

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг»
Министерства Здравоохранения
Республики Казахстан
от «02» марта 2020 г.
№ N027140, N027141, N027144

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Нинларо®**

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое название

Нинларо®

Международное непатентованное название

Иксазомиб

Лекарственная форма

Капсулы, 2,3 мг, 3 мг и 4 мг

Состав

Одна капсула дозировкой 2,3 мг содержит

активное вещество – иксазомиба цитрат 3,29 мг

соответствует иксазомибу 2,3 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид красный, чернила черные 10A2¹ следовые количества.

Одна капсула дозировкой 3 мг содержит

активное вещество – иксазомиба цитрат 4,3 мг

соответствует иксазомибу 3 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид черный, чернила черные 10A2¹ следовые количества.

Одна капсула дозировкой 4 мг содержит

активное вещество – иксазомиба цитрат 5,7 мг

соответствует иксазомибу 4 мг,

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, тальк, магния стеарат;

оболочка капсулы: желатин, титана диоксид, краситель железа оксид красный, краситель железа оксид желтый, чернила черные 10A2¹ следовые количества.

¹ Чернила черные 10A2 содержат: шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, вода очищенная, калия гидроксид, краситель оксид железа черный.

Описание

Дозировка 2.3 мг: твердые желатиновые капсулы №4, корпус капсулы светло-розового цвета, крышечка капсулы светло-розового цвета, с надписями “Takeda” на крышечке капсулы и “2.3 mg” на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами.

Дозировка 3 мг: твердые желатиновые капсулы №4, корпус капсулы светло-серого цвета, крышечка капсулы светло-серого цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «3 mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами;

Дозировка 4 мг: твердые желатиновые капсулы №3, корпус капсулы светло-оранжевого цвета, крышечка капсулы светло-оранжевого цвета, с надписями «Takeda» на крышечке капсулы и «4 mg» на корпусе капсулы, нанесенными черными чернилами.

Содержимое капсул – порошок от белого до желтовато-белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты. Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие. Иксазомиб.

Код АТХ L01XX50

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь максимальные концентрации иксазомиба в плазме достигались примерно через час после приема препарата. Средняя абсолютная биодоступность при приеме внутрь составляет 58%. AUC иксазомиба увеличивалась пропорционально увеличению дозы препарата в диапазоне от 0,2 до 10,6 мг.

Применение препарата одновременно с пищей с высоким содержанием жиров уменьшало AUC иксазомиба на 28% по сравнению с приемом натощак.

Распределение

Иксазомиб на 99% связан с белками плазмы. Объем распределения в равновесном состоянии составляет 543 л.

Выведение

Системный клиренс составляет приблизительно 1,9 л/ч с изменчивостью индивидуальных значений величиной 44%. Период полувыведения в конечной фазе ($t_{1/2}$) иксазомиба составлял 9,5 дня. При еженедельном пероральном применении наблюдалось приблизительно 2-х кратное накопление в/или по AUC.

Метаболизм

После перорального приема дозы иксазомиба с изотопом ^{14}C , иксазомиб представлял 70% всего связанного с препаратом материала в плазме. Основным механизмом выведения иксазомиба считают метаболизм под действием множественных ферментов CYP и не-CYP белков. При клинически значимых уровнях концентрации иксазомиба с использованием изоферментов цитохрома P450, показано, что не существует специфического изофермента CYP, преимущественно участвующего в метаболизме иксазомиба. При концентрациях, более высоких, чем клинические, иксазомиб подвергался метаболизму под действием многих изоформ CYP с оценочными долями участия: 3A4 (42%), 1A2 (26%), 2B6 (16%), 2C8 (6%), 2D6 (5%), 2C19 (5%) и 2C9 (<1%).

Выделение

После перорального приема однократной дозы иксазомиба с изотопом ^{14}C у 5 пациентов с распространенной злокачественной опухолью 62% поступившего препарата было выведено с мочой и 22% с калом. Неизмененный иксазомиб, выведенный с мочой, составлял <3,5% введенной дозы.

Особые группы населения

Возраст, пол, этническая принадлежность

Не наблюдалось клинически значимого влияния возраста (в диапазоне 23-91 года), пола, площади поверхности тела (диапазон 1,2-2,7 м²) или этнической принадлежности на клиренс иксазомиба.

Нарушения функции печени

Фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией печени и у пациентов с нарушениями функции печени слабой степени (общий билирубин \leq ВПН [верхний предел нормы] и АСТ $>$ ВПН или общий билирубин $>1-1,5$ х ВПН и любое значение АСТ).

Фармакокинетика иксазомиба определялась у пациентов с нормальной функцией печени при дозе 4 мг, умеренными нарушениями функции печени при дозе 2,3 мг (общий билирубин $>1,5-3$ х ВПН) или тяжелыми нарушениями функции печени при дозе 1,5 мг (общий билирубин >3 х ВПН). Нормализованные по дозе средние значения AUC были на 27%

выше у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Нарушения функции почек

Фармакокинетика иксазомиба была сходной у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с нарушениями функции почек слабой или умеренной степени (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин).

Фармакокинетика иксазомиба определялась при дозе 3 мг у пациентов с нормальной функцией почек (клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин), тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или с заболеваниями почек конечной стадии, требующими диализа. Средние значения AUC были на 38% выше у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или с заболеваниями почек конечной стадии, требующими диализа, по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Значения концентрации иксазомиба перед установкой для диализа и после нее во время проведения гемодиализа были сходными, что свидетельствовало о том, что иксазомиб диализу не подвергается.

Фармакодинамика

Механизм действия

Иксазомиба цитрат, пролекарство, представляет собой вещество, которое в физиологических условиях быстро гидролизуется до биологически активной формы, иксазомиба.

Иксазомиб является обратимым высокоселективным ингибитором протеасомы для приема внутрь. Иксазомиб преимущественно связывается с бета-5 субъединицей протеасомы 20S, подавляя химотрипсинподобную активность протеасом.

Иксазомиб индуцирует апоптоз некоторых типов опухолевых клеток. Иксазомиб оказывает цитотоксическое действие на опухолевые клетки у пациентов с рецидивом множественной миеломы после предшествующих циклов терапии, включающих бортезомиб, ленолидамид и дексаметазон.

Кардиоэлектрофизиология

Нинларо не удлинял интервал QTc при клинически значимых воздействиях.

Показания к применению

Препарат Нинларо[®] показан в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном для лечения взрослых пациентов с множественной миеломой, получавших ранее, по крайней мере, один курс предшествующей терапии.

Способ применения и дозы

Лечение должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении множественной миеломы.

Указания по дозам и применению Нинларо[®] в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном

Рекомендуемые начальные дозы Нинларо® составляют 4 мг, принимаемые внутрь один раз в неделю в 1, 8 и 15 дни 28-дневного цикла лечения.

Рекомендуемые начальные дозы леналидомида составляют 25 мг, принимаемые внутрь ежедневно с 1 по 21 дни 28-дневного цикла лечения.

Рекомендуемые начальные дозы дексаметазона составляют 40 мг, применяемые в 1, 8, 15 и 22 дни 28-дневного цикла лечения.

Таблица 1: Схема применения Нинларо® в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном

✓ Прием лекарства

28-дневный цикл (4-недельный цикл)								
	1 неделя		2 неделя		3 неделя		4 неделя	
	1 день	2-7 дни	8 день	9-14 дни	15 день	16-21 дни	22 день	23-28 дни
Нинларо®	✓		✓		✓			
Леналидомид	✓	✓ еже- днев- но	✓	✓ еж е- днев- но	✓	✓ еж е- днев- но		
Дексаметазон	✓		✓		✓		✓	

✓ - прием лекарственного средства

Нинларо® следует принимать один раз в неделю, в один и тот же день недели и приблизительно в одно и то же время, в течение первых трех недель четырехнедельного цикла. Нинларо® следует принимать, по крайней мере, за один час до или, по крайней мере, через два часа после приема пищи. Капсулу следует проглатывать целиком, запивая водой. Капсулу нельзя ломать, жевать или открывать.

Если прием дозы Нинларо® задерживается или пропущен, дозу следует принять только в том случае, если следующая плановая доза будет принята через ≥ 72 часа. Пропущенную дозу не следует принимать в течение 72 часов перед следующей плановой дозой. Не следует принимать двойную дозу для восполнения пропущенной дозы.

Если после приема дозы произошла рвота, пациенту не следует повторять дозу. Пациент должен продолжить прием препарата во время следующего запланированного приема.

Перед началом нового цикла терапии:

- Абсолютное количество нейтрофилов должно быть, по крайней мере, $1.000 / \text{мм}^3$
- Количество тромбоцитов должно быть, по крайней мере, $75.000 / \text{мм}^3$
- Негематологическая токсичность должна, на усмотрение врача, в целом восстановиться до исходного состояния пациента или до 1 степени или ниже.

Лечение следует продолжать до прогрессирования болезни или развития неприемлемой токсичности.

Сопутствующее лечение

Пациентам, получающим Нинларо[®], рекомендуется проводить профилактическую противовирусную терапию для уменьшения риска реактивации вируса опоясывающего герпеса. У пациентов, получавших в рамках исследований профилактическую противовирусную терапию препаратом Нинларо[®], отмечалась более низкая частота инфицирования вирусом опоясывающего герпеса, по сравнению с пациентами, не получившими профилактическую терапию.

Пациентам, получающим Нинларо[®] в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, рекомендуется проводить профилактику тромбозов, основанную на индивидуальной оценке основных факторов риска развития тромбоза и клинического состояния пациента.

Указания по изменению дозы

Шаги снижения дозы Нинларо[®] представлены в таблице 2, указания по изменению дозы приведены в таблице 3.

Таблица 2: Снижение дозы Нинларо[®] вследствие нежелательных явлений

Рекомендуемая начальная доза ^a	Первое снижение до	Второе снижение до	Отмена
4 мг	3 мг	2.3 мг	

^a. Рекомендуемая начальная доза 3 мг у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени, тяжелыми нарушениями функции почек или заболеваниями почек конечной стадии, требующими диализа.

Рекомендуется чередующийся подход к изменению дозы Нинларо[®] и леналидомидом при тромбоцитопении, нейтропении и сыпи, как описано в таблице 3.

Таблица 3: Указания по изменению дозы Нинларо[®] при применении в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном

Гематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
Тромбоцитопения (количество тромбоцитов)	
Количество тромбоцитов менее чем 30 000 /мм ³	<ul style="list-style-type: none"> • Приостановить применение Нинларо[®] и леналидомид до увеличения количества тромбоцитов $\geq 30\ 000$ /мм³. • После нормализации продолжают леналидомид в следующей более низкой дозе согласно инструкции по его применению и продолжают Нинларо[®] в его последней дозе. • Если количество тромбоцитов снова

	<p>падает ниже, чем 30 000/мм³, не применять Нинларо[®] и леналидомид, пока количество тромбоцитов не станет, по крайней мере 30 000 /мм³</p> <ul style="list-style-type: none"> • После нормализации продолжают Нинларо[®] в следующей более низкой дозе и продолжают леналидомид в его последней дозе.^a
Нейтропения (абсолютное количество нейтрофилов)	
Абсолютное количество нейтрофилов менее чем 500 /мм ³	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо[®] и леналидомид, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет $\geq 500/\text{мм}^3$. Рассмотреть целесообразность применения G-CSF (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора) согласно клиническим указаниям. • После нормализации продолжают леналидомид в следующей более низкой дозе согласно инструкции по его применению и продолжают Нинларо[®] в его последней дозе. • Если абсолютное количество нейтрофилов снова падает ниже, чем 500/мм³, не применять Нинларо[®] и леналидомид, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет, по крайней мере 500 /мм³ • После нормализации продолжают Нинларо[®] в следующей более низкой дозе и продолжают леналидомид в его последней дозе.^a
Негематологическая токсичность	Рекомендуемые действия
<i>Сыпь</i>	
2 или 3 степень ^б	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять леналидомид, пока сыпь не уменьшится до 1 степени или ниже. • После нормализации продолжают леналидомид в следующей более низкой дозе согласно инструкции по его применению. • В случае повторного появления сыпи 2 или 3 степени, не применять Нинларо[®] и леналидомид, до уменьшения интенсивности высыпаний ≤ 1 степени.

	<ul style="list-style-type: none"> • После нормализации продолжают Нинларо® в следующей более низкой дозе и продолжают применение леналидомида в его последней дозе.^a
4 степень	Полная отмена препарата.
Периферическая нейропатия	
Периферическая нейропатия 1 степени с болью или периферическая нейропатия 2 степени	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо®, пока периферическая нейропатия не уменьшится до 1 степени или ниже без болевых ощущений или до исходного уровня у данного пациента. • После нормализации продолжают Нинларо® в его последней дозе.
Периферическая нейропатия 2 степени с болью или периферическая нейропатия 3 степени	<ul style="list-style-type: none"> • Прервать лечение Нинларо®, на усмотрение врача до уменьшения выраженности симптомов до 1 степени или до исходного уровня у данного пациента. • После нормализации продолжают применение Нинларо® в следующей более низкой дозе.
Периферическая нейропатия 4-й степени	Полная отмена препарата.
Другие виды негематологической токсичности	
Другие виды негематологической токсичности 3 или 4 степени	<ul style="list-style-type: none"> • Не применять Нинларо®. До возобновления приема Нинларо® степень токсичности, на усмотрение врача, должна быть уменьшена до исходного уровня или до 1 степени. • Если явление связано с Нинларо®, после нормализации продолжают Нинларо® в следующей более низкой дозе

^a При следующих проявлениях токсичности рекомендуется использовать последовательный прием дозы леналидомида и Нинларо®

^b Оценка степени основана на Общих терминологических критериях оценки нежелательных явлений (СТСАЕ) Национального института онкологии США, версии 4.03

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы Нинларо® не требуется.

Дозы у пациентов с нарушениями функции печени

Коррекция дозы Нинларо® не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени (уровень общего билирубина \leq верхней

границы нормы (ВГН), уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ) > ВГН или уровень общего билирубина > 1-1,5 x ВГН и любое значение уровня АСТ). У пациентов с печеночной недостаточностью средней (общий билирубин > 1,5-3 x ВГН) или тяжелой степени (общий билирубин > 3 x ВГН) рекомендуется применение сниженной дозы 3 мг.

Дозы у пациентов с нарушениями функции почек

Начальную дозу Нинларо® снижают до 3 мг у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина ниже, чем 30 мл/мин) или с заболеваниями почек конечной стадии, требующих диализа. Нинларо® не подвергается диализу и поэтому может применяться независимо от диализа.

Относительно рекомендаций по дозированию леналидомида у пациентов с нарушениями функции почек следует обратиться к инструкции по его медицинскому применению.

Дети

Безопасность и эффективность применения Нинларо® у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Побочные действия

Для описания частоты нежелательных явлений (НЯ) используется классификация: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); очень редко ($< 1/10,000$); неизвестно (невозможно оценить на основе доступных данных).

В каждом классе системы органов нежелательные явления распределены в соответствии с частотой возникновения, первыми указаны наиболее часто встречающиеся реакции.

Нежелательные явления у пациентов, применявших Нинларо® в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (все степени тяжести, 3 степени и 4 степени тяжести):

Очень часто

- инфекция верхних дыхательных путей (все степени тяжести)
- тромбоцитопения* (все степени тяжести, 3 степени тяжести), нейтропения* (все степени тяжести, 3 степени тяжести)
- периферические нейропатии* (все степени тяжести)
- диарея (все степени тяжести), тошнота (все степени тяжести), рвота (все степени тяжести), запор (все степени тяжести)
- сыпь* (все степени тяжести)
- боль в спине (все степени тяжести)
- периферические отеки (все степени тяжести)

Часто

- опоясывающий лишай (3 степени тяжести)
- тромбоцитопения* (4 степени тяжести), нейтропения* (4 степени тяжести)
- периферические нейропатии* (3 степени тяжести)
- диарея (3 степени тяжести), тошнота (3 степени тяжести)

- сыпь* (3 степени тяжести)
- периферические отеки (3 степени тяжести)

Нечасто

- инфекция верхних дыхательных путей (3 степени тяжести)
- рвота (3 степени тяжести), запор (3 степени тяжести)
- боль в спине (3 степени тяжести)

Примечание: Нежелательные реакции представлены предпочтительными терминами в соответствии с MedDRA версия 16.0.

* Представляет группу предпочтительных терминов

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны органа зрения

Сообщалось о нарушениях со стороны органа зрения. Наиболее частыми нежелательными реакциями были нечеткость зрения, сухость глаз, конъюнктивит и катаракта.

Другие нежелательные явления

Сообщалось о редких случаях следующих серьезных нежелательных явлениях: острый лихорадочный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), синдром Стивенса-Джонсона, поперечный миелит, синдром задней обратимой энцефалопатии, синдром лизиса опухоли и тромбоцитопеническая пурпура.

Сообщалось также о следующих нежелательных реакциях: усталость, снижение аппетита, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, аритмия, а также нарушение функции печени, в том числе изменение уровня печеночных ферментов.

При приеме комбинации Нинларо[®], леналидомида и дексаметазона сообщалось о редких случаях развития грибковой и вирусной пневмонии с летальным исходом.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата. Это позволяет непрерывно отслеживать соотношение пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата

Лекарственные взаимодействия

Мощные индукторы CYP3A

Следует избегать одновременного применения Нинларо[®] с мощными индукторами CYP3A (таких, как рифампицин, фенитоин, карбамазепин и зверобой).

Ингибиторы CYP

Одновременное применение иксазомиба с кларитромицином, мощным ингибитором CYP3A не привело к клинически значимому изменению системного воздействия иксазомиба. C_{max} иксазомиба уменьшилась на 4%, AUC увеличилась на 11%. Следовательно, коррекция дозы иксазомиба при совместном применении с мощными индукторами CYP3A не требуется.

Одновременное применение иксазомиба с мощными ингибиторами CYP1A2 не привело к клинически значимому изменению системного воздействия иксазомиба. Коррекция дозы иксазомиба при совместном применении с мощными индукторами CYP3A не требуется.

Влияние иксазомиба на другие лекарственные препараты

Иксазомиб не является обратимым или зависимым от времени ингибитором изоферментов CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4/5. Иксазомиб не вызывает увеличение активности изоферментов CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4/5 или пропорционального увеличения уровня соответствующего иммунореактивного белка. Иксазомиб не вступает в межлекарственные взаимодействия, связанные с индукцией или ингибированием CYP.

Взаимодействия с белками-переносчиками

Иксазомиб - низкоаффинный субстрат P-гликопротеина. Иксазомиб не является субстратом для BCRP, MRP2 или OATPs в печени. Иксазомиб не является субстратом для P-гликопротеина, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT2, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2-K. Иксазомиб не конкурирует с другими лекарственными препаратами за связь с белками-переносчиками.

Оральные контрацептивы

При одновременном применении Нинларо® с дексаметазоном, который является слабым или умеренным индуктором CYP3A4, а также других ферментов и белков переносчиков, необходимо учитывать риск снижения эффективности оральных контрацептивов. Женщинам, принимающим гормональные контрацептивы, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Особые указания

Поскольку Нинларо® применяется в сочетании с леналидомидом и дексаметазоном, следует ознакомиться с противопоказаниями к применению этих препаратов, а также с другой дополнительной информацией по безопасности в инструкции по медицинскому применению леналидомида и дексаметазона.

Тромбоцитопения

Имеются сообщения о тромбоцитопении при применении Нинларо® с максимальным снижением числа тромбоцитов, наблюдаемым между 14-21 днями каждого 28-дневного цикла, и восстановлением до исходного уровня к началу следующего цикла терапии.

Количество тромбоцитов контролируют, по крайней мере, ежемесячно в ходе лечения препаратом Нинларо®. Рекомендуется рассмотреть более частый контроль в течение первых трех циклов терапии. Тромбоцитопению необходимо контролировать с помощью изменения дозы и переливаний тромбоцитарной массы в соответствии со стандартными протоколами лечения.

Токсические эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта

На фоне применения Нинларо® отмечались диарея, тошнота и рвота, эпизодически требовавшие применения противодиарейных и противорвотных средств и поддерживающего лечения. При симптомах 3 или 4 степени требуется коррекция дозы, рекомендуется мониторинг уровня калия в сыворотке крови.

Периферическая нейропатия

Были сообщения о периферической нейропатии при приеме Нинларо®. Необходимо контролировать симптомы периферической нейропатии у пациентов. При появлении новых симптомов периферической нейропатии или ухудшении уже имеющихся, может потребоваться модификация дозы.

Периферические отеки

Сообщалось о периферическом отеке при приеме Нинларо®. Пациента следует оценивать, ориентируясь на первопричину, и при необходимости обеспечить симптоматическую терапию. При симптомах 3 или 4 степени корректируют дозу дексаметазона согласно инструкции по его медицинскому применению или дозу Нинларо®.

Кожные реакции

Были сообщения о появлении сыпи при приеме Нинларо®. Сыпь следует контролировать путем симптоматической терапии или модификации дозы при симптомах 2-й степени, или выше.

Гепатотоксичность

Были отмечены редкие случаи лекарственного поражения печени, гепатоцеллюлярных повреждений, жирового гепатоза, холестатического гепатита и гепатотоксичности у пациентов, принимавших Нинларо®. Следует регулярно контролировать активность ферментов печени, корректировать дозу необходимо при симптомах 3-й или 4-й степени.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

У пациентов, получающих Нинларо®, может развиваться синдром задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ). СЗОЭ является редким, обратимым, неврологическим заболеванием, проявляющимся судорожным приступом, артериальной гипертензией, головной болью, нарушением сознания и зрительными расстройствами. Для подтверждения диагноза используется томография головного мозга, преимущественно магнитная резонансная томография. При развитии СЗОЭ прием Нинларо® следует прекратить.

Беременность

Женщинам следует рекомендовать избегать беременности во время лечения Нинларо®. Если Нинларо® применяется во время беременности

или беременность наступает во время приема Нинларо[®], следует информировать пациентку о потенциальной опасности для плода.

Женщинам детородного возраста необходимо использовать высокоэффективные средства контрацепции во время лечения и в течение 90 дней после окончания лечения Нинларо[®]. Женщинам, применяющим гормональные контрацептивы, следует дополнительно использовать барьерный метод контрацепции.

Нинларо[®] назначают в комбинации с леналидомидом. Леналидомид структурно связан с талидомидом. Талидомид – известное тератогенное активное вещество для человека, которое приводит к тяжелым и опасным для жизни врожденным дефектам. Если леналидомид принимают во время беременности, следует ожидать тератогенного воздействия. Условия программы предупреждения беременности при приеме леналидомидов должны выполняться всеми пациентками, кроме тех, кто не обладает репродуктивным потенциалом.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли Нинларо[®] или его метаболиты с грудным молоком. Поскольку нельзя исключить потенциальный риск для новорожденных/младенцев, кормление грудью следует прекратить.

Женщины и мужчины, способные к деторождению.

Контрацепция

Следует рекомендовать способным к деторождению женщинам применение надежных средств контрацепции в период применения Нинларо[®] и в течение 90 дней после приема последней дозы.

Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Пациенты мужского и женского пола, способные к деторождению, должны применять надежные средства контрацепции в период лечения и в течение 90 дней после него. Известно, что дексаметазон оказывает слабое или средней силы индуцирующее действие на изофермент CYP3A4, а также на другие ферменты и белки-переносчики. Поскольку Нинларо[®] применяется совместно с дексаметазоном, следует учитывать риск снижения эффективности противозачаточных средств. Женщинам, использующим гормональные контрацептивы, следует также дополнительно применять барьерный метод контрацепции.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Нинларо[®] может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. При приеме препарата Нинларо[®] наблюдались усталость и головокружение. Пациентам следует рекомендовать воздержаться от вождения автомобиля и управления механизмами при наличии данных симптомов.

Передозировка

Специфического антидота для применения при передозировке Нинларо® не существует. В случае передозировки необходимо следить за наличием нежелательных явлений и осуществлять надлежащую поддерживающую терапию.

Форма выпуска и упаковка

По 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке ПВХ Алюминий/Алюминий, вклеенной в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную (промежуточную упаковку). 3 картонные пачки (промежуточные упаковки) помещают в общую картонную пачку. На защитной наклейке голографическим способом указывают логотип «Takeda».

и/или

По 1 капсуле в контурной ячейковой упаковке ПВХ Алюминий/Алюминий, вклеенной в складывающуюся картонную обложку. По 1 картонной обложке вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Хранить в оригинальной упаковке непосредственно до приема каждой капсулы.

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Хаупт Фарма Амарег ГмбХ

Донауштауфер Штрассе 378, 93055 Регенсбург, Германия/

Haupt Pharma Amareg GmbH

Donaustauer Straße 378, 93055 Regensburg, Germany

Упаковщик

АндерсонБрекон (Великобритания) Лимитед,

Блоки 2-7, Уай Вэлли Бизнес Парк, Брекон Роуд, Хей-он-Уай, Херефорд,

HR3 5PG, Великобритания/

AndersonBrecon (UK) Limited
Units 2-7, Wye Valley Business Park, Brecon Road, Hay-on-Wye, Hereford,
HR3 5PG, United Kingdom

Выпускающий контроль качества

Такеда Айлэнд Лтд.,
Грэндж Касл Бизнес Парк, Дублин 22, D22 XR57, Ирландия
Takeda Ireland Ltd.,
Grange Castle Business Park, Dublin 22, D22 XR57, Ireland

Держатель регистрационного удостоверения

Такеда Фарма А/С,
Дубендал Алле 10, 2630 Тааструп, Дания/
Takeda Pharma A/S,
Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Такеда Казахстан»
г. Алматы, ул. Шашкина 44
Номер телефона (727) 2444004
Номер факса (727) 2444005
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com