

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

NINLARO 2,3 mg capsule rigide
NINLARO 3 mg capsule rigide
NINLARO 4 mg capsule rigide
ixazomib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è NINLARO e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere NINLARO
3. Come prendere NINLARO
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare NINLARO
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è NINLARO e a cosa serve

Che cos'è NINLARO

NINLARO è un farmaco contro il cancro che contiene ixazomib, un "inibitore del proteasoma".

NINLARO è usato per curare un tumore del midollo osseo chiamato mieloma multiplo. La sua sostanza attiva, ixazomib, funziona bloccando l'azione dei proteasomi. Questi ultimi sono delle strutture che si trovano all'interno della cellula e che digeriscono le proteine e sono importanti per la sopravvivenza della cellula. Poiché le cellule del mieloma multiplo producono molte proteine, il blocco dell'azione dei proteasomi può uccidere le cellule tumorali.

A che cosa serve NINLARO

NINLARO è utilizzato nel trattamento di persone adulte affette da mieloma multiplo. NINLARO le sarà somministrato insieme a lenalidomide e desametasone, che sono altri medicinali impiegati nel trattamento del mieloma multiplo.

Che cos'è il mieloma multiplo

Il mieloma multiplo è una forma di tumore del sangue che colpisce un tipo di cellule, chiamate plasmacellule. Le plasmacellule sono cellule del sangue che normalmente producono proteine per combattere le infezioni. Nelle persone affette da mieloma multiplo, le plasmacellule malate, chiamate anche cellule mielomatose, possono danneggiare le ossa. Le proteine prodotte dalle cellule mielomatose possono danneggiare i reni. Il trattamento per il mieloma multiplo consiste nell'uccidere le cellule mielomatose e nel ridurre i sintomi della malattia.

2. Cosa deve sapere prima di prendere NINLARO

Non prenda NINLARO

- se è allergico a ixazomib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se non è sicuro di rientrare in queste condizioni, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere NINLARO.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere o durante il trattamento con NINLARO se:

- ha avuto emorragie in passato
- soffre di nausea, vomito o diarrea persistenti
- ha sofferto in precedenza di problemi ai nervi, come formicolii e intorpidimento
- ha una storia di gonfiori (edemi)
- soffre di eruzioni cutanee persistenti o di gravi eruzioni cutanee con desquamazione della cute e ulcere nella bocca (sindrome di Stevens-Johnson o necrolisi epidermica tossica, vedere paragrafo 4)
- ha attualmente o ha avuto in passato problemi di fegato o di reni, in quanto potrebbe essere necessario modificare la dose del medicinale
- ha o ha avuto un danno ai vasi sanguigni più piccoli noto come microangiopatia trombotica o porpora trombotica trombocitopenica. Si rivolga al medico se manifesta stanchezza, febbre, comparsa di lividi, sanguinamento, riduzione del flusso urinario, gonfiore, confusione, perdita della vista e crisi convulsive.

Lei sarà visitato dal medico e sarà tenuto sotto stretta osservazione durante il trattamento. Prima di prendere NINLARO e durante il trattamento sarà sottoposto ad esami del sangue per verificare che il numero delle cellule del sangue non sia troppo basso.

Bambini e adolescenti

L'uso di NINLARO non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e NINLARO

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Ciò vale anche per qualsiasi medicinale ottenuto senza ricetta, come vitamine o preparati di erboristeria. Altri medicinali, infatti, possono influire sul modo in cui agisce NINLARO. In particolare, informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali: carbamazepina, fenitoina, rifampicina e erba di san Giovanni, o iperico (*Hypericum perforatum*). Questi medicinali sono da evitare in quanto potrebbero ridurre l'efficacia di NINLARO.

Gravidanza e allattamento

L'uso di NINLARO durante la gravidanza è sconsigliato, in quanto questo medicinale potrebbe essere pericoloso per il nascituro. Durante l'assunzione di NINLARO è necessario interrompere l'allattamento.

Durante il trattamento con NINLARO, le donne devono evitare di iniziare una gravidanza e non devono allattare al seno. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Le donne in età fertile e gli uomini in grado di procreare devono utilizzare dei metodi anticoncezionali efficaci durante il trattamento e per 90 giorni dopo il trattamento. Le donne che utilizzano contraccettivi ormonali devono adottare in aggiunta un metodo contraccettivo di barriera. Informi immediatamente il medico in caso di gravidanza, sua o della sua partner, iniziata durante la terapia con NINLARO.

Poiché NINLARO viene somministrato in associazione con lenalidomide, sarà necessario che lei si attenga al piano di prevenzione della gravidanza previsto in caso di assunzione di lenalidomide, in quanto lenalidomide può essere un medicinale pericoloso per il nascituro.

Consulti i fogli illustrativi di lenalidomide e desametasone per ulteriori informazioni su gravidanza e allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

NINLARO può influire sulla sua capacità di guidare o di usare macchinari. Durante la terapia con NINLARO, potrebbe sentirsi affaticato e avere dei capogiri. Non guidi né usi macchinari se ha questi effetti indesiderati.

3. Come prendere NINLARO

NINLARO deve essere prescritto da un medico esperto nel trattamento del mieloma multiplo. Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista.

NINLARO è utilizzato con “lenalidomide” (un medicinale che agisce sul funzionamento del sistema immunitario) e “desametasone” (un antinfiammatorio).

NINLARO, lenalidomide e desametasone sono assunti secondo dei cicli di trattamento di 4 settimane. NINLARO è assunto una volta a settimana (nello stesso giorno della settimana) per le prime tre settimane di questo ciclo.

La dose raccomandata di NINLARO è una capsula da 4 mg per bocca. La dose raccomandata di lenalidomide è 25 mg ogni giorno per le prime 3 settimane di un ciclo. La dose raccomandata di desametasone è 40 mg una volta alla settimana, da prendersi nello stesso giorno, per tutte le quattro settimane del ciclo.

Schema di dosaggio: assunzione di NINLARO in associazione con lenalidomide e desametasone								
✓ Quando prendere il farmaco								
Ciclo di 28 giorni (4 settimane)								
	Settimana 1		Settimana 2		Settimana 3		Settimana 4	
	Giorno 1	Giorni da 2 a 7	Giorno 8	Giorni da 9 a 14	Giorno 15	Giorni da 16 a 21	Giorno 22	Giorni da 23 a 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ ogni giorno	✓	✓ ogni giorno	✓	✓ ogni giorno		
Desametasone	✓		✓		✓		✓	

Per ulteriori informazioni sui rispettivi usi ed effetti, legga i fogli illustrativi allegati alle confezioni degli altri medicinali.

Se lei ha problemi al fegato o ai reni, il medico le potrà prescrivere capsule da 3 mg di NINLARO. Se lei ha effetti indesiderati, il medico le potrà prescrivere capsule di NINLARO contenenti 3 mg o 2,3 mg. Il medico potrà anche aggiustare le dosi degli altri medicinali.

Come e quando prendere NINLARO

- Prenda NINLARO almeno un'ora prima dei pasti o almeno due ore dopo i pasti.
- Ingerisca la capsula intera con acqua. La capsula non deve essere schiacciata, masticata né aperta.
- Eviti che il contenuto delle capsule venga in contatto con la sua pelle. Se la polvere accidentalmente viene in contatto con la sua pelle, la lavi abbondantemente con acqua e sapone. Se la capsula si rompe, pulisca la polvere, facendo attenzione che non si disperda nell'aria.

Se prende più NINLARO di quanto deve

Un sovradosaggio accidentale può causare effetti indesiderati gravi. Se prende più NINLARO di quanto deve, informi subito il medico o si rechi immediatamente in ospedale, portando con sé la confezione del medicinale.

Durata del trattamento con NINLARO

Lei dovrà proseguire il trattamento fino a quando il medico non le dirà di fermarsi.

Se dimentica di prendere NINLARO

Se dimentica una dose o la prende in ritardo, dovrà prendere la capsula solo se mancano più di 3 giorni o 72 ore alla dose successiva programmata. Non prenda una dose dimenticata se mancano meno di 3 giorni o 72 ore alla dose successiva programmata.

Se vomita dopo aver preso la dose, non prenda un'altra capsula. Prenda la dose successiva normalmente, come programmato.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Interrompa l'uso di ixazomib e consulti immediatamente il medico se dovesse notare uno dei seguenti sintomi:

- macchie rossastre non in rilievo di forma circolare o simile a un bersaglio sul tronco, spesso con vesciche nella parte centrale, desquamazione della pelle, ulcere nella bocca, in gola, nel naso, sui genitali e negli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simili a quelli dell'influenza (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, che possono interessare fino a 1 persona su 1 000).

Informi immediatamente il medico o il farmacista se dovesse notare uno dei seguenti effetti indesiderati gravi molto comuni che possono interessare più di 1 persona su 10:

- riduzione del numero di piastrine (trombocitopenia), con possibile aumento del rischio di sanguinamento dal naso o di comparsa di lividi
- nausea, vomito e diarrea
- intorpidimento, formicolii o bruciori alle mani e ai piedi (neuropatia periferica)
- gonfiore alle gambe o ai piedi (edema periferico)
- eruzioni cutanee che possono provocare prurito, in alcune o in tutte le zone del corpo
- tosse, indolenzimento o dolore al petto, oppure congestione nasale (bronchite)

Inoltre, informi immediatamente il medico se dovesse notare uno dei seguenti effetti indesiderati rari che possono interessare fino a 1 persona su 1 000:

- gravi eruzioni cutanee come comparsa di papule di colore da rosso a violaceo (sindrome di Sweet)
- debolezza muscolare, mancanza di sensibilità alle dita dei piedi, ai piedi o perdita del movimento delle gambe (mielite trasversa)
- alterazioni della vista, alterazioni dello stato mentale o convulsioni (sindrome da encefalopatia posteriore reversibile)
- rapida morte delle cellule tumorali con conseguente possibile sensazione di capogiro, riduzione del flusso urinario, confusione, vomito, nausea, gonfiore, respiro corto o disturbi del ritmo cardiaco (sindrome da lisi tumorale)
- una rara malattia del sangue dovuta alla presenza di coaguli (trombi) con conseguente possibile stanchezza, febbre, comparsa di lividi, sanguinamento, per es. sangue dal naso, riduzione del flusso urinario, gonfiore, confusione, perdita della vista e crisi convulsive (microangiopatia trombotica, porpora trombotica trombocitopenica)
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola, difficoltà a respirare o a deglutire, respiro sibilante, costrizione toracica o capogiri, prurito della pelle e orticaria (angioedema o reazione anafilattica)

Altri possibili effetti indesiderati

Informi il medico o il farmacista in caso di aggravamento di uno degli effetti indesiderati elencati di seguito.

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- stitichezza
- mal di schiena
- sintomi simili a quelli di un raffreddore (infezioni delle vie aeree superiori)
- sensazione di stanchezza o debolezza (stanchezza)
- riduzione del numero di globuli bianchi chiamati neutrofili (neutropenia), con conseguente possibile aumento del rischio di infezioni
- riduzione dell'appetito
- battito cardiaco irregolare (aritmia)
- disturbi della vista, come visione offuscata, secchezza o arrossamento oculare (congiuntivite)

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10

- riattivazione del virus della varicella, in grado di causare eruzioni cutanee dolorose (herpes zoster o fuoco di S. Antonio)
- riduzione della pressione sanguigna (ipotensione arteriosa)
- respiro corto, tosse persistente o respiro sibilante (scompenso cardiaco)
- colorazione giallastra della pelle e degli occhi (ittero; potrebbe essere un sintomo di problemi al fegato)
- bassi livelli di potassio nel sangue (ipokaliemia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare NINLARO

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sulla confezione pieghevole e sulla scatola dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore ai 30 °C. Non congelare.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tolga la capsula dalla confezione solo immediatamente prima di ingerirla.

Non usi questo medicinale se nota danni o segni di manomissione sulla confezione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene NINLARO

NINLARO 2,3 mg capsule rigide:

- Il principio attivo è ixazomib. Ogni capsula contiene 2,3 mg di ixazomib (come 3,3 mg di ixazomib citrato).
- Gli altri ingredienti sono:
 - Nella capsula: cellulosa microcristallina, magnesio stearato e talco.
 - L'involucro della capsula contiene: gelatina, diossido di titanio (E171) e ossido di ferro rosso (E172).
 - L'inchiostro della stampa contiene: gommalacca, propilenglicole, idrossido di potassio e ossido di ferro nero (E172).

NINLARO 3 mg capsule rigide:

- Il principio attivo è ixazomib. Ogni capsula contiene 3 mg di ixazomib (come 4,3 mg di ixazomib citrato).
- Gli altri ingredienti sono:
 - Nella capsula: cellulosa microcristallina, magnesio stearato e talco.
 - L'involucro della capsula contiene: gelatina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro nero (E172).
 - L'inchiostro della stampa contiene: gommalacca, propilenglicole, idrossido di potassio e ossido di ferro nero (E172).

NINLARO 4 mg capsule rigide:

- Il principio attivo è ixazomib. Ogni capsula contiene 4 mg di ixazomib (come 5,7 mg di ixazomib citrato).
- Gli altri ingredienti sono:
 - Nella capsula: cellulosa microcristallina, magnesio stearato e talco.
 - L'involucro della capsula contiene: gelatina, diossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).
 - L'inchiostro della stampa contiene: gommalacca, propilenglicole, idrossido di potassio e ossido di ferro nero (E172).

Descrizione dell'aspetto di NINLARO e contenuto della confezione

NINLARO 2,3 mg capsule rigide: colore rosa chiaro, misura 4, con dicitura "Takeda" sulla testa della capsula e "2.3 mg" sul corpo della capsula, in inchiostro nero.

NINLARO 3 mg capsule rigide: colore grigio chiaro, misura 4, con dicitura "Takeda" sulla testa della capsula e "3 mg" sul corpo della capsula, in inchiostro nero.

NINLARO 4 mg capsule rigide: colore arancione chiaro, misura 3, con dicitura "Takeda" sulla testa della capsula e "4 mg" sul corpo della capsula, in inchiostro nero.

Ogni confezione contiene 3 capsule rigide (tre singole scatole, ognuna delle quali contiene un blister all'interno di una confezione pieghevole. Ognuno di questi blister contiene una capsula).

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per ixazomib, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sulla necrolisi epidermica tossica (TEN) emersi da segnalazioni spontanee, inclusi 6 casi aventi una stretta correlazione temporale, e alla luce della precedente inclusione nell'etichettatura della sindrome di Stevens-Johnson (SJS), il relatore del PRAC ritiene che una relazione causale tra ixazomib e TEN sia almeno una possibilità ragionevole. Il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti ixazomib debbano essere modificate di conseguenza.

Alla luce dei dati disponibili su reazione anafilattica e angioedema emersi da studi clinici e segnalazioni spontanee, inclusi 23 casi aventi una stretta correlazione temporale e 10 casi con *de-challenge* positivo, il relatore del PRAC ritiene che una relazione causale tra ixazomib e questi eventi sia almeno una possibilità ragionevole. Il relatore del PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei medicinali contenenti ixazomib debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products*, CHMP) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su ixazomib il CHMP ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti ixazomib sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.