

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly  
NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly  
NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 2,3 mg ixazomibu (vo forme 3,3 mg ixazomíbiumcitrátu)

### NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 3 mg ixazomibu (vo forme 4,3 mg ixazomíbiumcitrátu)

### NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

Každá kapsula obsahuje 4 mg ixazomibu (vo forme 5,7 mg ixazomíbiumcitrátu)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

### NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

Bledoružová tvrdá želatínová kapsula veľkosti 4, označená čiernou farbou slovom „Takeda“ na vrchnej časti a číslom „2,3 mg“ na spodnej časti.

### NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

Bledosivá tvrdá želatínová kapsula z veľkosti 4, označená čiernou farbou slovom „Takeda“ na vrchnej časti a číslom „3 mg“ na spodnej časti.

### NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

Bledooranžová tvrdá želatínová kapsula veľkosti 3, označená čiernou farbou slovom „Takeda“ na vrchnej časti a číslom „4 mg“ na spodnej časti.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

NINLARO je v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom indikovaný na liečbu dospelých pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať a sledovať pod dohľadom lekára skúseného v liečbe mnohopočetného myelómu.

## Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka ixazomibu je 4 mg podávaná perorálne, jedenkrát týždenne v 1., 8. a 15. deň 28-dňového liečebného cyklu.

Odporúčaná úvodná dávka lenalidomidu je 25 mg podávaná denne v 1. až 21. deň 28-dňového liečebného cyklu.

Odporúčaná úvodná dávka dexametazónu je 40 mg podávaná v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového liečebného cyklu.

### **Dávkovací rozvrh: ixazomib užívaný s lenalidomidom a dexametazónom**

<b>28-dňový cyklus (4-týždňový cyklus)</b>								
	<b>1. týždeň</b>		<b>2. týždeň</b>		<b>3. týždeň</b>		<b>4. týždeň</b>	
	1. deň	2. až 7. deň	8. deň	9. až 14. deň	15. deň	16. až 21. deň	22. deň	23. až 28. deň
ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Denne	✓	✓ Denne	✓	✓ Denne		
Dexametazón	✓		✓		✓		✓	

✓ = užitie lieku

Pre ďalšie informácie ohľadne lenalidomidu a dexametazónu si prečítajte súhrn charakteristických vlastností týchto liekov (SPC).

Pred začatím nového liečebného cyklu:

- A bsolútny počet neutrofilov má byť  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ,
- Počet trombocytov má byť  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ ,
- Nehematologické toxicity majú byť podľa uváženia lekára späť na počiatočnom stave alebo  $\leq 1$ . stupňa.

V liečbe sa má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neakceptovateľnej toxicity. Liečba s ixazomibom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom dlhšia ako 24 cyklov sa má zakladať na individuálnom vyhodnotení pomeru prínosu a rizika, keďže údaje znášanlivosti a toxicity po 24 cykloch sú obmedzené (pozri časť 5.1).

### Oneskorené alebo vynechané dávky

V prípade oneskorenia alebo vynechania dávky ixazomiba sa má dávka užiť iba ak je ďalšia dávka plánovaná za  $\geq 72$  hodín. Vynechaná dávka sa nemá užiť v priebehu 72 hodín od ďalšej plánovanej dávky. Nemá sa užiť dvojnásobná dávka, aby sa nahradila vynechaná dávka.

Ak pacient po užití dávky vracia, nemá užiť ďalšiu dávku, ale má pokračovať v dávkovaní v čase ďalšej plánovanej dávky.

### Úpravy dávky

Kroky zníženia dávky ixazomiba sú uvedené v tabuľke 1 a pokyny pre úpravu dávky sú uvedené v tabuľke 2:

#### **Tabuľka 1: Kroky zníženia dávky ixazomiba**

Odporúčaná úvodná dávka*	Prvé zníženie na	Druhé zníženie na	Prerušenie
4 mg	3 mg	2,3 mg	

\* Odporúčaná znížená dávka 3 mg v prítomnosti stredného alebo ťažkého poškodenia pečene, ťažkého poškodenia obličiek alebo ochorenia obličiek v poslednom štádiu (*End-Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujúceho dialýzu.

Striedanie úprav dávky sa odporúča pre ixazomib a lenalidomid pri prekrývajúcich sa toxicitách trombocytopenie, neutropénie a vyrážky. Pre tieto toxicity je prvým krokom úpravy dávky prerušenie/zníženie dávky lenalidomidu. Ohľadne krokov na zníženie dávky pre tieto toxicity si prečítajte SPC lenalidomidu, časť 4.2.

**Tabuľka 2: Pokyny pre úpravu dávky pre ixazomib v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom**

<b>Hematologické toxicity</b>	<b>Odporúčané postupy</b>
<b>Trombocytopenia (počet trombocytov)</b>	
Počet trombocytov < 30 000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu ixazomibom a lenalidomidom, kým sa počet trombocytov nevráti na <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu lenalidomidom v najbližšej nižšej dávke podľa jeho SPC a liečbu ixazomibom v poslednej dávke pred prerušením.</li> <li>• Ak sa počet trombocytov znovu zníži na &lt; 30 000/mm<sup>3</sup>, prerušiť liečbu ixazomibom a lenalidomidom, až kým sa počet trombocytov nevráti na <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu ixazomibom v najbližšej nižšej dávke a lenalidomidom v poslednej dávke pred prerušením.*</li> </ul>
<b>Neutropénia (absolútny počet neutrofilov)</b>	
Absolútny počet neutrofilov < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu ixazomibom a lenalidomidom, kým nie je absolútny počet neutrofilov <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Zvážiť prídanie G-CSF podľa klinických pokynov.</li> <li>• Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu lenalidomidom v najbližšej nižšej dávke podľa informácií o jeho predpisovaní a ixazomibom v poslednej dávke pred prerušením.</li> <li>• Ak sa počet neutrofilov znovu zníži na &lt; 500/mm<sup>3</sup>, prerušiť liečbu ixazomibom a lenalidomidom, až kým nie je absolútny počet neutrofilov <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu ixazomibom v najbližšej nižšej dávke a lenalidomidom v poslednej dávke pred prerušením.*</li> </ul>
<b>Nehematologické toxicity</b>	
<b>Vyrážka</b>	
2. alebo 3. stupeň <sup>†</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu lenalidomidom, až kým sa vyrážka neupraví na <math>\leq 1</math>. stupeň.</li> <li>• Po úprave znovu začať liečbu lenalidomidom v najbližšej nižšej dávke podľa jeho SPC.</li> <li>• Ak sa znovu objaví vyrážka 2. alebo 3. stupňa, prerušiť liečbu ixazomibom a lenalidomidom, až kým sa vyrážka neupraví na <math>\leq 1</math>. stupeň.</li> <li>• Po úprave znovu začať liečbu ixazomibom v najbližšej nižšej dávke a lenalidomidom v poslednej dávke pred prerušením.*</li> </ul>
4. stupeň	Prerušiť liečebný režim.
<b>Periférna neuropatia</b>	
1. stupeň periférnej neuropatie s bolesťou alebo 2. stupeň periférnej neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu ixazomibom, až kým sa periférna neuropatia neupraví na <math>\leq 1</math>. stupeň bez bolesti alebo na počiatočný pacientov stav.</li> <li>• Po úprave znovu začať liečbu ixazomibom v poslednej dávke pred prerušením.</li> </ul>

**Tabuľka 2: Pokyny pre úpravu dávky pre ixazomib v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom**

Hematologické toxicity	Odporúčané postupy
2. stupeň periférnej neuropatie s bolesťou alebo 3. stupeň periférnej neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu ixazomibom. Vo všeobecnosti sa majú toxicity pred znovuzavedením liečby ixazomibom podľa uváženia lekára vrátiť na počiatočný pacientov stav alebo na <math>\leq 1</math>. stupeň.</li> <li>• Po úprave znovu začať liečbu ixazomibom v najbližšej nižšej dávke.</li> </ul>
Periférna neuropatia 4. stupňa	Prerušiť liečebný režim.
Iné nehematologické toxicity	
Iné nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prerušiť liečbu ixazomibom. Vo všeobecnosti sa majú toxicity pred znovuzavedením liečby ixazomibom podľa uváženia lekára vrátiť na počiatočný pacientov stav alebo nanajvýš 1. stupeň.</li> <li>• Ak sa pripisujú ixazomibu, po úprave znovu začať liečbu ixazomibom v najbližšej nižšej dávke.</li> </ul>

\*Pri ďalších výskytoch striedavo upravovať dávky lenalidomidu a ixazomibu.

†Stupňovanie sa zakladá na bežných kritériách národného inštitútu pre nádorové ochorenia (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria, CTCAE*) verzia 4.03.

### Súbežne podávané lieky

U pacientov liečených ixazomibom sa má zväziť antivírusová prevencia na zníženie rizika reaktívacie herpesu zoster. U pacientov zahrnutých do štúdií s ixazomibom, ktorí dostávali antivírusovú prevenciu, bol výskyt infekcie herpesom zoster nižší v porovnaní s pacientmi, ktorí antivírusovú prevenciu nedostávali.

Prevencia trombózy sa odporúča u pacientov liečených ixazomibom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a má sa zakladať na vyhodnotení existujúcich rizík a klinického stavu pacienta.

Ohľadne ďalších súbežne podávaných liekov, ktoré môžu byť potrebné, si prečítajte aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku pre lenalidomid a dexametazón.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

Pre pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky ixazomiba.

Prerušenie podávania lieku u pacientov vo veku > 75 rokov sa hlásilo u 13 pacientov (28 %) v režime s ixazomibom a u 10 pacientov (16 %) v režime s placebom. Srdcové arytmie u pacientov vo veku > 75 rokov sa pozorovali u 10 pacientov (21 %) v režime s ixazomibom a u 9 pacientov (15 %) v režime s placebom.

#### *Poškodenie pečene*

Nie je potrebná žiadna úprava dávky ixazomiba u pacientov s ľahkým poškodením pečene (celkový bilirubín  $\leq$  horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*, ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) > ULN alebo celkový bilirubín > 1 - 1,5 x ULN a akékoľvek hodnoty AST). Znížená dávka 3 mg sa odporúča u pacientov so stredným (celkový bilirubín > 1,5 - 3 x ULN) alebo ťažkým (celkový bilirubín > 3 x ULN) poškodením pečene (pozri časť 5.2).

### *Poškodenie obličiek*

U pacientov s ľahkým alebo stredným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 30$  ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky ixazomiba. Znížená dávka 3 mg sa odporúča u pacientov s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min) alebo s ochorením obličiek v poslednom štádiu (ESRD) vyžadujúcom dialýzu. Ixazomib sa neodstraňuje dialýzou a preto sa môže podávať bez ohľadu na načasovanie dialýzy (pozri časť 5.2).

Ohľadne dávkovacích odporúčaní pre pacientov s poškodením obličiek si prečítajte SPC lenalidomidu.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť ixazomiba u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Ixazomib je určený na perorálne použitie.

Ixazomib sa má užívať v približne rovnaký čas v 1., 8., a 15. deň každého liečebného cyklu aspoň 1 hodinu pred alebo najskôr 2 hodiny po jedle (pozri časť 5.2). Kapsula sa má prehltnúť celá, s vodou. Nesmie sa rozdrviť, rozžuť ani otvoriť (pozri časť 6.6).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Keďže ixazomib sa podáva v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, prečítajte si ohľadne ďalších kontraindikácií súhrn charakteristických vlastností týchto liekov.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže ixazomib sa podáva v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, prečítajte si ohľadne ďalších osobitných upozornení a opatrení pri používaní súhrn charakteristických vlastností týchto liekov.

### Trombocytopenia

S ixazomibom sa hlásila trombocytopenia (pozri časť 4.8) s minimálnymi hodnotami trombocytov vyskytujúcimi sa typicky medzi 14. - 21. dňom každého 28-dňového cyklu a navrátením hodnôt na počiatočnú hodnotu na začiatku ďalšieho cyklu (pozri časť 4.8).

Počet trombocytov sa má počas liečby ixazomibom sledovať aspoň každý mesiac. Častejšie sledovanie sa má podľa SPC lenalidomidu zväziť počas prvých troch cyklov. Trombocytopenia sa môže liečiť úpravami dávky (pozri časť 4.2) a transfúziami trombocytov podľa štandardných lekárskeho postupov.

### Gastrointestinálne toxicity

S ixazomibom sa hlásili hnačka, zápcha, nevoľnosť a vracanie, ktoré niekedy vyžadovali použitie antiemetík a liekov proti hnačke, ako aj podpornú liečbu (pozri časť 4.8). Pri ťažkých (3. - 4. stupeň) príznakoch sa má upraviť dávka (pozri časť 4.2). V prípade ťažkých gastrointestinálnych príhod sa odporúča sledovanie hladín draslíka v sére.

## Periférna neuropatia

S ixazomibom sa hlásil výskyt periférnej neuropatie (pozri časť 4.8). U pacienta sa majú sledovať príznaky periférnej neuropatie. U pacientov, u ktorých sa vyskytne nový prípad periférnej neuropatie alebo u ktorých dôjde k jej zhoršeniu, môže byť potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

## Periférny edém

S ixazomibom sa hlásil výskyt periférneho edému (pozri časť 4.8). U pacienta sa majú vyhodnotiť základné príčiny a podľa potreby sa mu má poskytnúť podporná liečba. Dávka dexametazónu sa má upraviť podľa predpisovej informácie ixazomiba pre príznaky 3. alebo 4. stupňa (pozri časť 4.2).

## Kožné reakcie

S ixazomibom sa hlásil výskyt vyrážky (pozri časť 4.8). Vyrážka sa má liečiť podpornou starostlivosťou, alebo v prípade výskytu 2. alebo vyššieho stupňa, úpravou dávky (pozri časť 4.2). V súvislosti s liečbou ixazomibom boli zriedkavo hlásené aj závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs) vrátane toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), ktoré môžu ohrozovať život alebo byť smrteľné (pozri časť 4.8).

V čase predpisovania majú byť pacienti poučení o prejavoch a príznakoch kožných reakcií a má sa u nich dôkladne sledovať ich výskyt. Ak sa vyskytnú prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba ixazomibom sa má ihneď ukončiť a má sa zvážiť alternatívna liečba (podľa vhodnosti).

Ak sa u pacienta pri používaní ixazomibu vyvinie závažná reakcia ako je SJS alebo TEN, liečba ixazomibom sa už u tohto pacienta nesmie nikdy znovu začať.

## Trombotická mikroangiopatia

U pacientov, ktorí dostávali ixazomib, boli hlásené prípady trombotickej mikroangiopatie (TMA) vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP). Niektoré z týchto udalostí boli smrteľné. Prejavy a príznaky TMA je potrebné sledovať. V prípade podozrenia na túto diagnózu prestaňte ixazomib podávať a vyšetríte pacientov na možnú TMA. Ak sa diagnóza TMA vylúči, môžete ixazomib znova začať podávať. Bezpečnosť opätovného podávania ixazomibu u pacientov, ktorí už mali TMA, nie je známa.

## Hepatotoxicita

S ixazomibom sa menej často hlásil výskyt poškodenia pečene spôsobeného liekom, hepatocelulárneho poškodenia, steatózy pečene, cholestatickej hepatitídy a hepatotoxicity (pozri časť 4.8). Majú sa pravidelne sledovať pečeňové enzýmy a v prípade výskytu príznakov 3. alebo 4. stupňa sa má upraviť dávka (pozri časť 4.2).

## Gravidita

Ženy sa počas liečby ixazomibom musia vyhnúť otehotneniu. Ak sa ixazomib používa počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania ixazomiba, treba ju oboznámiť s možným rizikom pre plod.

Ženy vo fertilnom veku musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas užívania ixazomiba a 90 dní po ukončení liečby (pozri časti 4.5 a 4.6). Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú dodatočne používať bariérovú antikoncepčnú metódu.

## Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

U pacientov dostávajúcich ixazomib sa vyskytol syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). PRES je zriedkavá, reverzibilná

neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať záchvatmi, hypertenziou, bolesťami hlavy, zmenami vedomia a vizuálnymi poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa zobrazovanie mozgu, najvhodnejšie magnetickou rezonanciou. U pacientov, u ktorých sa vyvinul PRES, sa má ukončiť liečba s ixazomibom.

### Silné induktory CYP3A

Silné induktory môžu znižovať účinnosť ixazomibu, preto sa treba vyhnúť súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A ako sú karbamazepín, fenytoín, rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) (pozri časti 4.5 a 5.2). Ak sa súbežnému používaniu silných induktorov CYP3A nedá vyhnúť, má sa u pacientov dôkladne sledovať kontrola ochorenia.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Farmakokinetické interakcie

#### Inhibitory CYP

Súbežné podávanie ixazomibu s klaritromycínom, silným inhibítorom CYP3A, nevedlo ku klinicky významnej zmene systémovej expozície ixazomibu. Hodnota  $C_{max}$  ixazomibu sa znížila o 4 % a hodnota AUC ixazomibu sa zvýšila o 11 %. Preto nie je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP3A potrebná žiadna úprava dávky ixazomibu.

Súbežné podávanie ixazomibu so silnými inhibítormi CYP1A2 nevedlo na základe populačnej farmakokinetickej analýzy ku klinicky významnej zmene systémovej expozície ixazomibu. Preto nie je pri súbežnom podávaní so silnými inhibítormi CYP1A2 potrebná žiadna úprava dávky ixazomibu.

#### Induktory CYP

Súbežné podávanie ixazomibu s rifampicínom znížilo hodnotu  $C_{max}$  ixazomibu o 54 % a hodnotu AUC ixazomibu o 74 %. Preto sa súbežné podávanie silných induktorov CYP3A s ixazomibom neodporúča (pozri časť 4.4).

#### Účinok ixazomibu na iné lieky

Ixazomib nie je reverzibilným ani časovo závislým inhibítorom CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 alebo 3A4/5. Ixazomib neindukoval aktivitu CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4/5 ani zodpovedajúce hladiny imunoreaktívnych proteínov. Neočakávajú sa liekové interakcie ixazomibu prostredníctvom inhibície alebo indukcie CYP.

#### Interakcie zakladajúce sa na transportéroch

Ixazomib je substrátom P-gp s nízkou afinitou. Ixazomib nie je substrátom BCRP, MRP2 ani pečenevých OATP. Ixazomib nie je inhibítorom P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2-K. Neočakávajú sa liekové interakcie ixazomibu sprostredkované transportermi.

### Perorálna antikoncepcia

Pri súbežnom podávaní ixazomibu s dexametazónom, ktorý je známym slabým až stredným induktorom CYP3A4, ako aj iných enzýmov a transportérov, treba zvážiť riziko zníženej účinnosti perorálnej antikoncepcie. Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú dodatočne používať bariérovú antikoncepčnú metódu.



## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Keďže ixazomib sa podáva v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, ohľadne ďalších informácií o fertilitate, gravidite a dojčení si prečítajte súhrn charakteristických vlastností týchto liekov.

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Muži aj ženy, ktorí sú schopní splodiť dieťa, musia používať účinné antikoncepčné metódy počas liečby a 90 dní po liečbe. Ixazomib sa neodporúča užívať u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Pri súbežnom podávaní ixazomibu s dexametazónom, ktorý je známym slabým až stredným induktorom CYP3A4, ako aj iných enzýmov a transportérov, treba zvážiť riziko zníženej účinnosti perorálnej antikoncepcie. Preto majú ženy používajúce perorálnu hormonálnu antikoncepciu dodatočne používať bariérovú antikoncepčnú metódu.

### Gravidita

Ixazomib sa neodporúča používať počas gravidity, pretože môže pri podávaní gravidným ženám spôsobiť poškodenie plodu. Preto sa majú ženy počas liečby ixazomibom vyhnúť otehotneniu.

Nie sú k dispozícii údaje o použití ixazomibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ixazomib sa podáva v kombinácii s lenalidomidom. Lenalidomid je štrukturálne príbuzný s talidomidom. Talidomid je známa teratogénne aktívna látka u ľudí, ktorá spôsobuje život ohrozujúce vrodené vady. Pri užívaní lenalidomidu počas tehotenstva sa u ľudí očakáva teratogénny účinok. Ak neexistuje spoľahlivý dôkaz o neplodnosti pacienta, podmienky programu na zabránenie otehotneniu pre lenalidomid sa musia dodržiavať u všetkých pacientov. Prečítajte si aktuálny súhrn charakteristických vlastností lieku.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa ixazomib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. K dispozícii nie sú žiadne údaje získané u zvierat. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené a preto dojčenie má byť ukončené.

Ixazomib sa bude podávať v kombinácii s lenalidomidom a dojčenie sa má z dôvodu používania lenalidomidu prerušiť.

### Fertilita

Štúdie fertility neboli s ixazomibom uskutočnené (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ixazomib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. V klinických štúdiách sa pozorovali únava a závrat. Pacienti majú byť poučení, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje, ak sa u nich vyskytnú niektoré z týchto príznakov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Keďže ixazomib sa podáva v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom, prečítajte si ohľadne ďalších nežiaducich účinkov súhrn charakteristických vlastností týchto liekov.

## Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil NINLARO je založený na dostupných údajoch klinických skúšok a doterajších postmarketingových skúsenostiach. Frekvencie nežiadúcich účinkov popísaných nižšie a v Tabuľke 3 boli stanovené na základe údajov generovaných z klinických štúdií.

Ak nie je uvedené inak, údaje uvedené nižšie sú súhrnné údaje o bezpečnosti z pívotnej globálnej štúdie C16010 fázy 3 (N = 720) a dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej China Continuation Study (čínskej pokračujúcej štúdie) C16010 (N = 115). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ( $\geq 20\%$ ) u 418 pacientov liečených v rámci režimu s ixazomibom a 417 pacientov v rámci režimu s placebom, boli hnačka (47 % oproti 38 %), trombocytopenia (41 % oproti 24 %), neutropénia (37 % oproti 36 %), zápcha (31 % oproti 24 %), infekcie horných dýchacích ciest (28 % oproti 24 %), periférna neuropatia (28 % oproti 22 %), nevoľnosť (28 % oproti 20 %), bolesť chrbta (25 % oproti 21 %), vyrážka (25 % oproti 15 %), periférny edém (24 % oproti 19 %), vracanie (23 % oproti 12 %) a bronchitída (20 % oproti 15 %). Závažné nežiaduce reakcie hlásené u  $\geq 2\%$  pacientov zahŕňali hnačku (3 %), trombocytopeniu (2 %) a bronchitídu (2 %).

## Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pre klasifikáciu frekvencií nežiaducich účinkov lieku sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie lieku zoradené podľa ich frekvencie, s najčastejšími vedľajšími reakciami na začiatku. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie u pacientov liečených ixazomibom v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (všetky stupne, 3. a 4. stupeň)**

Trieda orgánových systémov / nežiaduca reakcia	Nežiaduce reakcie (všetky stupne)	Nežiaduce reakcie 3. stupňa	Nežiaduce reakcie 4. stupňa
<b>Infekcie a nákazy</b>			
Infekcie horných dýchacích ciest	Veľmi časté	Časté	
Bronchitída	Veľmi časté	Časté	
Herpes zoster	Časté	Časté	
<b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b>			
Trombocytopenia*	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Neutropénia*	Veľmi časté	Veľmi časté	Časté
Trombotická mikroangioaptia	Zriedkavé		Zriedkavé
Trombotická trombocytopenická purpura†	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
<b>Poruchy imunitného systému</b>			
Anafylaktická reakcia†	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Angioedém†	Zriedkavé	Zriedkavé	
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>			
syndróm nádorového rozpadu†	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Periférne neuropatie*	Veľmi časté	Časté	
Poruchy posteriórnej reverzibilnej encefalopatie*†	Zriedkavé	Zriedkavé	Zriedkavé

<b>Trieda orgánových systémov / nežiaduca reakcia</b>	<b>Nežiaduce reakcie (všetky stupne)</b>	<b>Nežiaduce reakcie 3. stupňa</b>	<b>Nežiaduce reakcie 4. stupňa</b>
Transverzná myelitída <sup>†</sup>	Zriedkavé	Zriedkavé	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>			
Hnačka	Veľmi časté	Časté	
Zápcha	Veľmi časté	Menej časté	
Nevoľnosť	Veľmi časté	Časté	
Vracanie	Veľmi časté	Menej časté	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>			
Vyrážka*	Veľmi časté	Časté	
Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>†</sup>	Zriedkavé	Zriedkavé	
Akútna febrilná neutrofilná dermatóza	Zriedkavé	Zriedkavé	
Toxická epidermálna nekrolýza <sup>†</sup>	Zriedkavé		Zriedkavé
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>			
Bolesť chrbta	Veľmi časté	Menej časté	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>			
Periférny edém	Veľmi časté	Časté	

\*Reprezentuje súhrn preferovaných názvov.

<sup>†</sup>Hlásená mimo skúšaní fázy 3

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Prerušená liečba

Pre každú nežiaducu reakciu sa prerušila liečba jedným z troch liekov u  $\leq 3$  % pacientov v režime s ixazomibom.

#### Trombocytopenia

U 2 % pacientov v režime s ixazomibom aj v režime s placebom bol počas liečby počet trombocytov  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ . U menej ako 1 % pacientov v oboch režimoch bol počas liečby počet trombocytov  $\leq 5\,000/\text{mm}^3$ . Následkom trombocytopenie bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u < 2 % pacientov v režime s ixazomibom a u 3 % v režime s placebom. Trombocytopenia nemala za následok zvýšenie výskytu príhod krvácania alebo transfúzií trombocytov.

#### Gastrointestinálne toxicity

Následkom hnačky bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u 2 % pacientov v režime s ixazomibom a u 1 % v režime s placebom.

#### Vyrážka

Vyrážka sa vyskytla u 25 % pacientov v režime s ixazomibom v porovnaní s 15 % v režime s placebom. Najčastejším typom vyrážky hláseným v oboch režimoch boli makulopapulárna a makulárna vyrážka. Vyrážka 3. stupňa sa hlásila u 3 % pacientov v režime s ixazomibom v porovnaní s 2 % v režime s placebom. Následkom vyrážky bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u < 1 % pacientov v oboch režimoch.

#### Periférna neuropatia

Periférna neuropatia sa vyskytla u 28 % pacientov v režime s ixazomibom v porovnaní s 22 % pacientov v režime s placebom. Nežiaduce reakcie periférnej neuropatie 3. stupňa sa hlásili u 2 % pacientov v režime s ixazomibom v porovnaní s 1 % v režime s placebom. Najčastejšie hlásenou

reakciou bola periférna senzorická neuropatia (21 % a 15 % v režimoch s ixazomibom a s placebom, v uvedenom poradí). Periférna motorická neuropatia nebola hlásená často v žiadnom z režimov (< 1 %). Následkom periférnej neuropatie bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u 3 % pacientov v režime s ixazomibom v porovnaní s < 1 % pacientov v režime s placebom.

### Poruchy oka

Poruchy oka sa hlásili ako rôzne preferované termíny, avšak spoločne bola ich frekvencia 34 % u pacientov v režime s ixazomibom a 28 % u pacientov v režime s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli rozmazané videnie (6 % v režime s ixazomibom a 5 % v režime s placebom), suché oči (6 % v režime s ixazomibom a 1 % v režime s placebom), konjunktivitída (8 % v režime s ixazomibom a 2 % v režime s placebom) a šedý zákal (13 % v režime s ixazomibom a 17 % v režime s placebom). Nežiaduce reakcie 3. stupňa sa hlásili u 6 % pacientov v režime s ixazomibom a u 8 % pacientov v režime s placebom.

### Iné nežiaduce reakcie

V súhrnných údajoch z pivotnej globálnej štúdie C16010 fázy 3 (N = 720) a dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej čínskej pokračujúcej štúdie C16010 (N = 115) sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie s podobným výskytom v režimoch s ixazomibom a s placebom: únava (28 % oproti 26 %), znížená chuť do jedla (13 % oproti 11 %), hypotenzia (5 % oproti 4 %), zlyhanie srdca<sup>†</sup> (5 % v oboch režimoch), arytmia<sup>†</sup> (17 % oproti 16 %) a poškodenie pečene vrátane zmien v enzýmoch<sup>†</sup> (11 % oproti 9 %).

Frekvencia výskytu ťažkých (3. - 4. stupeň) prípadov hypokaliémie bola vyššia v režime s ixazomibom (7 %) v porovnaní s režimom s placebom (2 %).

U pacientov, ktorým sa podala kombinácia ixazomibu, lenalidomidu a dexametazónu, sa zriedkavo hlásil fungálny a vírusový zápal pľúc vedúci k smrti.

<sup>†</sup> Štandardizované dotazníky MedDRA (SMQ)

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

U pacientov užívajúcich NINLARO bolo hlásené predávkovanie. Príznaky predávkovania sú vo všeobecnosti v súlade so známymi rizikami lieku NINLARO (pozri časť 4.8). Predávkovanie dávkou 12 mg (užitou naraz) malo za následok závažné nežiaduce reakcie ako silnú nevoľnosť, aspiračnú pneumóniu, multiorgánové zlyhanie a smrť.

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie ixazomibom. V prípade predávkovania sa má pacient dôsledne monitorovať ohľadne nežiaducich reakcií (pozri časť 4.8) a poskytnúť vhodnú podpornú liečbu. Ixazomib nie je dialyzovateľný (pozri časť 5.2).

Predávkovanie sa najčastejšie vyskytlo u pacientov, ktorí začínali liečbu NINLAROM. S pacientami, ktorí s liečbou začínajú, je potrebné sa porozprávať o dôležitosti dôsledného dodržiavania všetkých pokynov ku dávkovaniu. Pacientov poučte, aby odporúčanú dávku užívali podľa pokynov, pretože predávkovanie viedlo k úmrtiam.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XG03

#### Mechanizmus účinku

Prekursor ixazomíbiu citrát je látka, ktorá sa vo fyziologických podmienkach rýchlo hydrolyzuje na svoju aktívnu formu ixazomib.

Ixazomib je perorálny, vysoko selektívny a reverzibilný proteazómový inhibítor. Ixazomib prednostne viaže a inhibuje chymotrypsínovú aktivitu beta 5 podjednotky proteazómu 20S.

Ixazomib indukoval apoptózu viacerých typov nádorových buniek *in vitro*. Ixazomib preukázal *in vitro* cytotoxicitu voči bunkám myelómu od pacientov, ktorí mali relaps ochorenia po viacerých predchádzajúcich liečbach, vrátane liečby bortezomibom, lenalidomidom a dexametazónom. Kombinácia ixazomibu a lenalidomidu preukázala synergistický cytotoxický účinok v bunkovej línii mnohopočetného myelómu. *In vivo* preukázal ixazomib protinádorovú aktivitu u rôznych xenograftových nádorových modelov, vrátane modelov mnohopočetného myelómu. *In vitro* mal ixazomib účinok na typy buniek, ktoré sa nachádzajú v mikroprostredí kostnej drene vrátane vaskulárnych endotelových buniek, osteoklastov a osteoblastov.

#### Elektrofyziológia srdca

Na základe výsledkov farmakokineticko-farmakodynamickej analýzy údajov 245 pacientov ixazomib pri klinicky významných expozíciách nepredlžoval interval QT. Pri dávke 4 mg bola priemerná zmena od počiatkovej hodnoty QTcF odhadovaná z analýzy na základe modelu na 0,07 msec (90 % IS; -0,22; 0,36). Neexistoval rozoznateľný vzťah medzi koncentráciou ixazomibu a intervalom RR, čo nenaznačuje klinicky významný účinok ixazomibu na tep srdca.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť ixazomibu v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom sa hodnotili v medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej štúdií nadradenosti fázy 3 (C16010) u pacientov s relabovaným a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom, ktorí dostali aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Spolu 722 pacientov (populácia všetkých randomizovaných pacientov [*intent-to-treat*, ITT]) bolo randomizovaných v pomere 1:1 buď na liečbu kombináciou ixazomibu, lenalidomidu a dexametazónu (N = 360; režim s ixazomibom) alebo placebo, lenalidomidu a dexametazónu (N = 362; režim s placebo) až do progresie ochorenia alebo výskytu neakceptovateľnej toxicity. Pacienti zaradení do štúdie mali mnohopočetný myelóm, ktorý bol refraktérny, vrátane primárne refraktérneho mnohopočetného myelómu, relaps ochorenia po predchádzajúcej liečbe alebo relaps ochorenia a refraktérne ochorenie voči akejkoľvek predchádzajúcej liečbe. Do štúdie mohli byť zaradení pacienti, ktorí prešli na liečbu pred progresiou ochorenia, ako aj pacienti s kontrolovanými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Zo štúdie fázy 3 boli vylúčení pacienti, ktorí mali refraktérne ochorenie voči lenalidomidu alebo proteazómovým inhibítorm a pacienti, ktorí podstúpili viac ako tri predchádzajúce liečby. Na účely tejto štúdie sa refraktérne ochorenie redefinovalo ako progresia ochorenia počas liečby alebo do 60 dní po poslednej dávke lenalidomidu alebo proteazómového inhibítora. Keďže u týchto pacientov sú údaje obmedzené, pred začatím režimu s ixazomibom sa odporúča dôkladné vyhodnotenie rizika a prínosu.

Prevenia trombózy sa podľa SPC lenalidomidu odporúčala u všetkých pacientov v oboch liečebných skupinách. Na prevenciu a/alebo liečbu príznakov sa pacientom podľa uváženia lekára súbežne podávali lieky ako sú antiemetiká, antivírusové lieky a antihistaminiká.

Pacienti dostávali ixazomib 4 mg alebo placebo v 1., 8. a 15. deň, lenalidomid (25 mg) v 1. až 21. deň a dexametazón (40 mg) v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. Pacienti s poškodením obličiek

dostávali úvodnú dávku lenalidomidu podľa jeho SPC. V liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia alebo výskytu neakceptovateľných toxicít.

Základné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými režimami vyrovnané a porovnateľné. Medián veku bol 66 rokov, v rozmedzí 38 - 91 rokov; 58 % pacientov bolo starších ako 65 rokov. 57 % pacientov boli muži. 85 % populácie boli belosi, 9 % bolo ázijského pôvodu a 2 % boli černosi. 93 % pacientov malo výkonnostný stav ECOG 0 - 1 a 12 % malo na začiatku štúdie ochorenie stupňa III podľa ISS (N = 90). 25 % pacientov malo klírens kreatinínu < 60 ml/min. 23 % pacientov malo ochorenie ľahkých reťazcov a 12 % pacientov malo ochorenie merateľné len prostredníctvom testu voľných ľahkých reťazcov. 19 % pacientov malo vysokorizikové cytogenetické abnormality (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10 % malo del(17) (N = 69) a 34 % malo 1q amplifikáciu (1q21) (N = 247). Pacienti dostávali jednu až tri predchádzajúce liečby (medián bol 1) vrátane predchádzajúcej liečby bortezomibom (69 %), carfilzomibom (< 1 %), talidomidom (45 %), lenalidomidom (12 %) a melfalanom (81 %). 57 % pacientov predtým podstúpilo transplantáciu kmeňových buniek. 77 % pacientov malo relaps ochorenia po predchádzajúcich liečbach a 11 % malo refraktérne ochorenie voči predchádzajúcim liečbam. Primárne refraktérne ochorenie, definované ako najlepšia dosiahnutá odpoveď - stabilné ochorenie alebo progresia ochorenia pri všetkých predchádzajúcich liečbach bolo dokumentované u 6 % pacientov.

Primárnym cieľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (*Progression-Free Survival, PFS*) stanovené podľa jednotných kritérií odpovede Medzinárodnej pracovnej skupiny pre myelóm 2011 (*International Myeloma Working Group, IMWG*), hodnotených nezávislým zaslepeným kontrolným výborom (*Independent Review Committee, IRC*) na základe centrálnych laboratórnych výsledkov. Odpoveď sa hodnotila každé 4 týždne až do progresie ochorenia. Pri primárnej analýze (medián času skúmania 14,7 mesiacov a medián počtu cyklov 13) sa hodnoty PFS medzi liečebnými skupinami významne odlišovali. Výsledky PFS sú zhrnuté v tabuľke 4 a na obrázku 1. Zlepšenie hodnôt PFS v režime s ixazomibom bolo podporované zlepšeniami celkovej miery odpovede.

**Tabuľka 4: Prežívanie bez progresie ochorenia a výsledky odpovedí u pacientov s mnohopočetným myelómom liečených ixazomibom alebo užívajúcich placebo v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom (populácia všetkých randomizovaných pacientov, primárna analýza)**

	ixazomib + lenalidomid a dexametazón (N = 360)	Placebo + lenalidomid a dexametazón (N = 362)
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia</b>		
Príhody, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medián (mesiace)	20,6	14,7
hodnota p*	0,012	
Pomer rizík† (95 % IS)	0,74 (0,59; 0,94)	
<b>Celková miera odpovedí‡, n (%)</b>	282 (78,3)	259 (71,5)
<b>Kategória odpovede, n (%)</b>		
Úplná odpoveď	42 (11,7)	24 (6,6)
Veľmi dobrá čiastočná odpoveď	131 (36,4)	117 (32,3)
Čiastočná odpoveď	109 (30,3)	118 (32,6)
<b>Čas do odpovede, mesiace</b>		
Medián	1,1	1,9
<b>Trvanie odpovede§, mesiace</b>		
Medián	20,5	15,0

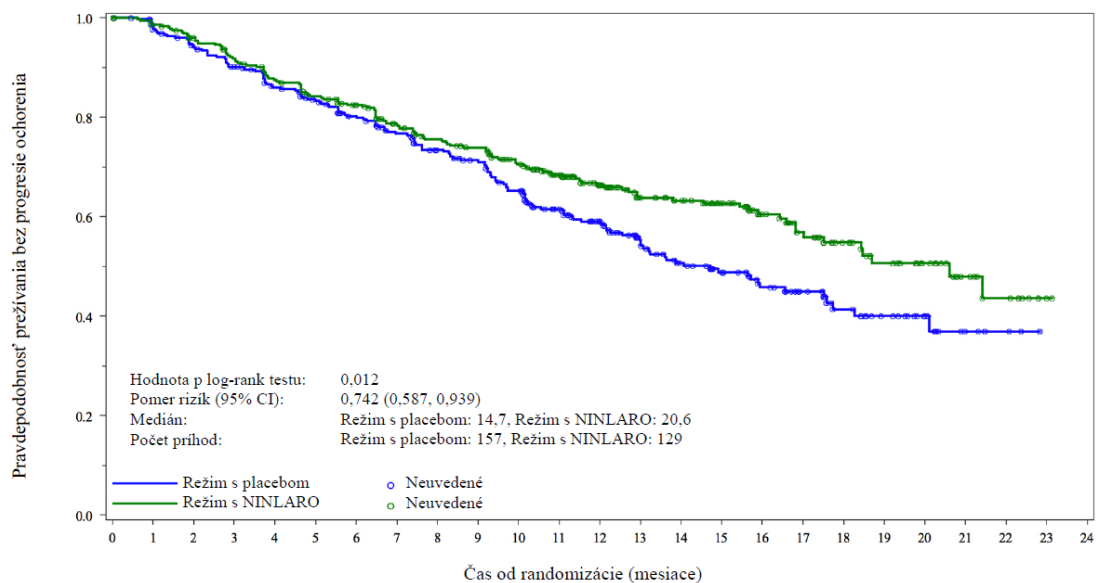
\*Hodnota p sa zakladá na rozvrstvenom log-rank teste.

†Pomer rizík sa zakladá na rozvrstvenom Coxovom modeli úmernej regresie rizika. Pomer rizík nižší ako 1 naznačuje výhodu pre režim s ixazomibom.

‡Celková miera odpovedí = úplná odpoveď + veľmi dobrá čiastočná odpoveď + čiastočná odpoveď

§Na základe pacientov s odpoveďou v populácii vyhodnotiteľnej na odpoveď.

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova funkcia prežívania bez progresie ochorenia v populácii všetkých randomizovaných pacientov (primárna analýza)**



Počet pacientov s rizikom:																									
Režim s placebom	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Režim s NINLARO	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

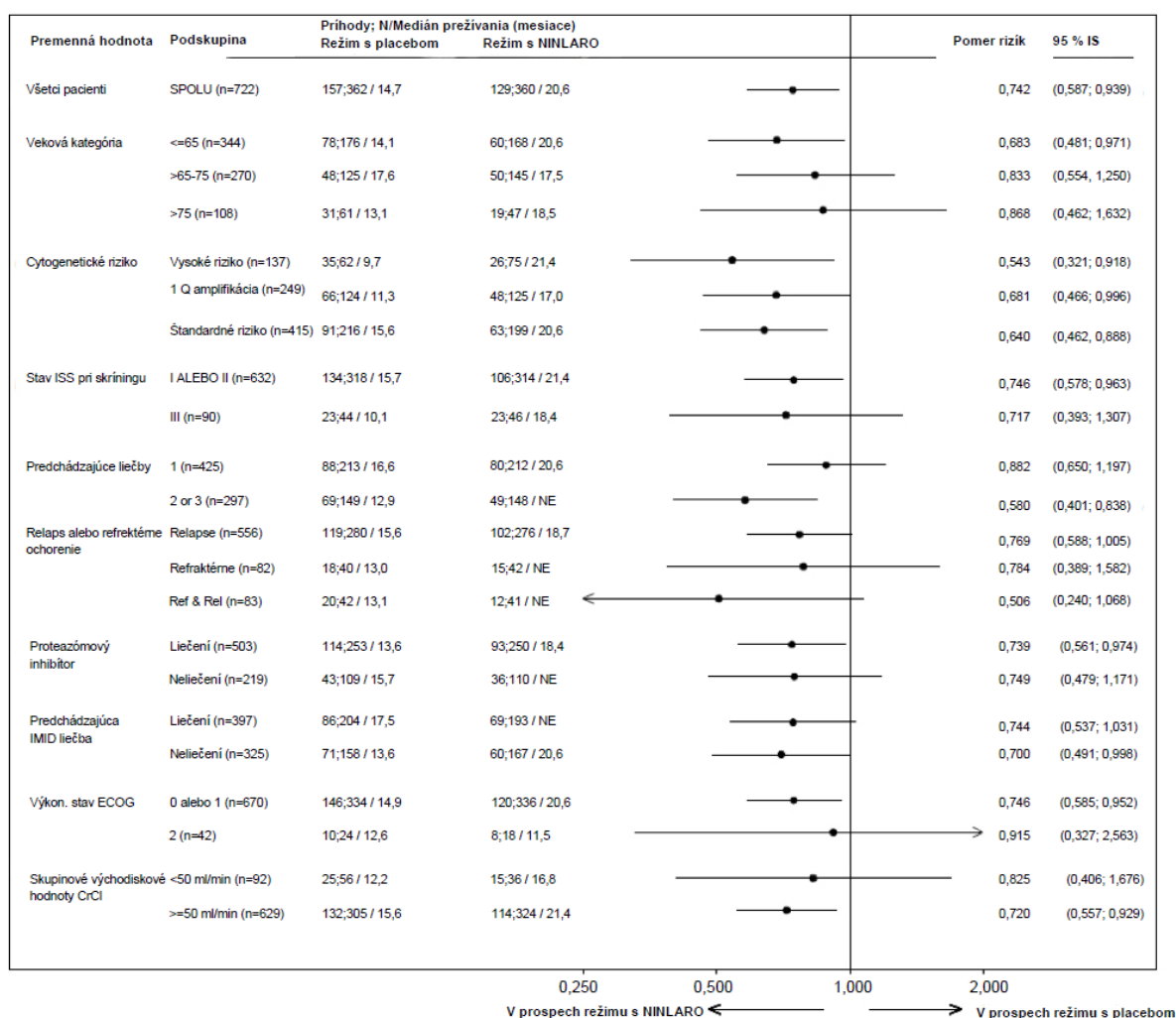
Vykonal sa druhá, neinterferenčná analýza PFS s mediánom sledovania 23 mesiacov. V tejto analýze bol odhadovaný medián PFS 20 mesiacov v režime s ixazomibom a 15,9 mesiacov v režime s placebom (pomer rizík = 0,82 [95 % IS (0,67; 1,0)]) v ITT populácii. V prípade pacientov s jednou predchádzajúcou liečbou bol medián PFS 18,7 mesiaca v režime s ixazomibom a 17,6 mesiaca v režime s placebom (pomer rizík = 0,99). V prípade pacientov s 2 alebo 3 predchádzajúcimi liečbami bolo PFS 22,0 mesiacov v režime s ixazomibom a 13,0 mesiacov v režime s placebom (pomer rizík = 0,62).

Pri konečnej analýze celkového prežívania (*overall survival, OS*) pri mediáne času sledovania približne 85 mesiacov bol medián OS v ITT populácii 53,6 mesiacov v prípade pacientov v režime s ixazomibom a 51,6 mesiacov v prípade pacientov v režime s placebom (pomer rizík = 0,94 [95 % IS: 0,78; 1,13;  $p = 0,495$ ]). V prípade pacientov s jednou predchádzajúcou liečbou bol medián OS 54,3 mesiacov v režime s ixazomibom a 58,3 mesiacov v režime s placebom (pomer rizík = 1,02 [95 % IS: 0,80; 1,29]). V prípade pacientov s 2 alebo 3 predchádzajúcimi liečbami bol medián OS 53,0 mesiacov v režime s ixazomibom a 43,0 mesiacov v režime s placebom (pomer rizík = 0,85 [95 % IS: 0,64; 1,11]).

Randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná štúdia fázy 3 bola vykonaná v Číne ( $N = 115$ ) s rovnakým dizajnom a rovnakými kritériami pre zaradenie do štúdie. Mnohí z pacientov zaradených do štúdie mali pokročilé ochorenie v štádiu III podľa Durie-Salmona (69 %) v čase diagnózy a podľa anamnézy boli liečení najmenej 2 predchádzajúcimi liečbami (60 %) a boli refraktérni na talidomid (63 %). V čase prvej analýzy (v mediáne sledovania 8 mesiacov a mediáne 6 cyklov liečby) bol medián PFS 6,7 mesiaca v režime s ixazomibom v porovnaní so 4 mesiacmi v režime s placebom (hodnota  $p = 0,035$ , pomer rizík = 0,60). V konečnej analýze OS v mediáne sledovania 19,8 mesiacov sa OS zlepšilo u pacientov liečených režimom s ixazomibom v porovnaní s placebom [hodnota  $p = 0,0014$ , pomer rizík = 0,42, 95 % IS: 0,242; 0,726]).

Keďže mnohopočetný myelóm je heterogénne ochorenie, prínos v rámci podskupín v štúdiu fázy 3 (C16010) môže byť variabilný (pozri obrázok 2).

**Obrázok 2: Forestova funkcia prežívania bez progresie ochorenia v podskupinách v po pacientov**



Na začiatku štúdie fázy 3 (C16010), malo 10 pacientov (5 v každom liečebnom režime) ťažké poškodenie obličiek. Z 5 pacientov v režime s ixazomibom sa u jedného pacienta potvrdila čiastočná odpoveď a u 3 sa potvrdilo stabilné ochorenie (2 však boli nepotvrdené čiastočné odpovede a 1 bola nepotvrdená veľmi dobrá čiastočná odpoveď). Z 5 pacientov v režime s placebom sa u 2 pacientov potvrdila veľmi dobrá čiastočná odpoveď.

Kvalita života hodnotená globálnymi zdravotnými stupnicami (EORTC QLQ-C30 a MY-20) sa udržala počas liečby a bola podobná v oboch liečebných režimoch v štúdiu fázy 3 (C16010).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s ixazomibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre mnohopočetný myelóm (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa maximálne plazmatické koncentrácie ixazomibu dosiahli približne jednu hodinu po podaní dávky. Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 58 %. Hodnota AUC ixazomibu rastie úmerne k dávkam v rozsahu dávok 0,2 - 10,6 mg.



Podávanie s jedlom s vysokým obsahom tukov znížilo hodnotu AUC ixazomibu o 28 % v porovnaní s podávaním nalačno po noci (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Ixazomib sa z 99 % viaže na plazmatické proteíny a distribuuje sa do erytrocytov v pomere AUC krv/plazma 10. V ustálenom stave je priemerný distribučný objem 543 l.

### Biotransformácia

Po perorálnom podaní rádioaktívne označenej dávky sa 70 % celkového liekového materiálu v plazme pripisovalo ixazomibu. Očakáva sa, že hlavným mechanizmom vylučovania ixazomibu je metabolizmus sprostredkovaný viacerými CYP enzýmami a proteínmi inými než CYP. In vitro štúdie používajúce ľudský cytochróm P450 exprimovaný cDNA pri klinicky významných koncentráciách ixazomibu naznačujú, že k metabolizmu ixazomibu prevažujúco neprispieva žiadny špecifický CYP izoenzým a že k celkovému metabolizmu prispievajú proteíny iné než CYP. V koncentráciách prekračujúcich klinicky pozorované koncentrácie bol ixazomib metabolizovaný viacerými izoformami CYP s odhadovanými relatívnymi podielmi 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) a 2C9 (< 1 %).

### Eliminácia

Ixazomib preukazuje mutliexponenciálny dispozičný profil. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol systémový klírens (CL) približne 1,86 l/h s variabilitou medzi jednotlivcami 44 %. Konečný polčas ( $t_{1/2}$ ) ixazomibu bol 9,5 dní. Pri týždennom perorálnom podávaní sa v 15. deň pozorovala približne 2-násobná akumulácia hodnôt AUC.

### Vylučovanie

Po podaní jednorazovej perorálnej dávky  $^{14}\text{C}$ -ixazomibu 5 pacientom s pokročilým nádorovým ochorením sa 62 % podanej rádioaktivity vylúčilo v moči a 22 % sa vylúčilo v stolici. Nezmenený ixazomib tvoril < 3,5 % podanej dávky vylúčenej v moči.

### Osobitné skupiny pacientov

#### Poškodenie pečene

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy sú farmakokinetické vlastnosti ixazomibu podobné u pacientov s normálnou funkciou pečene a u pacientov s ľahkým poškodením pečene (celkový bilirubín  $\leq$  ULN a AST  $>$  ULN alebo celkový bilirubín  $>$  1 - 1,5 x ULN a akákoľvek hodnota AST).

Farmakokinetické vlastnosti ixazomibu boli charakterizované u pacientov s normálnou funkciou pečene pri dávke 4 mg (N = 12), stredným poškodením pečene pri dávke 2,3 mg (celkový bilirubín  $>$  1,5 - 3 x ULN, N = 13) alebo s ťažkým poškodením pečene pri dávke 1,5 mg (celkový bilirubín  $>$  3 x ULN, N = 18). Neviazaná hodnota AUC normalizovaná podľa dávky bola o 27 % vyššia u pacientov so stredným alebo ťažkým poškodením pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

#### Poškodenie obličiek

Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy sú farmakokinetické vlastnosti ixazomibu podobné u pacientov s normálnou funkciou obličiek a u pacientov s ľahkým alebo stredným poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $\geq$  30 ml/min).

Farmakokinetické vlastnosti ixazomibu boli charakterizované pri dávke 3 mg u pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu  $\geq 90$  ml/min, N = 18), s ťažkým poškodením obličiek (klírens kreatinínu  $< 30$  ml/min, N = 14) alebo s ESRD vyžadujúcim dialýzu (N = 6). Neviazaná hodnota AUC bola o 38 % vyššia u pacientov s ťažkým poškodením obličiek alebo ESRD vyžadujúcim dialýzu v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie ixazomibu pred dialýzou a po dialýze merané počas hemodialýz boli podobné, čo naznačuje, že ixazomib sa neodstraňuje dialýzou (pozri časť 4.2).

#### Vek, pohlavie, rasová príslušnosť

Na základe výsledkov farmakokinetickej populačnej analýzy sa nepozoroval klinicky významný účinok veku (23 - 91 rokov), pohlavia, povrchu tela ( $1,2 - 2,7$  m<sup>2</sup>) alebo rasovej príslušnosti na klírens ixazomibu. Priemerná hodnota AUC bola o 35 % vyššia u pacientov ázijského pôvodu, avšak hodnoty AUC ixazomibu sa v rámci pacientov bielej rasy a pacientov ázijského pôvodu prekrývali.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

#### Mutagenicita

Ixazomib nemal mutagénny účinok v bakteriálnom teste reverznej mutácie (Amesov test) ani klastogénny účinok v teste s myšimi mikrojadrami kostnej drene. Ixazomib bol pozitívny v *in vitro* teste klastogenicity s ľudskými lymfocytmi periférnej krvi. Avšak ixazomib bol negatívny *in vivo* v tzv. "comet" teste u myší, v ktorom bola hodnotená percentuálna hodnota "chvostu kométy" DNA v žalúdku a pečeni. Preto váha dôkazu naznačuje, že ixazomib sa nepovažuje za genotoxické riziko.

#### Reprodukcia a embryofetálny vývoj

Ixazomib spôsobil embryofetálnu toxicitu u gravidných potkanov a králikov len v dávkach toxických pre matku a pri expozíciách, ktoré boli o niečo vyššie ako expozície pozorované u pacientov dostávajúcich odporúčanú dávku. Pre ixazomib sa nevykonali štúdie fertility a skorého embryonálneho vývoja ani pre- a postnatálna toxikológia, ale v celkových štúdiách toxicity sa vykonalo vyhodnotenie tkanív reprodukčných orgánov. Nenašli sa žiadne účinky liečby ixazomibom na samčie ani samičie reprodukčné orgány v štúdiách trvajúcich až 6 mesiacov u potkanov a až 9 mesiacov u psov.

#### Zvieracia toxikológia a/alebo farmakológia

V opakovaných štúdiách toxicity s viacerými cyklami vykonaných na potkanoch a psoch zahŕňali hlavné cieľové orgány gastrointestinálny trakt, lymfoidné tkanivá a nervový systém. V 9-mesačnej štúdií (10 cyklov) u psov, ktorým bol perorálne podávaný dávkovací rozvrh napodobňujúci klinický režim (28-dňový cyklus), boli mikroskopické neuronálne účinky vo všeobecnosti minimálne a pozorovali sa len pri dávke 0,2 mg/kg (4 mg/m<sup>2</sup>). Väčšina nálezov na cieľových orgánoch preukazovala čiastočné až úplné zotavenie po prerušení liečby, s výnimkou neuronálnych nálezov v lumbárnom dorzálnom koreňovom ganglióne a v zadných povrazcoch.

Po perorálnom podaní ukázala štúdia prerozdelenia v tkanivách u potkanov, že mozog a miecha boli medzi tkanivami s najnižšími hodnotami, čo naznačuje, že prienik ixazomibu cez krvno-mozgovú bariéru je obmedzený. Význam pre ľudí však nie je známy.

Predklinické farmakologické štúdie bezpečnosti *in vitro* (na kanáloch hERG) aj *in vivo* (u telemetrizovaných psov po jednorazovom perorálnom podaní) nepreukázali žiadny účinok ixazomibu na kardiovaskulárne ani dýchacie funkcie pri hodnotách AUC viac než 8-násobne vyšších, než sú klinické hodnoty.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

##### Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý  
mastenec

##### Obal kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
červený oxid železitý (E 172)

##### Farba tlače

šelak  
propylénglykol  
hydroxid draselný  
čierny oxid železitý (E 172)

#### NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

##### Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý  
mastenec

##### Obal kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
čierny oxid železitý (E 172)

##### Farba tlače

šelak  
propylénglykol  
hydroxid draselný  
čierny oxid železitý (E 172)

#### NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

##### Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý  
mastenec

##### Obal kapsuly

želatína  
oxid titaničitý (E171)  
žltý oxid železitý (E 172)  
červený oxid železitý (E 172)

### Farba tlače

šelak  
propylénglykol  
hydroxid draselný  
čierny oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC-hliníkovo/hliníkový blister zatavený v puzdre obsahujúci jednu kapsulu.  
Tri jednotlivé blistre v puzdre sú zabalené v jednej škatuli.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Ixazomib je cytotoxický. Kapsula sa má vybrať z obalu až tesne pred dávkovaním. Kapsula sa nesmie otvárať ani rozdrviť. Má sa zabrániť priamemu kontaktu obsahu kapsuly s kožou. V prípade rozlomenia kapsuly sa počas odstraňovania jej obsahu nemá vieriť prach. V prípade kontaktu dôkladne umyť mydlom a vodou.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Dánsko  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/001  
EU/1/16/1094/002  
EU/1/16/1094/003

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2016

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. septembra 2023

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ  
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA  
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Takeda GmbH  
Takeda (Werk Singen)  
Robert Bosch Strasse 8  
D-78224 Singen  
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- Vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**



## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATULEA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2,3 mg ixazomibu (ako 3,3 mg ixazomíbiumpitrátu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

3 balenia po 1 tvrdej kapsule

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NINLARO 2,3 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE**

**ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 2,3 mg ixazomibu (ako 3,3 mg ixazomíbiumpictrátu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NINLARO 2,3 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE****PUZDRO****1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)****3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Kapsulu nerozdrvte, neotvárajte ani nerozžujte. Každú kapsulu NINLARO užite celú s vodou, v rovnaký čas každý týždeň, aspoň jednu hodinu pred jedlom, ale nie skôr ako dve hodiny po jedle. Kapsula sa má vybrať z obalu až tesne pred podaním dávky.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ****7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE PRE PUZDRO**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 2,3 mg  
ixazomib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**



**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg ixazomibu (ako 4,3 mg ixazomíbiumcitrátu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

3 balenia po 1 tvrdej kapsule

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NINLARO 3 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE**

**ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO® 3 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 3 mg ixazomibu (ako 4,3 mg ixazomíbiumcitrátu)

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NINLARO 3 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE****PUZDRO****1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)****3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Kapsulu nerozdrvte, neotvárajte ani nerozžujte. Každú kapsulu NINLARO užite celú s vodou, v rovnaký čas každý týždeň, aspoň jednu hodinu pred jedlom, ale nie skôr ako dve hodiny po jedle. Kapsula sa má vybrať z obalu až tesne pred podaním dávky.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ****7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda Pharma A/S

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE PRE PUZDRO**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 3 mg  
ixazomib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tvrdá kapsula obsahuje 4 mg ixazomibu (ako 5,7 mg ixazomíbiumcitrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

3 balenia po 1 tvrdej kapsule

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.  
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NINLARO 4 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE**

**ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá kapsula obsahuje 4 mg ixazomibu (ako 5,7 mg ixazomíbiumpitrátu).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula.

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Perorálne použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1094/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

NINLARO 4 mg

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE****PUZDRO****1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly  
ixazomib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)****3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK****4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Tvrdá kapsula

1 tvrdá kapsula

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Kapsulu nerozdrvte, neotvárajte ani nerozžujte. Každú kapsulu NINLARO užite celú s vodou, v rovnaký čas každý týždeň, aspoň jednu hodinu pred jedlom, ale nie skôr ako dve hodiny po jedle. Kapsula sa má vybrať z obalu až tesne pred podaním dávky.  
Perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ****7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

Cytotoxický liek

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE****10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE PRE PUZDRO**

**1. NÁZOV LIEKU**

NINLARO 4 mg  
ixazomib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Takeda

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly**  
**NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly**  
**NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly**  
ixazomib

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je NINLARO a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NINLARO
3. Ako užívať NINLARO
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať NINLARO
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### 1. Čo je NINLARO a na čo sa používa

#### Čo je NINLARO

NINLARO je liek na liečbu nádorového ochorenia, ktorý obsahuje 'proteazómový inhibítor' ixazomib.

NINLARO sa používa na liečbu nádorového ochorenia kostnej drene nazývaného „mnohopočetný myelóm“. Jeho liečivo ixazomib pôsobí blokovaním účinku proteazómov. Sú to štruktúry vo vnútri buniek, ktoré rozkladajú bielkoviny a sú dôležité pre prežitie bunky. Keďže bunky myelómu produkujú veľa bielkovín, blokovanie činnosti proteazómov môže zničiť nádorové bunky.

#### Na čo sa NINLARO používa

NINLARO sa používa na liečbu dospelých s mnohopočetným myelómom. NINLARO dostanete spolu s lenalidomidom a dexametazónom, ktoré sú ďalšími liekmi používanými na liečbu mnohopočetného myelómu.

#### Čo je mnohopočetný myelóm

Mnohopočetný myelóm je nádorové ochorenie krvi, ktoré ovplyvňuje typ buniek nazývaných plazmatické bunky. Plazmatická bunka je krvinka, ktorá v normálnom prípade produkuje bielkoviny na boj proti infekciám. Pacienti s mnohopočetným myelómom majú nádorové plazmatické bunky, tiež nazývané myelómové bunky, ktoré môžu spôsobiť poškodenie kostí. Bielkovina produkovaná myelómovými bunkami môže spôsobiť poškodenie obličiek. Liečba mnohopočetného myelómu zahŕňa ničenie myelómových buniek a potlačenie príznakov ochorenia.

### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NINLARO

#### Neužívajte NINLARO

- ak ste alergický na ixazomib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).



Ak si nie ste istý/-á, či sa vás týkajú hore uvedené podmienky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať NINLARO.

### **Upozornenia a opatrenia**

Predtým, ako začnete užívať NINLARO alebo počas jeho užívania, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru, ak:

- sa u vás v minulosti vyskytlo krvácanie,
- máte pretrvávajúcu nevoľnosť, vracanie alebo hnačku,
- ste mali v minulosti problémy s nervami, vrátane brnenia a stŕpnutia,
- sa u vás v minulosti vyskytli opuchy,
- máte pretrvávajúcu vyrážku alebo ťažkú kožnú vyrážku s lúpaním kože a vredmi v ústach (Stevensov-Johnsonov syndróm alebo toxická epidermálna nekrolýza, pozri časť 4),
- máte alebo ste mali problémy s pečeňou alebo obličkami, pretože môže byť potrebná úprava vašej dávky,
- máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev nazývané trombotická mikroangiopatia alebo trombotická trombocytopenická purpura. Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objaví únava, zvýšená teplota, podliatiny, krvácanie, znížené močenie, opuchy, zmätenosť, strata zraku a záchvaty.

Váš lekár vás vyšetří a bude vás počas liečby dôkladne sledovať. Pred začatím užívania NINLARA a počas liečby sa u vás budú vykonávať krvné testy na kontrolu dostatočného množstva krviniek.

### **Deti a dospelí**

NINLARO sa neodporúča používať u detí a u dospelých mladších než 18 rokov.

### **Iné lieky a NINLARO**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. To zahŕňa lieky bez predpisu ako sú vitamíny alebo rastlinné prípravky. Je to preto, že iné lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku NINLARA. Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektoré z nasledujúcich liekov: karbamazepín, fenytoín, rifampicín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*). Vyhnite sa užívaniu týchto liekov, pretože môžu znížiť účinnosť NINLARA.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

NINLARO sa neodporúča užívať počas tehotenstva, pretože môže uškodiť nenarodenému dieťaťu. Počas užívania NINLARA sa má prerušiť dojčenie.

Počas liečby NINLAROM sa vyhnite otehotneniu a dojčeniu. Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste ženou v plodnom veku alebo mužom, ktorý môže splodiť dieťa, musíte používať účinnú antikoncepciu počas liečby a 90 dní po liečbe. Ženy používajúce hormonálnu antikoncepciu majú dodatočne používať bariérovú antikoncepčnú metódu. Okamžite oznámte lekárovi ak otehotníte alebo ak otehotní vaša partnerka počas užívania NINLARA.

Keďže NINLARO sa podáva v kombinácii s lenalidomidom, musíte dodržiavať program na zabránenie tehotenstva týkajúci sa lenalidomidu, pretože lenalidomid môže uškodiť nenarodenému dieťaťu.

Ohľadne ďalších informácií o tehotenstve a dojčení si prečítajte písomné informácie pre používateľa pre lenalidomid a dexametazón.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

NINLARO môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Počas užívania NINLARA môžete byť unavení a cítiť závrat. Ak máte tieto vedľajšie účinky, neved'te vozidlá ani neobsluhujte žiadne stroje.

### 3. Ako užívať NINLARO

NINLARO vám musí predpísať lekár so skúsenosťami s liečbou mnohopočetného myelómu. Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik.

NINLARO sa používa s lenalidomidom (liek, ktorý má účinok na spôsob fungovania vášho imunitného systému) a dexametazónom (protizápalový liek).

NINLARO, lenalidomid a dexametazón sa užívajú v 4 týždňových liečebných cykloch. NINLARO sa užíva jedenkrát za týždeň (v rovnaký deň týždňa) počas prvých 3 týždňov tohto cyklu. Odporúčaná dávka je jedna 4 mg kapsula podávaná do úst.

Odporúčaná dávka lenalidomidu je 25 mg užívaná každý deň počas prvých 3 týždňov cyklu. Odporúčaná dávka dexametazónu je 40 mg užívaná jedenkrát týždenne v rovnaký deň všetky 4 týždne cyklu.

#### Dávkovací rozvrh: NINLARO užívaný s lenalidomidom a dexametazónom

✓ Užiť liek

	1. týždeň		2. týždeň		3. týždeň		4. týždeň	
	1. deň	2. až 7. deň	8. deň	9. až 14. deň	15. deň	16. až 21. deň	22. deň	23. až 28. deň
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Denne	✓	✓ Denne	✓	✓ Denne		
Dexametazón	✓		✓		✓		✓	

Ohľadne ďalších informácií o ich používaní a účinkoch si prečítajte písomné informácie pre používateľa týchto liekov.

Ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami, môže vám lekár predpísať kapsuly NINLARO obsahujúce 3 mg. Ak sa u vás vyskytnú vedľajšie účinky, môže vám lekár predpísať kapsuly NINLARO obsahujúce 3 mg alebo 2,3 mg. Lekár tiež môže upraviť dávku ďalších liekov.

#### Ako a kedy užívať NINLARO

- NINLARO užívajte aspoň jednu hodinu pred jedlom alebo najskôr dve hodiny po jedle.
- Kapsulu prehltnite celú s vodou. Kapsulu nerozdrvte, nerozžujte ani neotvárajte.
- Zabráňte kontaktu obsahu kapsuly s kožou. Ak sa prášok náhodou dostane do kontaktu s kožou, dôkladne ju umyte mydlom a vodou. Ak sa kapsula rozlomí, odstráňte prášok tak, aby sa nezvíril do vzduchu.

#### Ak užijete viac NINLARA, ako máte

Náhodné predávkovanie môže vyvolať závažné vedľajšie účinky. Ak užijete viac NINLARA ako máte, okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo choďte rovno do nemocnice. Vezmite si so sebou obal lieku.

#### Doba liečby s NINLAROM

Pokračujte v liečbe, až kým vám váš lekár nepovie, aby ste prestali.

#### Ak zabudnete užiť NINLARO

Ak niektorú dávku vynecháte alebo sa s ňou oneskoríte, užite túto dávku iba vtedy, ak je časový odstup nasledujúcej plánovanej dávky dlhší ako 3 dni alebo 72 hodín. Neužívajte zabudnutú dávku, ak do ďalšej plánovanej dávky zostáva menej ako 3 dni alebo 72 hodín.

Ak po užití dávky vraciate, neužívajte extra dávku. Užite ďalšiu dávku ako zvyčajne, kedy bola naplánovaná

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

**Ihneď prestaňte používať ixazomib a vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich príznakov:**

- červenkasté, nevypuklé, terčovité alebo okrúhle fľaky na hrudi, často s pľuzgierom v strede, olupovanie kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách alebo v očiach. Týmto závažným kožným vyrážkam môže predchádzať horúčka a príznaky podobné chrípke (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, ktoré môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb).

**Okamžite oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich veľmi častých závažných vedľajších účinkov, ktoré môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:**

- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia), ktorý môže zvýšiť riziko krvácania z nosa a môžu sa vám ľahko tvoriť podliatiny,
- nevoľnosť, vracanie a hnačka,
- stŕpnutie, brnenie alebo pocit pálenia rúk a chodidiel (periférna neuropatia),
- opuch nôh a chodidiel (periférny edém),
- kožná vyrážka, ktorá môže svrbieť a môže sa vyskytnúť na niekoľkých miestach alebo na celom tele,
- kašeľ, bolesť na hrudníku alebo upchatý nos (bronchitída).

**Okrem toho okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich zriedkavých vedľajších účinkov, ktoré môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb:**

- ťažká kožná vyrážka ako sú červené až fialové hrbolčeky (Sweetov syndróm),
- svalová slabosť, strata citu v prstoch na nohách a chodidlách alebo strata schopnosti hýbať nohami (transverzná myelitída),
- zmeny videnia, zmeny mentálneho stavu alebo záchvaty (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie),
- rýchle odumieranie nádorových buniek, ktoré môže spôsobiť závrat, znížené močenie, zmätenosť, vracanie, nevoľnosť, opuch, dýchavičnosť alebo poruchy srdcového rytmu (syndróm nádorového rozpadu),
- zriedkavé ochorenie krvi, ktoré je následkom vzniku krvných zrazenín, ktoré môže spôsobiť únavu, zvýšenú teplotu, podliatiny, krvácanie, napr. krvácanie z nosa, znížené močenie, opuchy, zmätenosť, stratu zraku a záchvaty (trombotická microangiopatia, trombotická trombocytopenická purpura),
- opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, ťažkosti s dýchaním a prehĺtaním, sipot, zvieranie hrudníka alebo závrat, svrbenie kože a žihľavka (angioedém alebo anafylatická reakcia).

#### **Ďalšie vedľajšie účinky**

Ak sa ktorýkoľvek z nižšie uvedených vedľajších účinkov stane závažným, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

**Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb**

- zápcha,
- bolesť chrbta,

- príznaky podobné nachladnutiu (infekcie horných dýchacích ciest),
- pocit únavy alebo slabosti (únava),
- znížený počet bielych krviniek nazývaných neutrofily (neutropénia), ktorý môže zvyšovať riziko infekcie,
- nechúť do jedla (znížená chuť do jedla),
- nepravidelný srdcový tep (arytmia),
- poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia, suchých a sčervenaných očí (konjunktivitída).

#### **Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb**

- reaktivácia vírusu kiahní, ktorá môže spôsobiť kožnú vyrážku a bolesť (herpes zoster),
- znížený krvný tlak (hypotenzia),
- dýchavičnosť alebo pretrvávajúci kašeľ alebo sipot (zlyhanie srdca),
- žlté zafarbenie očí alebo kože (žltáčka, ktorá môže byť príznakom poškodenia pečene),
- nízke hladiny draslíka v krvi (hypokaliémia).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať NINLARO**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, puzdre a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Kapsulu vyberte z obalu až tesne pred užitím dávky.

Neužívajte tento liek, ak spozorujete akékoľvek poškodenie alebo známky manipulácie s obalom lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo NINLARO obsahuje**

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je ixazomib. Každá kapsula obsahuje 2,3 mg ixazomibu (ako 3,3 mg ixazomíbiumcitrát).
- Ďalšie zložky sú:
  - V kapsule: mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý a mastenec.
  - Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), a červený oxid železitý (E172)
  - Farba tlače obsahuje: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je ixazomib. Každá kapsula obsahuje 3 mg ixazomibu (ako 4,3 mg ixazomíbiumcitrát).

- Ďalšie zložky sú:
  - V kapsule: mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý a mastenec.
  - Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171) a čierny oxid železitý (E172)
  - Farba tlače obsahuje: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly:

- Liečivo je ixazomib. Každá kapsula obsahuje 4 mg ixazomibu (ako 5,7 mg ixazomíbiumcitrát).
- Ďalšie zložky sú:
  - V kapsule: mikrokryštalická celulóza, stearát horečnatý a mastenec.
  - Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172)
  - Farba tlače obsahuje: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

#### **Ako vyzerá NINLARO a obsah balenia**

NINLARO 2,3 mg tvrdá kapsula: Bledoružová tvrdá želatínová kapsula veľkosti 4, označená čiernou farbou slovom „Takeda“ na vrchnej časti a číslom „2,3 mg“ na spodnej časti.

NINLARO 3 mg tvrdá kapsula: Bledosivá tvrdá želatínová kapsula veľkosti 4, označená čiernou farbou slovom „Takeda“ na vrchnej časti a číslom „3 mg“ na spodnej časti.

NINLARO 4 mg tvrdá kapsula: Bledooranžová tvrdá želatínová kapsula veľkosti 3, označená čiernou farbou slovom „Takeda“ na vrchnej časti a číslom „4 mg“ na spodnej časti.

Každé balenie obsahuje 3 tvrdé kapsuly (tri jednotlivé škatule, z ktorých každá obsahuje pretlačovacie balenie zatavené v puzdre. Každé pretlačovacie balenie obsahuje jednu kapsulu).

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

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

#### **Výrobca**

Takeda Ireland Limited  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublín 22  
D22 XR57  
Írsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **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**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
Tel.: +48223062447  
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

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA IV**

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK  
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**



## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR(s)) pre ixazomib dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) zo spontánnych hlásení vrátane 6 prípadov s úzkym časovým vzťahom a vzhľadom na už uvedený Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS) považuje raportér PRAC príčinný vzťah medzi ixazomibom a TEN za prinajmenšom pravdepodobnú možnosť. Raportér PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich ixazomib sa majú príslušne upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa anafylaktickej reakcie a angioedému z klinických skúšaní a spontánnych hlásení vrátane 23 prípadov s úzkym časovým vzťahom a 10 prípadov vymiznutia príznakov po ukončení liečby („*positive dechallenge*“) považuje raportér PRAC príčinný vzťah medzi ixazomibom a týmito udalosťami za prinajmenšom pravdepodobnú možnosť. Raportér PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich ixazomib sa majú príslušne upraviť.

Po prehodnotení odporúčaní PRAC súhlasí výbor CHMP s celkovými závermi a dôvodmi pre odporúčania PRAC.

### **Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii**

Na základe vedeckých záverov pre ixazomib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) ixazomib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).