* birden fazla tümör hücresi tipinin apoptozunu indüklemiştir. İksazomib, daha önce bortezomib, lenalidomid ve deksametazonu da içeren birden fazla tedavi uygulandıktan sonra relaps yaşayan hastaların miyelom hücrelerine karşı *in vitro* sitotoksisite sergilemiştir. İksazomib ve lenalidomid kombinasyonu, multipl miyelom hücre hatlarında sinerjistik sitotoksik etkiler göstermiştir. *İn vivo*, iksazomib, multipl miyelom modelleri de dahil çeşitli tümör ksenogreft modellerinde antitümör aktivitesi sergilemiştir. *İn vitro*, iksazomib, vasküler endotelyel hücreler, osteoklastlar ve osteoblastlar dahil kemik iliği mikro-ortamında bulunan tüm hücre tiplerini etkilemiştir.

Kardiyak Elektrofizyoloji

245 hastadan elde edilen verilerin farmakokinetik-farmakodinamik analizine göre, NINLARO klinik açıdan önemli maruziyetlerde QTc aralığını uzatmamıştır. 4 mg dozunda, model bazlı analize göre; başlangıçtan itibaren QTcF'deki ortalama değişim 0.07 msn (%90 GA; -0.22, 0.36) olarak tahmin edilmiştir.

İksazomib konsantrasyonu ve RR aralığının arasında iksazomibin kalp hızı üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisinin olduğunu düşündüren fark edilebilir hiçbir ilişki saptanmamıştır.

Klinik Etkililik ve Güvenlilik

Lenalidomid ve deksametazon ile kombinasyon olarak NINLARO'nun etkililiği ve güvenliliği, daha önce en az bir tedavi uygulanmış, relaps yapan ve/veya refrakter multipl miyelom hastaları üzerinde gerçekleştirilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 722 hasta (tedavi niyeti popülasyonu), hastalık progresyon gösterene kadar veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar NINLARO, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu (N=360; NINLARO rejimi) veya plasebo, lenalidomid ve deksametazon kombinasyonu (N=362; plasebo rejimi) alacak şekilde 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmada yer alan hastalar serum ya da idrarda paraprotein veya serbest hafif zincir ölçümleriyle ölçülebilir ve hastalığı primer refrakter dahil (yani önceki tedaviye hiç bir şekilde cevap vermeyen) refrakter ve önceki tedaviden sonra nüks etmiş veya nüks etmiş ve önceki tüm tedavilere refrakter olan multipl miyelom hastalarıdır. Ayrıca kontrol altına alınmış kardiyovasküler hastalıkları olanlar ve hastalık progresyonu öncesinde tedavisini değiştiren hastalar çalışmaya kaydedilmek için uygun hastalar olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışma için refrakter hastalık, tedavi sırasında progresyon veya lenalidomid veya proteasom inhibitörünün son dozundan 60 gün içerisinde progresyon olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardaki veriler sınırlı olduğundan NINLARO rejiminin başlatılmasından önce dikkatli bir risk fayda analizi tavsiye edilmektedir.

Lenalidomid kısa ürün bilgisine göre her iki tedavi grubundaki tüm hastalar için tromboprofilaksi önerilmiştir. Hastalara, hekimin takdirine göre profilaksi ve/veya semptom yönetimi amacıyla antiemetik, antiviral ve antihistaminik ilaçlar verilmiştir.

Hastalar, 28 günlük bir siklusun 1., 8. ve 15. gününde iksazomib 4 mg veya plaseboya ek olarak 1. gün ile 21. gün arasında lenalidomid (25 mg) ve 1., 8., 15., ve 22. günlerde deksametazon (40 mg) almıştır.

Böbrek yetmezliği olan hastalara uygulanan lenalidomid başlangıç dozu, lenalidomidin KÜB'e göre belirlenmiştir. Tedavi, hastalık progresyon gösterene kadar veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam etmiştir.

Başlangıç demografikleri ve hastalık özellikleri, çalışma rejimleri arasında dengeli ve karşılaştırılabilir olmuştur. Medyan yaş 66 ve yaş aralığı 38-91 olup, hastaların %58'sı 65 yaşın üzerindedir. Hastaların %57'si erkekti. Popülasyonun %85'i Beyaz, %9'u Asyalı ve %2'si Siyahi

idi. Hastaların %93'ünün ECOG performans durumu 0-1 arasında olup, hastaların %12'sinde başlangıçta ISS evre III hastalığı olmuştur (N=90). Hastaların %25'inde < 60 mL/dk kreatinin klirensi vardı. Hastaların %23'ünde hafif zincir hastalığı ve hastaların %12'sinde sadece serbest hafif zincir analizi ile ölçülebilir hastalık vardı.

Hastaların %19'unda yüksek riskli sitogenetik anormallikler (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N=137), %10'unda del(17) (N=69) ve %34'ünde 1q amplifikasyonu (1q21) (N=247) vardı. Hastalara daha önceden bortezomib (%69), karfilzomib (<%1), talidomid (%45), lenalidomid (%12), melfalan (%81) ile tedavi dahil olmak üzere bir ila üç (medyan: 1) tedavi uygulanmıştır. Hastaların %57'sine daha önceden kök hücre nakli yapılmıştır. Hastaların %77'si daha önce uygulanan tedavilerden sonra relaps geçirmiş ve %11'i daha önce uygulanan tedavilere dirençli olmuştur. Daha önce uygulanan tedavilerin tamamında hastalığın stabil kaldığına veya hastalığın ilerlediğine ilişkin en iyi yanıt olarak tanımlanan primer direnç hastaların %6'sında belgelenmiştir.

Birincil sonlanım noktası, merkezi laboratuvar sonuçları doğrultusunda körlenmiş bir bağımsız inceleme kurulu (IRC) tarafından yapılan değerlendirmeye göre, 2011 Uluslararası Miyelom Çalışma Grubu (IMWG) Konsensüs Üniform Yanıt Kriterleri uyarınca belirlenen progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Yanıt, hastalık progresyonuna kadar dört haftada bir değerlendirilmiştir. İstatistiksel test amaçlarına yönelik olarak ilk önceden belirlenmiş ve nihai analizde (14.7 aylık medyan takip ve medyan siklus sayısı 13), iksazomib rejimi, medyan PFS'de yaklaşık 6 aylık bir iyileşmeyle birlikte anlamlı derecede üstün sonuçlar sergilemiştir. Bu analizde, iksazomib rejimi alan hastalar plasebo rejimindeki hastalara kıyasla hastalıklarında kötüleşme olmadan anlamlı derecede daha uzun yaşamıştır. İksazomib rejiminde görülen PFS iyileşmesi, genel yanıt oranındaki iyileşmelerle desteklenmiştir. PFS ve yanıt bulguları Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Lenalidomid ve Deksametazonla Kombinasyon halinde İksazomib veya Plasebo Tedavisi Uygulanan Multipl Miyelom Hastalarında Progresyonsuz Sağkalım ve Yanıt Bulguları (Tedavi Amaçlı Popülasyon)

	NINLARO + Lenalidomid ve Deksametazon (N = 360)	Plasebo + Lenalidomid ve Deksametazon (N = 362)
Progresyonsuz sağkalım		
Olaylar, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medyan (ay)	20.6	14.7
p-değeri*	0.012	
Tehlike Oranı† (%95 GA)	0.74 (0.59, 0.94)	
Genel Yanıt Oranı‡, n (%)	282 (78.3)	259 (71.5)
Yanıt Kategorisi, n (%)		
Tam Yanıt	42 (11.7)	24 (6.6)
Çok İyi Kısmi Yanıt	131 (36.4)	117 (32.3)
Kısmi Yanıt	109 (30.3)	118 (32.6)
Yanıt zamanı (ay)		
Medyan	1.1	1.9
Yanıt Süresi§, ay		
Medyan	20.5	15.0

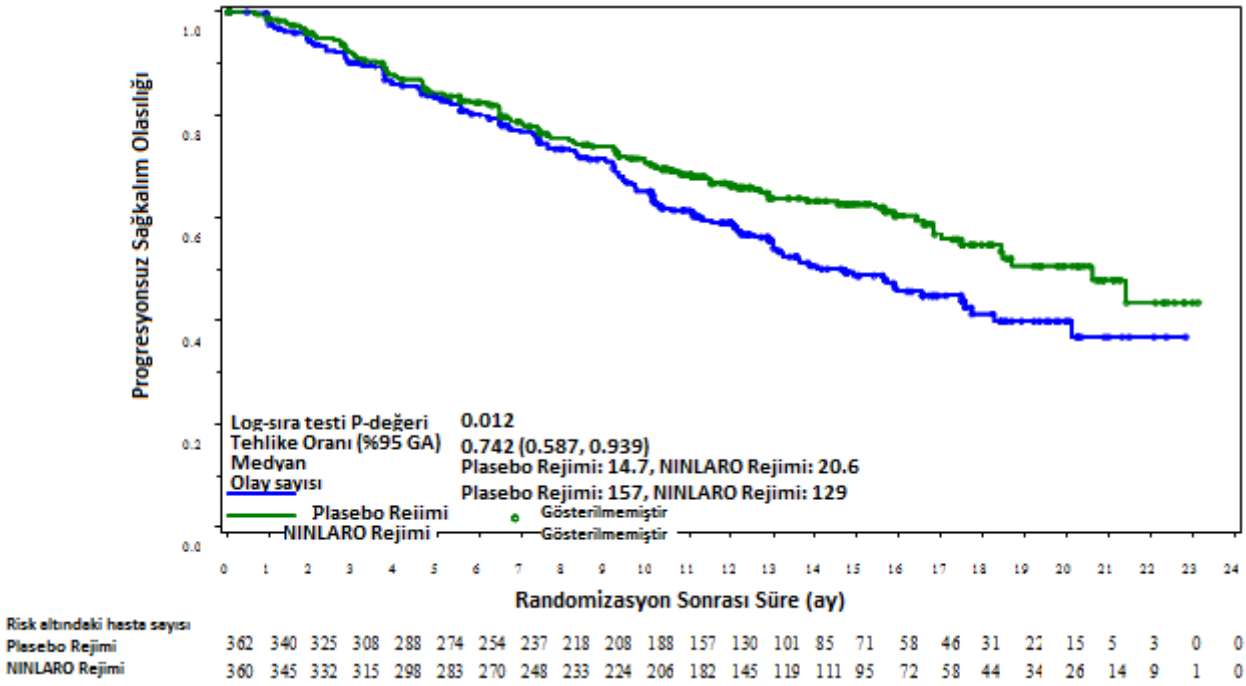
* P-değeri sınıflandırılmış log-sıra testine dayanmaktadır.

† Tehlike oranı, sınıflandırılmış Cox orantılı tehlike regresyon modeline dayalıdır. 1'in altındaki tehlike oranı NINLARO rejimine dönük avantaja işaret etmektedir..

‡Genel yanıt oranı = tam yanıt + çok iyi kısmi yanıt + kısmi yanıt

§ Değerlendirilebilir-yanıt popülasyonundaki yanıt verenlere dayalıdır

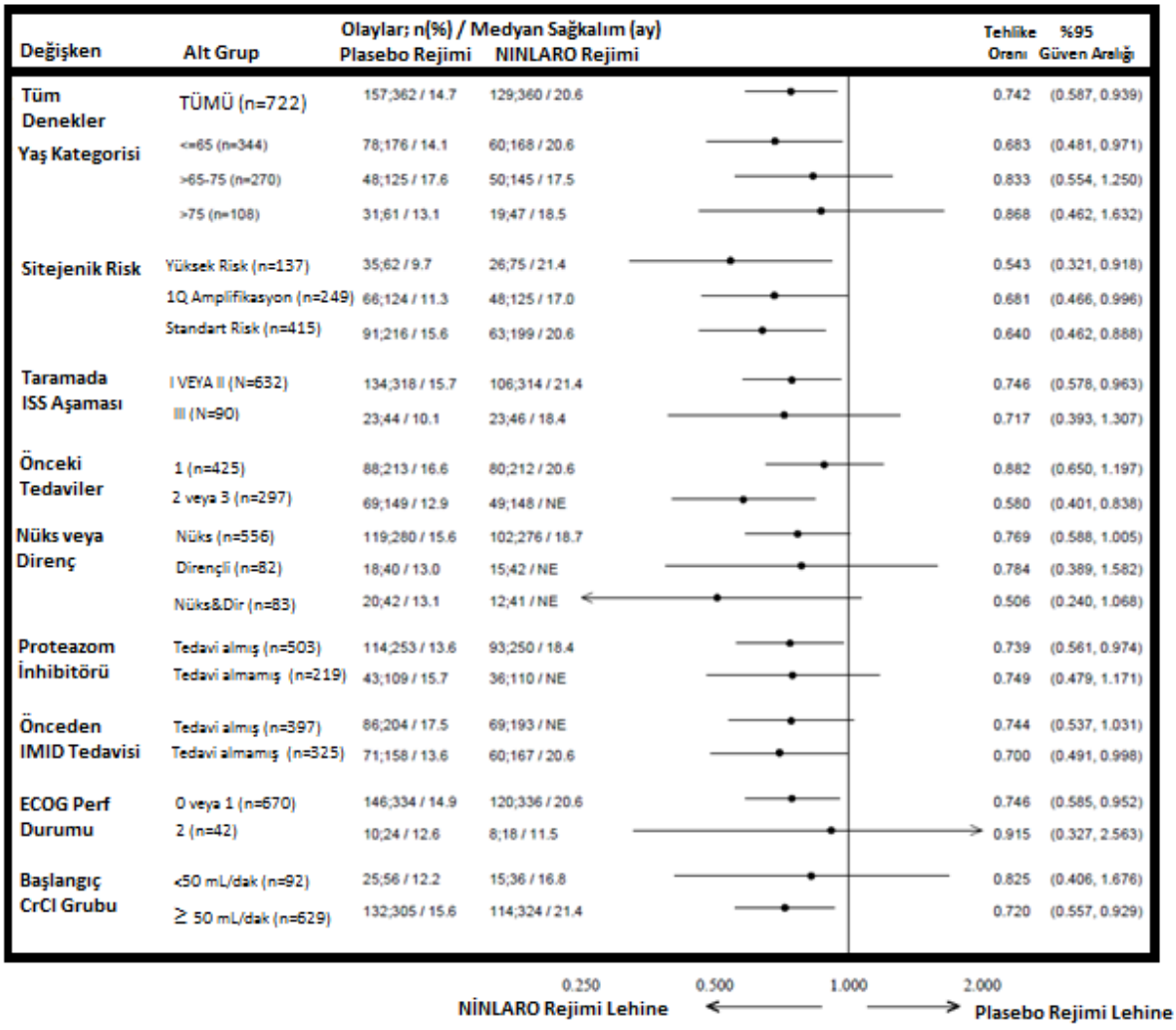
Şekil 1: Tedavi Amaçlı Popülasyonda Progresyonsuz Sağkalıma ait Kaplan-Meier Grafiği



Nihai OS analizi için gerekli olan ölüm sayısının %35'iyle 23 aylık medyan takip süresinde bir planlı ara OS analizi gerçekleştirilmiştir; iksazomib rejiminde 81 ölüm ve plasebo rejiminde 90 ölüm meydana gelmiştir. Hiçbir rejimde medyan genel sağkalıma ulaşılamamıştır. Ayrıca, çıkarımsal olmayan açıklayıcı bir PFS analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analizde tedavi niyeti popülasyonunda tahmini medyan NINLARO rejimine 20 ay ve plasebo rejiminde 15.9 ay şeklinde gerçekleşmiştir (tehlike oranı=0.82 [%95 CI (0.67, 1.0)]).

Çin'de benzer bir dizayn ve seçilebilirlik kriteri kullanılarak randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz 3 çalışma gerçekleştirilmiştir (N=115). Çalışmaya kaydolan hastaların çoğunun ilk teşhiste Durie-Salmon Aşama III şeklinde ilerlemiş hastalığı vardı (%69), önceden en az 2 tedavi almışlardı (%60) ve talidomid'e dirençiydiler (%63). Primer analizde (medyan takip 8 ay ve medyan 6 kür) progresyonsuz sağkalım NINLARO rejiminde 6.7 ay iken plasebo rejiminde 4 ay olmuştur (p değeri = 0.035, tehlike oranı=0.60). Medyan 19.8 ay takipteki final analizde genel sağkalım plaseboya kıyasla ikzazomib'le tedavi edilen hastalarda iyileşme göstermiştir [p değeri = 0.0014, tehlike oranı = 0.42; %95 güven aralığı: 0.242, 0.726].
Multipl miyolom heterojen bir hastalık olduğundan Faz III çalışmadaki (C16010) alt gruplar arasındaki fayda oranı değişkenlik gösterebilir.

Şekil 2: Alt gruplarda progresyonsuz sağkalımın meta analiz diyagramı



Faz 3 çalışmada (C16010) 10 hastada (her bir tedavi rejimindeki 5 hastada) başlangıçta ciddi renal bozukluk vardı. NINLARO rejimindeki 5 hastadan 1 hastada teyit edilmiş bir kısmi yanıt ve 3 teyit edilmiş stabil hastalık vardı (ancak 2'si teyit edilmemiş kısmi yanıt ve 1'i teyit edilmemiş çok iyi kısmi yanıt idi). Plasebo rejimindeki 5 hastadan 2'sinde ise teyit edilmiş çok iyi kısmi yanıt oluşmuştur.
Global sağlık skorlarıyla (EORTC QLQ-C30 ve MY-20) değerlendirilen yaşam kalitesi, tedavi boyunca korunmuştur ve Faz 3 çalışmanının (C16010) her iki tedavi rejiminde benzer olduğu görülmüştür.

Pediatrik popülasyon:
Avrupa İlaç Ajansı, multipl myelomda pediatrik popülasyonun tüm alt gruplarında NINLARO ile yapılan çalışmaların sonuçlarının gönderilme zorunluluğunu muaf tutmuştur. (Pediayatrik kullanım için Bkz. Bölüm 4.2)

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler:
Emilim:
Oral uygulamadan sonra, pik iksazomib plazma konsantrasyonlarına dozlamadan yaklaşık bir saat sonra ulaşılmıştır. Ortalama mutlak oral biyoyararlanım %58'dir. Yüksek yağ içerikli bir

öğünle birlikte uygulanması, iksazomibin EAA'sı (AUC=Eğri Altında Kalan Alan) bir gecelik açlık sonrası uygulamaya kıyasla %28 oranında düşürmüştür (Bkz. Bölüm 4.2).

Dağılım:
İksazomib, plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır ve 10 kan-plazma EAA oranıyla eritrositlere dağılır. Kararlı durum dağılım hacmi 543 litredir.

Biyotransformasyon:
Radyoişaretli dozun oral yoldan uygulanmasından sonra, plazmadaki ilaçla ilgili materyalin %70'inin iksazomibten oluştuğu görülmüştür. İksazomibin temel klirens mekanizmasının birden fazla CYP enzimi ve CYP dışı proteinler tarafından metabolizma olması beklenmektedir. Klinik olarak anlamlı iksazomib konsantrasyonlarında, insan cDNA tarafından eksprese edilen sitokrom P450 izoenzimler kullanılarak yapılan in vitro çalışmalar, iksazomib metabolizmasına baskın olarak katkıda bulunan spesifik bir CYP izoenzimi olmadığını ve CYP dışı proteinlerin genel metabolizmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. Klinik olarak gözlemlenen konsantrasyonların üzerindeki konsantrasyonlarda, iksazomib birden fazla CYP izoformu tarafından metabolize edilmiş olup, bunların tahmini rölatif katkıları şöyledir: 3A4 (%42.3), 1A2 (%26.1), 1A2 (%26.1), 2B6 (%16.0), 2C8 (%6.0), 2D6 (%4.8), 2C19 (%4.8) ve 2C9 (<%1).

Eliminasyon:
Bir popülasyon FK analizine göre, sistemik klirens (SK) yaklaşık 1,86 L/saat, bireyler arası değişkenlikse %44 olarak belirlenmiştir. İksazomibin terminal yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 9,5 gündür. 15. günde, haftalık oral dozlama ile akümülasyon oranının yaklaşık 2 kat fazla olduğu gözlenmiştir.

^{14}C-iksazomibin tek oral dozu ilerlemiş kanseri olan 5 hastaya uygulandıktan sonra, uygulanan radyoaktivitenin %62'si idrar ve %22'si dışkı ile atılmıştır. Değişmemiş iksazomib, idrarda geri kazanılan uygulanan dozun < %3,5'ini oluşturmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Karaciğer Yetmezliği:
Popülasyon FK analizine göre, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda ve hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (toplam bilirubin < ULN ve AST > ULN veya toplam bilirubin > 1-1,5 x ULN ve herhangi bir AST) iksazomibin farmakokinetiği benzer bulunmuştur.

İksazomibin farmakokinetiği, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda 4 mg (N=12), orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda 2,3 mg (toplam bilirubin > 1.5-3 x ULN, N=13) veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda 1,5 mg dozunda (toplam bilirubin > 3 x ULN, N=18) karakterize edilmiştir. Serbest doza göre normalize edilen ortalama EAA, orta derece veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara göre %27 daha yüksek bulunmuştur (Bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek Yetmezliği:
Popülasyon FK analizinde, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda ve hafif veya orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi $\geq$ 30 ml/dk.) iksazomibin farmakokinetiği benzer bulunmuştur.

İksazomibin FK'sı, böbrek fonksiyonu normal olan (kreatinin klirensi > 90 ml/dk., N=18),

şiddetli böbrek yetmezliği olan (kreatinin klirensi < 30 ml/dk., N=14) veya diyaliz gerektiren ESRD'si (N=6) olan hastalarda 3 mg dozunda karakterize edilmiştir. Serbest EAA, şiddetli böbrek yetmezliği veya diyaliz gerektiren ESRD'si olan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara göre %38 daha yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz seansı sırasında ölçülen diyaliz cihazı öncesi ve sonrası iksazomib konsantrasyonları benzer bulunması, iksazomibin diyaliz edilemediğine işaret etmektedir (Bkz. Bölüm 4.2)

Yaş, Cinsiyet, Irk:
Popülasyon FK analizine göre, yaş (aralık: 23-91 yaş), cinsiyet, vücut yüzey alanı (aralık: 1,2-2,7 m^2) veya ırkın iksazomibin klirensi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Mutajenisite
İksazomib, ne bakteriyel ters mutasyon testinde (Ames testi) mutajenik, ne de farelerde kemik iliği mikronükleus tayininde klastojenik bulunmamıştır. İksazomib, insan periferik kan lenfositlerindeki *in vitro* klastojenisite tayininde pozitif bulunmuştur. Bununla birlikte iksazomib farelerde mide ve karaciğerde kuyruk DNA %'si olarak değerlendirilen *in vivo* komet tayininde negatif sonuç vermiştir. Bu nedenle, kanıtlar NINLARO'nun bir genotoksik risk teşkil etmediğini desteklemektedir.

Üreme ve embryo-fetüs gelişimi:
İksazomib, gebe sıçanlar ve tavşanlarda yalnızca maternal olarak toksik dozlarda ve önerilen dozu alan hastalarda gözlenenlerden biraz daha yüksek maruziyetlerde embriyo-fötal toksisiteye neden olmuştur. İksazomib ile fertilite, erken embriyonik gelişim ve pre- ve post-natal toksikoloji çalışmaları yürütülmemiştir. Sıçanlarda 6 aya kadar ve köpeklerde 9 aya kadar süren çalışmalarda, erkek veya kadın üreme organlarında iksazomib tedavisine bağlı herhangi bir etki görülmemiştir.

Hayvan Toksikolojisi ve / veya Farmakolojisi
Sıçan ve köpeklerde yapılan çok kürlü tekrarlı doz toksisite çalışmalarında başlıca hedef organlar mide-bağırsak yolu, lenfoid dokuları ve sinir sistemini içermekteydi. Klinik rejimin (28 günlük kür) taklit edildiği dozlama programı ile köpeklere oral yoldan ilaç verilen aylık çalışmada (10 kür) mikroskobik nöronal etkiler genellikle yapısı itibariyle minimal olup yalnızca 0.2 mg/kg (4 mg/m^2)'de gözlenmiştir. Lumbar dorsal kök gangliyon ve dorsal kolon haricinde hedef organ bulgularının çoğunluğunda tedavinin durdurulmasının ardından kısmi ya da tam iyileşme görülmüştür.
Sıçanlarda oral uygulamadan sonra doku dağılım çalışmasında, beyin ve omuriliğin en düşük düzeyin olduğu organlar arasında olduğu görülmüştür. Bu durum, iksazomib'in kan-beyin bariyerinden penetrasyonunun sınırlı olduğunu göstermektedir. Ancak bu durumun insanlarda da geçerli olup olmadığı bilinmemektedir.
Gerek *in vitro* (hERG kanallarında) gerekse *in vivo* (tek oral uygulamanın ardından telemetreli köpeklerde) gerçekleştirilen non-klinik güvenlik farmakoloji çalışmalarında iksazaomib'in klinik değerin 8 katından fazla eğri altında kalan alanda kardiyovasküler veya solunum fonksiyonlarında hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat
Talk

Kapsül Kabuğu
Sığır jelatini
Titanyum dioksit (E171)
Siyah demir oksit (E172)

Baskı Mürekkebi
Şellak
Propilen glikol
Potasyum hidroksit
Siyah demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikleri

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında saklayınız. Dondurmayınız.

Kapsülleri orijinal ambalajında saklayınız. Kapsüller doz uygulamasının hemen öncesine kadar çıkarılmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kapsüller, PVC-Aluminyum/Aluminyum blisterde ayrı ayrı ambalajlanmaktadır. Bir kutuda üç ayrı blister paketi bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İksazomib sitotoksiktir. Kapsüller açılmamalı ve ezilmemelidir. Kapsül içeriği ile doğrudan temastan kaçınılmalıdır. Kapsül kırılması durumunda kapsül içeriğinin deri ya da gözlerle temasından kaçınınız. Ciltle temas gerçekleşirse, cilt sabun ve su ile iyice yıkanmalıdır. Göz ile temas ederse su ile iyice yıkanmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Esentepe Mahallesi, Bahar Sk. No: 13/24
Şişli/İstanbul
Tel: + 90 212 401 82 00
Faks: + 90 212 401 83 99
E-posta: tr.info@takeda.com

8. RUHSAT NUMARASI

2017/683

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.09.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:

22.11.2017