

נובמבר 2022

רופא/ה נכבד/ה,

רוקח/ת נכבד/ה,

**הנדון: Ninlaro® 2.3mg, 3mg & 4mg Capsules**  
**נינלארו™ 2.3 מ"ג, 3 מ"ג ו-4 מ"ג קפסולות**

חברת טקדה ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של התכשירים שבנדון, התעדכנו באוקטובר 2022.

פרטי העדכון העיקריים מופיעים מטה (טקסט שנוסף מסומן באדום, טקסט שהושמט מסומן כטקסט ~~כחול עם קריצה~~, טקסט המהווה החמרה מודגש בצהוב).

**ההתוויה המאושרת לתכשיר בישראל:**

NINLARO is indicated, in combination with lenalidomide and dexamethasone, for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy.

Ixazomib (as Citrate) - 2.3 mg, 3mg & 4 mg

**מרכיב פעיל:**

עלונים לרופא ולצרכן נשלחו למשרד הבריאות לצורך פרסומם במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות. כמו כן, ניתן לקבל העתק מודפס של העלונים באמצעות פנייה לבעל הרישום: טקדה ישראל בע"מ, רח' אפעל 25, פתח-תקווה, טל': 03-3733140.

בברכה,

אנה מורביזוב

רוקחת ממונה

טקדה ישראל בע"מ

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Thrombocytopenia

Thrombocytopenia has been reported with NINLARO with platelet nadirs typically occurring between Days 14-21 of each 28-day cycle and recovery to baseline by the start of the next cycle [see *Adverse Reactions (6.1)*]. Grade 3 thrombocytopenia was reported Three percent of patients in the NINLARO regimen and 17% of patients in the NINLARO regimen and Grade 4 thrombocytopenia was reported placebo regimen had a platelet count  $\leq 10,000/\text{mm}^3$  during treatment. Less than 1% of patients in both regimens had a platelet count  $\leq 5000/\text{mm}^3$  during treatment. Discontinuations due to thrombocytopenia were similar in both regimens ( $< 1\%$  of patients 13% in the NINLARO regimen and 2% of patients in the placebo regimen discontinued one or more of the three drugs). The rate of platelet transfusions was 610% in the NINLARO regimen and 57% in the placebo regimen.

...

### 5.3 Peripheral Neuropathy

...

Peripheral neuropathy resulted in discontinuation of one or more of the three drugs in 4% of patients in the NINLARO regimen and  $< 1\%$  of patients in the placebo both regimens.

...

### 5.4 Peripheral Edema

...

Peripheral edema resulted in discontinuation of one or more of the three drugs in  $< 1\%$  of patients in both regimens.

There was no Grade 4 peripheral edema reported. There were no discontinuations reported due to peripheral edema.

...

### 5.5 Cutaneous Reactions

...

There were no Grade 4 or serious Serious adverse reactions of rash were reported in  $< 1\%$  of patients in the NINLARO regimen.

...

Stevens-Johnson syndrome, including a fatal case, has been reported with NINLARO [see *Adverse Reactions (6.1)*]. If Stevens-Johnson syndrome occurs, discontinue NINLARO and manage as clinically indicated.

...

### 5.9 Increased Mortality in Patients Treated with NINLARO in the Maintenance Setting

In two prospective randomized clinical trials in multiple myeloma in the maintenance setting, treatment with NINLARO resulted in increased deaths. Treatment of patients with NINLARO for multiple myeloma in the maintenance setting is not recommended outside of controlled trials [see *Clinical Studies (13.2)*].

...

## 6.1 Clinical Trials Experience

...

The most frequently reported adverse reactions... were thrombocytopenia, neutropenia, diarrhea, constipation, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, nausea, peripheral edema, rash, vomiting, and bronchitis back pain.

Serious adverse reactions reported in  $\geq 2\%$  of patients in the NINLARO regimen included diarrhea (3%), thrombocytopenia (2%) and bronchitis diarrhea (2%).

...

**Table 4: Non-Hematologic Adverse Reactions Occurring in  $\geq 5\%$  of Patients with a  $\geq 5\%$  Difference Between the NINLARO Regimen and the Placebo Regimen (All Grades, Grade 3 and Grade 4)**

System Organ Class / Preferred Term	NINLARO + Lenalidomide and Dexamethasone N=361			Placebo + Lenalidomide and Dexamethasone N=359		
	%			%		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
Diarrhea	52	10	0	43	3	0
Constipation	35	< 1	0	28	< 1	0
Nausea	32	2	0	23	0	0
Vomiting	26	1	0	13	<1	0
<b>Nervous system disorders</b>						
Peripheral neuropathies <sup>†</sup>	32	2	0	24	2	0
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>						
Back pain*	27	<1	0	24	3	0
<b>Infections and infestations</b>						
Upper respiratory tract infection*	27	1	0	23	1	0
Bronchitis	22	2	0	17	2	<1
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>						
Rash <sup>†</sup>	27	3	0	16	2	0
<b>General disorders and administration site conditions</b>						
Edema peripheral	27	2	0	21	1	0

**Note:** Adverse reactions included as preferred terms are based on MedDRA version 23.0.

\* At the time of the final analysis, these adverse reactions no longer met the criterion for a  $\geq 5\%$  difference

<sup>†</sup> Represents a pooling of preferred terms

...

## Eye Disorders

...

The most common adverse reactions of the eyes were cataract (15%), conjunctivitis (9%), blurred vision (7%) and dry eye (6%).

...

## 13 CLINICAL STUDIES

...

### 13.2 Increased Mortality in Patients Treated with NINLARO in the Maintenance Setting

In C16019 (NCT02181413), newly diagnosed multiple myeloma patients who underwent autologous stem cell transplantation, continued on maintenance therapy for 24 months. There were 27% (105/395) deaths in the NINLARO arm compared with 26% (69/261) in the placebo arm. The hazard ratio for overall survival was 1.008 (95% CI: 0.744 - 1.367).

In C16021 (NCT02312258), newly diagnosed multiple myeloma patients, not treated with a stem cell transplant who achieved a partial response or better, continued on maintenance therapy for 24 months. There were 30% (127/425) deaths in the NINLARO arm compared with 27% (76/281) in the placebo arm. The hazard ratio for overall survival was 1.136 (95% CI: 0.853 - 1.514).

NINLARO is not recommended for use in the maintenance setting for multiple myeloma outside of controlled clinical trials [see Indications and Usage (1) and Warnings and Precautions (5.9)].

### 13.3 Lack of Efficacy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Lack of efficacy in patients with newly diagnosed multiple myeloma was determined in a prospective randomized clinical trial.

In C16014 (NCT01850524), in newly diagnosed multiple myeloma patients, the study did not meet the prespecified primary endpoint for PFS. There were 136 (39%) deaths in the NINLARO, lenalidomide, and dexamethasone arm compared to 148 (42%) in the lenalidomide and dexamethasone arm. The hazard ratio for overall survival was 0.998 (95% CI: 0.79 - 1.261).

NINLARO is not recommended for use in combination with lenalidomide and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma outside of controlled clinical trials [see Indications and Usage (1)].

## עלון לצרכן:

### 4. תופעות לוואי

...

תגובות עוריות. ספר לרופא **במידה** מופיעה אצלך פריחה חדשה או שפריחה קיימת מחמירה. תופעת לוואי זו שכיחה מאד בעת שימוש בנינלארו (הופיעה ביותר ממשתמש אחד מעשרה). **נינלארו עלול לגרום לפריחה ותגובות עוריות אחרות אשר עלולות להיות חמורות ולגרום למוות.**

...

**בעיות בכבד.** ספר לרופא אם אתה חווה את התסמינים הבאים המעידים על בעיה בכבד **תופעות לוואי אלו שכיחות בעת שימוש בנינלארו (הופיעו בפחות ממשתמש אחד מעשרה):**

- הצהבה של העור או של החלק הלבן שבעין
- כאב בחלק הימני העליון של הבטן

**תופעות לוואי אלו שכיחות מאד בעת שימוש בנינלארו (הופיעו ביותר ממשתמש אחד מעשרה):**

תופעות לוואי נוספות שכיחות מאד (הופיעו ביותר ממשתמש אחד מעשרה):

- כאב גב

#### ○ ברונכיטיס

- דלקת בדרכי נשימה עליונות (תסמינים דמויי הצטננות)
- מחלות עיניים כדוגמת ראייה מטושטשת, עיניים יבשות ודלקת הלחמית (דלקת עיניים).

○ **ספירה נמוכה של תאי דם לבנים המכונים נייטרופילים (נייטרופניה) העלולה להעלות את הסיכון לזיהום.**

תופעות לוואי נוספות שכיחות (הופיעו בפחות ממשתמש אחד מעשרה):

- פריחה עורית וכאב (שלבקת חוגרת/shingles) כתוצאה מחזרה של וירוס הגורם לאבעבועות רוח (הרפס זוסטר).
- ~~ספירה נמוכה של תאי דם לבנים המכונים נייטרופילים (נייטרופניה) העלולה להעלות את הסיכון לזיהום.~~

...

תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (Stevens-Johnson syndrome) - תסמונת המתבטאת בשלפוחיות ונמק עורי או פצעים בפה.