

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky  
NINLARO 3 mg tvrdé tobolky  
NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg)

### NINLARO 3 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg)

### NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

### NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky

Světle růžová tvrdá želatinová tobolka velikosti 4 s černým potiskem „Takeda“ na víčku a „2,3 mg“ na těle tobolky.

### NINLARO 3 mg tvrdé tobolky

Světle šedá tvrdá želatinová tobolka velikosti 4 s černým potiskem „Takeda“ na víčku a „3 mg“ na těle tobolky.

### NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

Světle oranžová tvrdá želatinová tobolka velikosti 3 s černým potiskem „Takeda“ na víčku a „4 mg“ na těle tobolky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek NINLARO v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem je indikován k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu.

## Dávkování

Doporučená počáteční dávka ixazomibu je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu.

Doporučená počáteční dávka lenalidomidu je 25 mg, podávaná perorálně denně od 1. do 21. dne 28denního léčebného cyklu.

Doporučená počáteční dávka dexamethasonu je 40 mg, podávaná 1., 8., 15. a 22. den 28denního léčebného cyklu.

### **Dávkovací schéma: ixazomib užívaný s lenalidomidem a dexamethasonem**

28denní cyklus (4týdenní cyklus)								
	1. týden		2. týden		3. týden		4. týden	
	1. den	2.-7. den	8. den	9.-14. den	15. den	16.-21. den	22. den	23.-28. den
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Denně	✓	✓ Denně	✓	✓ Denně		
Dexamethason	✓		✓		✓		✓	

✓ = užití léčivého přípravku

Další informace týkající se lenalidomidu a dexamethasonu naleznete v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) těchto léčivých přípravků.

Před zahájením nového cyklu léčby:

- Absolutní počet neutrofilů má být  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ .
- Počet trombocytů má být  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$ .
- Nehematologické toxicity se obvykle mají vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu  $\leq$  stupeň 1, což posoudí lékař.

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Léčba ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem po dobu delší než 24 cyklů má vycházet z individuálního posouzení přínosů a rizik, neboť údaje o snášenlivosti a toxicitě za období delší než 24 cyklů jsou omezené (viz bod 5.1).

### Zpoždění nebo vynechání dávky

V případě, že dojde ke zpoždění nebo vynechání dávky ixazomibu, má se tato dávka užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky  $\geq 72$  hodin. Dávka, která byla vynechána, se nemá užívat, pokud do následující plánované dávky zbývá méně než 72 hodin. Nemá se užívat dvojnásobná dávka, aby se nahradila vynechaná dávka.

Pokud pacient po užití dávky zvrací, nemá se dávka opakovat, ale má se pokračovat v užívání v době další plánované dávky.

### Úprava dávkování

Postup při snižování dávky ixazomibu je uveden v tabulce 1 a pokyny pro úpravu dávky jsou uvedeny v tabulce 2.

#### **Tabulka 1: Postup při snižování dávky ixazomibu**

Doporučená počáteční dávka*	První snížení na	Druhé snížení na	Vysazení
4 mg	3 mg	2,3 mg	

\*Při výskytu středně těžké nebo těžké poruchy funkce jater, těžké poruchy funkce ledvin nebo terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg.

V případech překrývajících se toxicit, jako jsou trombocytopenie, neutropenie a vyrážka, se u ixazomibu a lenalidomidu doporučuje postup střídavé úpravy dávky. U těchto toxicit je prvním krokem při úpravě dávky vysazení/snížení dávky lenalidomidu. Postup při snižování dávky u těchto toxicit naleznete v SmPC lenalidomidu v bodě 4.2.

**Tabulka 2: Pokyny pro úpravu dávky ixazomibu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem**

<b>Hematologické toxicity</b>	<b>Doporučený postup</b>
<b>Trombocytopenie (počet trombocytů)</b>	
Počet trombocytů < 30 000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud počet trombocytů nebude ≥ 30 000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle SmPC a léčbu ixazomibem na úrovni poslední dávky.</li> <li>• Jestliže počet trombocytů opět poklesne na hodnotu &lt; 30 000/mm<sup>3</sup>, vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud počet trombocytů nebude ≥ 30 000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*</li> </ul>
<b>Neutropenie (absolutní počet neutrofilů)</b>	
Absolutní počet neutrofilů < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud absolutní počet neutrofilů nebude ≥ 500/mm<sup>3</sup>. Zvážit podání G-CSF v souladu s klinickými doporučeními.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle informací o předepisování tohoto přípravku a léčbu ixazomibem na úrovni poslední dávky.</li> <li>• Jestliže absolutní počet neutrofilů opět klesne na &lt; 500/mm<sup>3</sup>, vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud absolutní počet neutrofilů nebude ≥ 500/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*</li> </ul>

<b>Nehematologické toxicity</b>	<b>Doporučený postup</b>
<b>Vyrážka</b>	
Stupeň <sup>†</sup> 2 nebo 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysadit lenalidomid, dokud se vyrážka nevrátí na <math>\leq</math> stupeň 1.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovit léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle SmPC.</li> <li>• Jestliže se vyrážka stupně 2 nebo 3 objeví znovu, vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud se vyrážka nevrátí na <math>\leq</math> stupeň 1.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*</li> </ul>
Stupeň 4	Přerušit léčebný režim.
<b>Periferní neuropatie</b>	
Periferní neuropatie stupně 1 s bolestí nebo periferní neuropatie stupně 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysadit ixazomib, dokud se periferní neuropatie nevrátí na hodnotu <math>\leq</math> stupeň 1 bez bolesti nebo do stavu na začátku léčby.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni poslední dávky.</li> </ul>
Periferní neuropatie stupně 2 s bolestí nebo periferní neuropatie stupně 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysadit ixazomib. Před obnovením léčby ixazomibem se toxicity mají obvykle vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu <math>\leq</math> stupeň 1, což posoudí lékař.</li> <li>• Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky.</li> </ul>
Periferní neuropatie stupně 4	Přerušit léčebný režim.
<b>Jiné nehematologické toxicity</b>	
Jiné nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysadit ixazomib. Před obnovením léčby ixazomibem se toxicity mají obvykle vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo maximálně na stupeň 1, což posoudí lékař.</li> <li>• Pokud existuje možná souvislost s ixazomibem, obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky.</li> </ul>

\*Při dalších výskytech střídavě upravujte dávku lenalidomidu a ixazomibu.

<sup>†</sup>Stupně vycházejí z obecných terminologických kritérií NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria) verze 4.03.

### Souběžně podávané léčivé přípravky

U pacientů léčených ixazomibem je třeba zvážit antivirovou profylaxi ke snížení rizika reaktivace herpes zoster. Pacienti zařazení do studií s ixazomibem, kteří dostávali antivirovou profylaxi, měli ve srovnání s pacienty, kteří profylaxi nedostávali, nižší výskyt infekce herpes zoster.

U pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem se doporučuje tromboprofylaxe, která má vycházet z vyhodnocení rizik a klinického stavu pacienta.

Pro ostatní souběžně podávané léčivé přípravky, které by mohly být nutné, odkazujeme na platná SmPC lenalidomidu a dexamethasonu.

### Zvláštní populace pacientů

#### *Starší pacienti*

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu.

Ukončení léčby u pacientů > 75 let bylo hlášeno u 13 pacientů (28 %) v režimu ixazomibu a u 10 pacientů (16 %) v režimu s placebem. Srdeční arytmie u pacientů > 75 let byly pozorovány u 10 pacientů (21 %) v režimu ixazomibu a u 9 pacientů (15 %) v režimu s placebem.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (celkový bilirubin  $\leq$  horní limit normální hodnoty (ULN) a aspartátaminotransferázy (AST)  $>$  ULN nebo celkový bilirubin  $>$  1-1,5x ULN a jakákoli hodnota AST) není nutná žádná úprava dávky ixazomibu. U pacientů se středně těžkou (celkový bilirubin  $>$  1,5-3x ULN) nebo těžkou (celkový bilirubin  $>$  3x ULN) poruchou funkce jater se doporučuje snížená dávka 3 mg (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq$  30 ml/min) není nutná úprava dávky ixazomibu. Snížená dávka 3 mg se doporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $<$  30 ml/min) nebo v terminálním stadiu onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím dialýzu. Ixazomib není dialyzovatelný, a lze jej proto podávat bez ohledu na načasování dialýzy (viz bod 5.2).

Doporučení ohledně dávkování lenalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin naleznete v SmPC lenalidomidu.

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost ixazomibu u dětí do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Ixazomib je určen k perorálnímu podání.

Ixazomib se užívá 1., 8. a 15. den každého léčebného cyklu přibližně ve stejnou denní dobu nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle (viz bod 5.2). Tobolku je třeba spolknout celou a zapít vodou. Nesmí se drtit, kousat ani otvírat (viz bod 6.6).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další kontraindikace naleznete v SmPC těchto přípravků.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další zvláštní upozornění a opatření pro použití v SmPC těchto přípravků.

#### Trombocytopenie

Při léčbě ixazomibem byla hlášena trombocytopenie (viz bod 4.8), přičemž k největšímu poklesu počtu trombocytů došlo obvykle mezi 14.-21. dnem každého 28denního cyklu a k obnovení výchozích hodnot došlo před zahájením dalšího cyklu (viz bod 4.8).

Během léčby ixazomibem je třeba monitorovat počet trombocytů nejméně jednou měsíčně. Během prvních tří cyklů je třeba zvážit častější monitorování v souladu s SmPC lenalidomidu.

Trombocytopenii lze řešit úpravou dávky (viz bod 4.2) a transfuzemi trombocytů podle standardních léčebných postupů.

### Gastrointestinální toxicity

Při léčbě ixazomibem byly hlášeny průjem, zácpa, nauzea a zvracení, které ojediněle vyžadovaly podání antiemetik a protiprůjmových přípravků a poskytnutí podpůrné péče (viz bod 4.8). V případě závažných příznaků (stupeň 3-4) se má provést úprava dávky (viz bod 4.2). V případě závažných gastrointestinálních příhod se doporučuje sledovat hladinu draslíku v séru.

### Periferní neuropatie

Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferní neuropatie (viz bod 4.8). U pacienta má být sledován případný výskyt příznaků periferní neuropatie. Pacienti s nově vzniklou nebo zhoršující se periferní neuropatií mohou vyžadovat úpravu dávky (viz bod 4.2).

### Periferní edém

Při léčbě ixazomibem byl hlášen výskyt periferního edému (viz bod 4.8). U pacienta mají být vyhodnoceny základní příčiny a dle potřeby mu má být poskytnuta podpůrná péče. Dávka dexamethasonu má být upravena podle informací o jeho předepisování nebo jako u ixazomibu pro příznaky stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.2).

### Kožní reakce

Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka (viz bod 4.8). Vyrážka má být léčena podpůrnou péčí nebo v případě stupně 2 či vyššího úpravou dávky (viz bod 4.2). V souvislosti s léčbou ixazomibem byly vzácně hlášeny také závažné kožní nežádoucí reakce (severe cutaneous adverse reaction, SCAR) včetně toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

Při předepisování je třeba pacienty poučit o známkách a příznacích a pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví kožní reakce. Objeví-li se známky a příznaky naznačující přítomnost těchto reakcí, je nutné ixazomib okamžitě vysadit a (podle potřeby) zvážit alternativní léčbu.

Objeví-li se u pacienta při užívání ixazomibu závažná reakce, jako je SJS nebo TEN, nesmí se léčba ixazomibem v žádném případě znovu zahájit.

### Trombotická mikroangiopatie

U pacientů, kteří dostávali ixazomib, byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie (TMA) včetně trombotické trombocytopenické purpury (TTP). Některé z těchto příhod byly fatální. Známky a příznaky TMA je třeba sledovat. V případě podezření na tuto diagnózu přestaňte ixazomib podávat a zhodnoťte případnou TMA u pacientů. Pokud se diagnóza TMA vyloučí, můžete ixazomib znovu začít podávat. Bezpečnost opětovného podávání ixazomibu u pacientů, kteří již měli TMA, není známa.

### Hepatotoxicita

Při léčbě ixazomibem byla méně často hlášena poškození jater vyvolaná lékem, hepatocelulární poškození, steatóza jater, cholestatická hepatitida a hepatotoxicita (viz bod 4.8). Jaterní enzymy mají být pravidelně sledovány a dávka má být upravena podle příznaků stupně 3 nebo 4 (viz bod 4.2).

### Těhotenství

Ženy léčené ixazomibem se mají vyhnout otěhotnění. Pokud se ixazomib užívá v těhotenství, nebo pokud žena během užívání ixazomibu otěhotní, musí být informována o potenciálním riziku pro plod.

Ženy ve fertilním věku musí používat vysoce účinnou antikoncepci během léčby ixazomibem a po dobu 90 dní po ukončení léčby (viz body 4.5 a 4.6). Ženy, které užívají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce.

#### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

U pacientů užívajících ixazomib se vyskytl syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). PRES je vzácná reverzibilní neurologická porucha, která se může projevovat epileptickými záchvaty, hypertenzí, bolestí hlavy, změnami vědomí a poruchami vidění. Pro potvrzení této diagnózy se používá zobrazovací vyšetření mozku, především magnetická rezonance. U pacientů, u kterých se PRES vyskytl, ixazomib vysadíte.

#### Silné induktory CYP3A

Silné induktory mohou snižovat účinnost ixazomibu, a proto je třeba se vyhnout souběžnému podávání silných induktorů CYP3A, jako např. karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) (viz body 4.5 a 5.2). Pokud se souběžnému podávání silných induktorů CYP3A nelze vyhnout, je třeba u těchto pacientů pečlivě sledovat průběh onemocnění.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Farmakokinetické interakce

##### *Inhibitory CYP*

Souběžné podávání ixazomibu a klarithromycinu, který je silným inhibítorem CYP3A, nevedlo ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. Hodnota  $C_{max}$  ixazomibu se snížila o 4 % a hodnota AUC se zvýšila o 11 %. Při současném podávání silných inhibitorů CYP3A tedy není nutná žádná úprava dávky ixazomibu.

Podle výsledků populační farmakokinetické (FK) analýzy nevedlo souběžné podávání ixazomibu se silnými inhibitory CYP1A2 ke klinicky významné změně v systémové expozici ixazomibu. Při současném podávání silných inhibitorů CYP1A2 tedy není nutná žádná úprava dávky ixazomibu.

##### *Induktory CYP*

Souběžné podávání ixazomibu s rifampicinem vedlo ke snížení hodnoty  $C_{max}$  ixazomibu o 54 % a hodnoty AUC o 74 %. Proto se současné podávání silných induktorů CYP3A s ixazomibem nedoporučuje (viz bod 4.4).

##### *Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky*

Ixazomib není reverzibilním nebo časově závislým inhibítorem CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 nebo 3A4/5. Ixazomib neindukoval aktivitu CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4/5 ani odpovídající hladiny imunoreaktivního proteinu. Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází prostřednictvím inhibice nebo indukce CYP k interakci s jinými léčivými.

##### *Transportní interakce*

Ixazomib je substrátem P-gp s nízkou afinitou. Ixazomib není substrátem BCRP, MRP2 ani jaterních OATP. Ixazomib není inhibítorem P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2-K. Nepředpokládá se, že u ixazomibu dochází k transportní interakci s jinými léčivými.



## Perorální kontraceptiva

Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem, který je znám jako slabý až středně silný induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů, je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

Vzhledem k tomu, že se ixazomib podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, je třeba si přečíst další informace o fertilitě, těhotenství a kojení v SmPC těchto léčivých přípravků.

#### Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Pacienti a pacientky ve fertilním věku musí během léčby a 90 dní po jejím ukončení používat účinné antikoncepční metody. Podávání ixazomibu se u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem, který je znám jako slabý až středně silný induktor CYP3A4 i jiných enzymů a transportérů, je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti perorálních kontraceptiv. Ženy, které užívají perorální hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce.

#### Těhotenství

Podávání ixazomibu se v těhotenství nedoporučuje, protože je-li podán těhotné ženě, může způsobit poškození plodu. Proto se ženy léčené ixazomibem mají vyhnout otěhotnění.

Údaje o podávání ixazomibu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem. Lenalidomid je strukturálně příbuzný thalidomidu. Thalidomid je známý lidský teratogen, který způsobuje těžké, život ohrožující vrozené vady. Pokud se lenalidomid užívá v průběhu těhotenství, očekává se u člověka teratogenní účinek. Všechny pacientky musí splnit podmínky Programu prevence početí pro lenalidomid, pokud neexistuje spolehlivý důkaz, že je pacientka infertilní. Viz aktuální SmPC pro lenalidomid.

#### Kojení

Není známo, zda se ixazomib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Nejsou dostupné žádné údaje získané u zvířat. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit, a proto má být kojení přerušeno.

Ixazomib bude podáván v kombinaci s lenalidomidem a vzhledem k podávání lenalidomidu má být kojení ukončeno.

#### Fertilita

U ixazomibu nebyly provedeny žádné studie fertility (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Ixazomib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V klinických studiích byla pozorována únava a závratě. Pacientům je třeba doporučit, aby v případě, že se u nich některý z těchto příznaků vyskytne, neřídili nebo neobsluhovali stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC těchto přípravků.

### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil přípravku NINLARO je založen na dostupných údajích z klinických studií a dosavadních postmarketingových zkušenostech. Frekvence nežádoucích účinků popsanych níže a v tabulce 3 byly stanoveny na základě údajů získaných z klinických studií.

Pokud není uvedeno jinak, níže uvedená data představují souhrnné bezpečnostní údaje z pivotní globální studie fáze 3 C16010 (n = 720) a dvojitě zaslepené, placebem kontrolované čínské pokračovací studie C16010 (n = 115). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ( $\geq 20\%$ ) u 418 pacientů léčených v režimu ixazomibu a 417 pacientů léčených v režimu placebo byly průjem (47 % vs. 38 %), trombocytopenie (41 % vs. 24 %), neutropenie (37 % vs. 36 %), zácpa (31 % vs. 24 %), infekce horních cest dýchacích (28 % vs. 24 %), periferní neuropatie (28 % vs. 22 %), nauzea (28 % vs. 20 %), bolest zad (25 % vs. 21 %), vyrážka (25 % vs. 15 %), periferní edém (24 % vs. 19 %), zvracení (23 % vs. 12 %) a bronchitida (20 % vs. 15 %). K závažným nežádoucím účinkům hlášeným u  $\geq 2\%$  pacientů patřily průjem (3 %), trombocytopenie (2 %) a bronchitida (2 %).

### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Pro klasifikaci frekvence nežádoucích účinků léku je použito následující pravidlo: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence, přičemž nejčastější účinky jsou uvedeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených ixazomibem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (všechny stupně, stupeň 3 a stupeň 4)**

Třídy orgánových systémů / nežádoucí účinek	Nežádoucí účinky (všechny stupně)	Nežádoucí účinky stupně 3	Nežádoucí účinky stupně 4
<b>Infekce a infestace</b>			
Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	Časté	
Bronchitida	Velmi časté	Časté	
Herpes zoster	Časté	Časté	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>			
Trombocytopenie*	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Neutropenie*	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Trombotická mikroangiopatie	Vzácné		Vzácné
Trombotická trombocytopenická purpura†	Vzácné	Vzácné	Vzácné
<b>Poruchy imunitního systému</b>			
Anafylaktická reakce†	Vzácné	Velmi vzácné	Velmi vzácné
Angioedém†	Vzácné	Vzácné	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>			
Syndrom nádorového rozpadu†	Vzácné	Vzácné	Vzácné
<b>Poruchy nervového systému</b>			
Periferní neuropatie*	Velmi časté	Časté	
Syndrom zadní reverzibilní encefalopatie*†	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Transverzální myelitida†	Vzácné	Vzácné	
<b>Gastrointestinální poruchy</b>			
Průjem	Velmi časté	Časté	
Zácpa	Velmi časté	Méně časté	
Nauzea	Velmi časté	Časté	
Zvracení	Velmi časté	Méně časté	
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>			
Vyrážka*	Velmi časté	Časté	
Stevensův-Johnsonův syndrom†	Vzácné	Vzácné	
Akutní febrilní neutrofilní dermatóza	Vzácné	Vzácné	
Toxická epidermální nekrolýza†	Vzácné		Vzácné
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>			
Bolest zad	Velmi časté	Méně časté	
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>			
Periferní edém	Velmi časté	Časté	

\*Představuje souhrn preferovaných termínů

†Hlášená mimo studii fáze 3

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Ukončení léčby

U každého nežádoucího účinku byl jeden nebo několik ze tří léčivých přípravků vysazen u  $\leq 3\%$  pacientů v režimu ixazomibu.

### Trombocytopenie

U 2 % pacientů jak v režimu ixazomibu, tak v režimu placebo byl během léčby počet trombocytů  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ . Méně než 1 % pacientů v obou režimech mělo během léčby počet trombocytů  $\leq 5\,000/\text{mm}^3$ . K ukončení léčby jedním nebo několika ze tří léčivých přípravků došlo kvůli trombocytopenii u 2 % pacientů v režimu ixazomibu a u 3 % pacientů v režimu placebo. Trombocytopenie nevedla k nárůstu hemoragických příhod ani transfuzí trombocytů.

### Gastrointestinální toxicity

Průjem vedl k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří přípravků u 2 % pacientů v režimu ixazomibu a u 1 % pacientů v režimu placebo.

### Vyrážka

Vyrážka se vyskytla u 25 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 15 % pacientů v režimu placebo. Nejčastějším typem vyrážky hlášeným v obou režimech byla makulopapulózní a makulózní vyrážka. Vyrážka stupně 3 byla hlášena u 3 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání se 2 % pacientů v režimu placebo. Vyrážka vedla k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří přípravků u < 1 % pacientů v obou režimech.

### Periferní neuropatie

Periferní neuropatie se vyskytla u 28 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 22 % pacientů v režimu placebo. Nežádoucí účinky ve formě periferní neuropatie stupně 3 byly hlášeny u 2 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 1 % pacientů v režimu placebo. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla periferní senzorická neuropatie (21 % v režimu ixazomibu a 15 % v režimu placebo). Periferní motorická neuropatie nebyla hlášena často v žádném z režimů (< 1 %). Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří léčivých přípravků u 3 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s < 1 % pacientů v režimu placebo.

### Oční onemocnění

Oční onemocnění byla hlášena s mnoha různými preferovanými termíny, ale celkově byla frekvence 34 % u pacientů v režimu ixazomibu a 28 % u pacientů v režimu placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem bylo rozmazané vidění (6 % v režimu ixazomibu a 5 % v režimu placebo), suché oči (6 % v režimu ixazomibu a 1 % v režimu placebo), konjunktivitida (8 % v režimu ixazomibu a 2 % v režimu placebo) a katarakta (13 % v režimu ixazomibu a 17 % v režimu placebo). Stupeň 3 nežádoucích účinků byl hlášen u 6 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 8 % pacientů v režimu placebo.

### Další nežádoucí účinky

V souhrnných údajích z pilotní globální studie fáze 3 C16010 (n = 720) a dvojitě zaslepené, placebem kontrolované čínské pokračovací studie C16010 (n = 115) se vyskytovaly následující nežádoucí účinky ve stejné míře v režimu ixazomibu i v režimu placebo: únava (28 % vs. 26 %), snížená chuť k jídlu (13 % vs. 11 %), hypotenze (5 % vs. 4 %), srdeční selhání<sup>†</sup> (5 % v obou režimech), arytmie<sup>†</sup> (17 % vs. 16 %) a porucha funkce jater včetně změn hladin enzymů<sup>†</sup> (11 % vs. 9 %).

Četnost závažných (stupeň 3–4) příhod hypokalemie byla vyšší v režimu ixazomibu (7 %) než v režimu placebo (2 %).

Mykotická a virová pneumonie vedoucí k úmrtí byly u pacientů užívajících kombinaci ixazomibu, lenalidomidu a dexamethasonu hlášena vzácně.

<sup>†</sup> Standardizované dotazy MedDRA

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

U pacientů užívajících přípravek NINLARO bylo hlášeno předávkování. Příznaky předávkování obecně odpovídají známým rizikům přípravku NINLARO (viz bod 4.8). Předávkování 12 mg (při jednorázovém užití) mělo za následek závažné nežádoucí účinky jako těžkou nauzeu, aspirační pneumonii, multiorganové selhání a úmrtí.

Neexistuje žádné známé specifické antidotum pro předávkování ixazomibem. V případě předávkování mají být u pacienta pečlivě sledovány nežádoucí účinky (viz bod 4.8) a má mu být poskytnuta vhodná podpůrná léčba. Ixazomib není dialyzovatelný (viz bod 5.2).

Předávkování bylo časté u pacientů, kteří se přípravkem NINLARO začínali léčit. S pacienty začínajícími léčbu je třeba probrat důležitost pečlivého dodržování všech pokynů týkajících se dávkování. Poučte pacienty, aby užívali doporučenou dávku vzhledem k tomu, že předávkování vedlo k úmrtí.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XG03

#### Mechanismus účinku

Ixazomib-citrát, proléčivo, je látka, která se za fyziologických podmínek rychle hydrolyzuje na svou biologicky aktivní formu, ixazomib.

Ixazomib je perorální, vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor proteazomu. Ixazomib se přednostně váže na podjednotku beta-5 proteazomu 20S a inhibuje jeho aktivitu podobnou chymotrypsinu.

Ixazomib *in vitro* indukoval apoptózu několika typů nádorových buněk. Ixazomib vykazoval *in vitro* cytotoxicitu vůči myelomovým buňkám pacientů s relapsem po několika předchozích léčbách, mimo jiné po léčbě bortezomibem, lenalidomidem a dexamethasonem. U kombinace ixazomibu a lenalidomidu se projevily synergické cytotoxické účinky v myelomových buněčných liniích. *In vivo* vykazoval ixazomib protinádorovou aktivitu u různých modelů štěpů nádorové tkáně včetně modelů mnohočetného myelomu. *In vitro* působil ixazomib na typy buněk, které se nacházejí v mikroprostředí kostní dřeně, mimo jiné na vaskulární endoteliální buňky, osteoklasty a osteoblasty.

#### Srdeční elektrofyziologie

Podle výsledků farmakokinetické a farmakodynamické analýzy údajů od 245 pacientů ixazomib neprodlužoval QTc interval při klinicky relevantních expozicích. Při dávce 4 mg se na základě modelové analýzy průměrná změna QTcF oproti výchozí hodnotě odhaduje na 0,07 ms (90 % CI; -0,22, 0,36). Mezi koncentrací ixazomibu a intervalem RR neexistoval žádný rozpoznatelný vztah, který by naznačoval, že by ixazomib mohl mít klinicky významný účinek na srdeční frekvenci.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost ixazomibu v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem byla hodnocena v mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii superiority fáze 3 (C16010) u pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu. Bylo randomizováno celkem 722 pacientů (populace s léčebným záměrem, intent-to-treat [ITT]) v poměru 1:1 k užívání buď kombinace ixazomib, lenalidomid a dexamethason (n = 360; režim ixazomibu), nebo kombinace placebo, lenalidomid a dexamethason (n = 362; režim placebo) až do progresse onemocnění nebo výskytu nepřijatelné toxicity. Pacienti zařazení do studie měli mnohočetný myelom, který byl refrakterní, včetně primárně refrakterního, relaboval po předchozí léčbě, nebo relaboval a byl refrakterní vůči jakékoli předchozí léčbě. Vhodní pro zařazení byli také pacienti, kterým byla před progresí onemocnění změněna léčba, i pacienti s léčenými kardiovaskulárními chorobami. Do studie fáze 3 nebyli zařazení pacienti, kteří byli refrakterní vůči lenalidomidu nebo inhibitorům proteazomu, a pacienti, kteří podstoupili více než tři předchozí léčby. Pro účely této studie bylo refrakterní onemocnění definováno jako progresse onemocnění při léčbě nebo progresse do 60 dnů od poslední dávky lenalidomidu nebo inhibitoru proteozomu. Vzhledem k tomu, že údaje o těchto pacientech jsou omezené, doporučuje se před zahájením léčby v režimu ixazomibu provést pečlivé posouzení léčebného přínosu a rizik.

U všech pacientů v obou léčebných skupinách byla doporučena tromboprofylaxe v souladu s SmPC lenalidomidu. V rámci profylaxe a/nebo léčby příznaků byly pacientům podle uvážení lékaře souběžně podávány léky, jako jsou antiemetika, antivirotika a antihistaminika.

Pacientům byl podáván ixazomib v dávce 4 mg nebo placebo 1., 8. a 15. den plus lenalidomid (25 mg) 1. až 21. den a dexamethason (40 mg) 1., 8., 15. a 22. den 28denního cyklu. Pacientům s poruchou funkce ledvin byla podána počáteční dávka lenalidomidu v souladu s SmPC lenalidomidu. Léčba pokračovala do progresse onemocnění nebo do výskytu nepřijatelné toxicity.

Výchozí demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly vyrovnané a mezi režimy studie vzájemně srovnatelné. Medián věku činil 66 let, věkové rozmezí 38-91 let; 58 % pacientů bylo starších 65 let. Padesát sedm procent pacientů byli muži. Osmdesát pět procent populace tvořili běloši, 9 % Asiaté a 2 % černoši. U devadesáti tří procent pacientů měl stav výkonnosti podle ECOG hodnotu 0-1 a 12 % pacientů mělo výchozí stadium onemocnění III (podle ISS) (n = 90). Dvacet pět procent pacientů mělo clearance kreatininu < 60 ml/min. Dvacet tři procent pacientů mělo nemoc z ukládání lehkých řetězců a u 12 % pacientů byla nemoc měřitelná pouze analýzou sérových hladin volných lehkých řetězců. Devatenáct procent pacientů mělo vysoce rizikové cytogenetické abnormality (del[17], t[4;14], t[14;16]) (n = 137), 10 % mělo del(17) (n = 69) a 34 % mělo amplifikaci 1q (1q21) (n = 247). Pacienti v minulosti dostali jednu až tři léčby (medián byl 1) včetně předchozí léčby bortezomibem (69 %), karfilzomibem (< 1 %), thalidomidem (45 %), lenalidomidem (12 %) a melfalanem (81 %). Padesát sedm procent pacientů v minulosti podstoupilo transplantaci kmenových buněk. Sedmdesát sedm procent pacientů relabovalo po předchozích léčbách a 11 % bylo refrakterních vůči předchozím léčbám. Primární refrakterita definovaná jako nejlepší dosažená odpověď – stabilní onemocnění nebo progresse onemocnění ve všech předchozích léčbách byla dokumentována u 6 % pacientů.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (PFS) podle jednotných smluvních kritérií pro odpověď na léčbu z roku 2011 Mezinárodní pracovní skupiny zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (IMWG) vyhodnocené zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (IRC) na základě centrálních laboratorních výsledků. Odpověď na léčbu se posuzovala každé 4 týdny až do progresse onemocnění. Při primární analýze (medián doby sledování 14,7 měsíců a medián 13 cyklů) byla hodnota PFS mezi léčebnými rameny statisticky významně odlišná. Výsledky PFS jsou souhrnně uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1. Zlepšení PFS v režimu ixazomibu bylo podpořeno zlepšením v celkovém výskytu léčebné odpovědi.

**Tabulka 4: Přežití bez progresu a výsledky odezvy u pacientů s mnohočetným myelomem léčených ixazomibem nebo placebem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (Populace s léčebným záměrem, primární analýza)**

	Ixazomib + lenalidomid a dexamethason (n = 360)	Placebo + lenalidomid a dexamethason (n = 362)
<b>Přežití bez progresu</b>		
Příhody, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medián (měsíce)	20,6	14,7
Hodnota p*	0,012	
Poměr rizik† (95 % CI)	0,74 (0,59; 0,94)	
<b>Celkový výskyt léčebné odpovědi‡, n (%)</b>	282 (78,3)	259 (71,5)
<b>Kategorie odpovědi, n (%)</b>		
Úplná odpověď	42 (11,7)	24 (6,6)
Velmi dobrá částečná odpověď	131 (36,4)	117 (32,3)
Částečná odpověď	109 (30,3)	118 (32,6)
<b>Doba do léčebné odpovědi, měsíce</b>		
Medián	1,1	1,9
<b>Trvání léčebné odpovědi§, měsíce</b>		
Medián	20,5	15,0

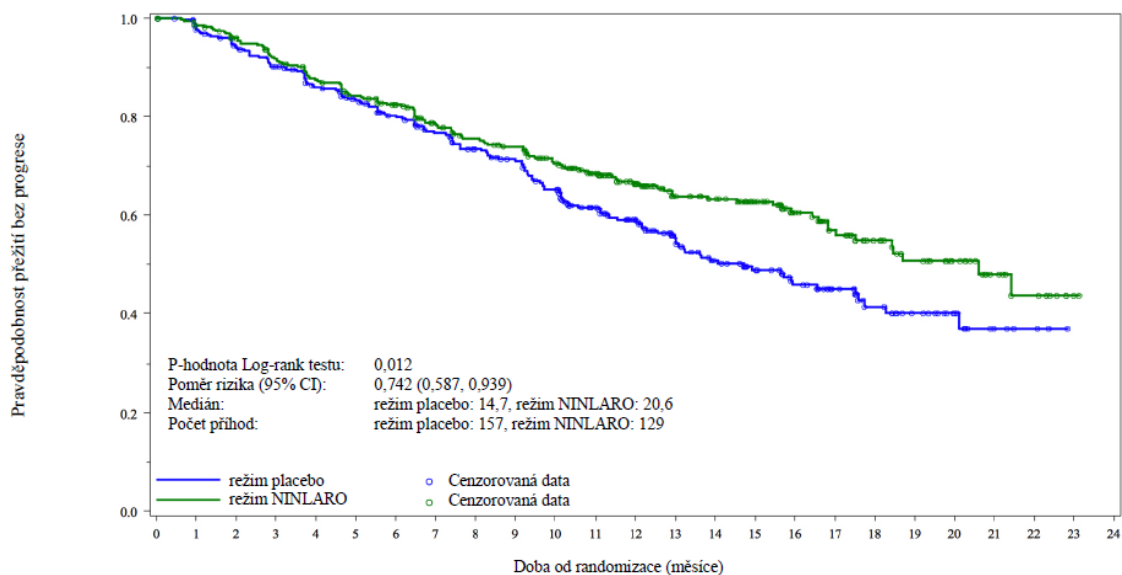
\*Hodnota p vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

†Poměr rizik vychází ze stratifikovaného Coxova regresního modelu proporcionálních rizik. Poměr rizik nižší než 1 naznačuje výhodu režimu ixazomibu.

‡ORR = CR+VGPR+PR

§Na základě pacientů vykazujících léčebnou odpověď v hodnotitelné populaci

**Obrázek 1: Graf podle Kaplan-Meiera pro přežití bez progresu populace s léčebným záměrem (primární analýza)**



Počet rizikových pacientů	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 placebo																										
režim 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	0

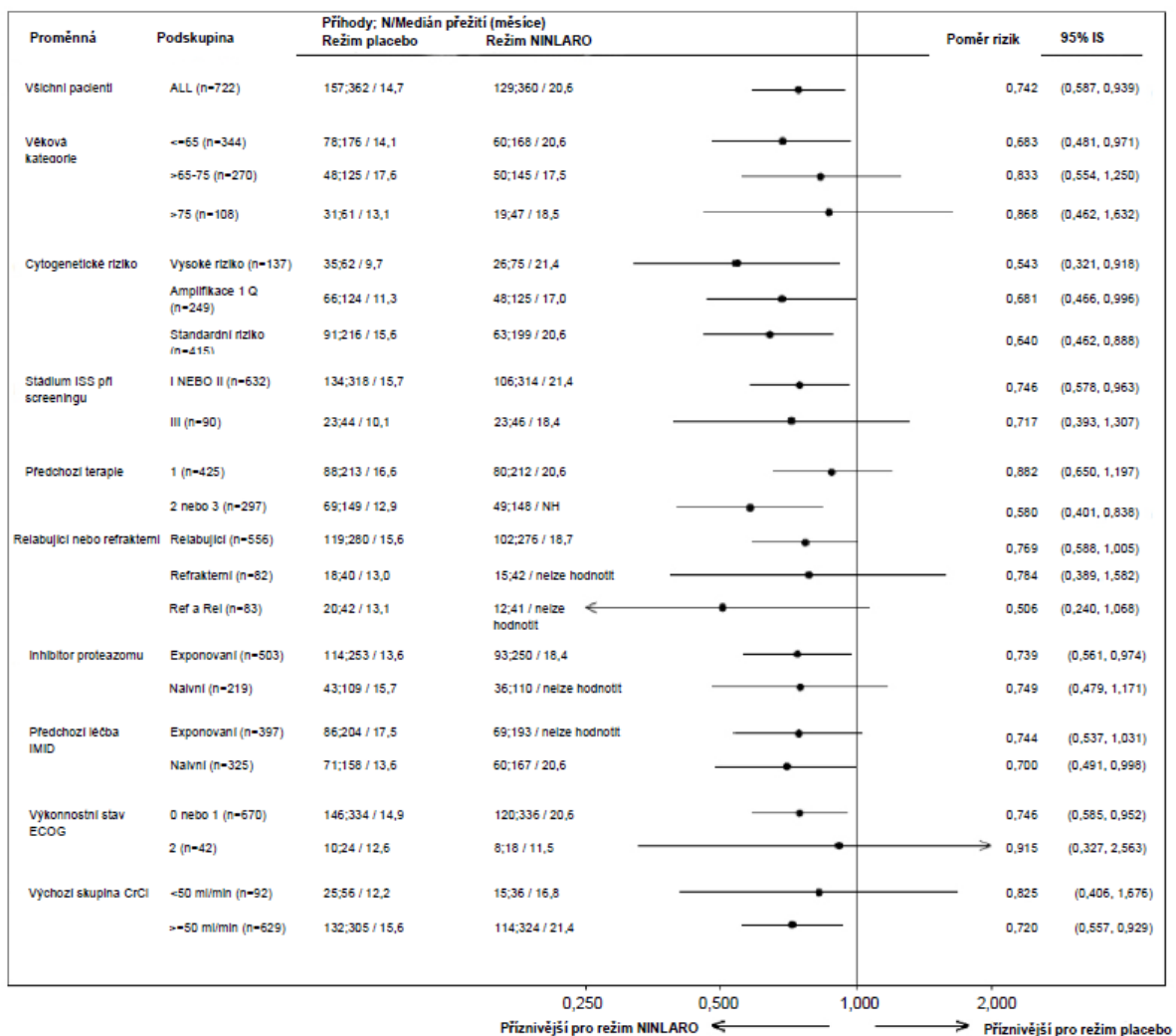
Druhá neinferenční analýza PFS byla provedena s mediánem doby sledování 23 měsíců. V této analýze byl medián PFS v populaci ITT 20 měsíců v režimu ixazomibu a 15,9 měsíců v režimu placeba (poměr rizik = 0,82 [95 % IS (0,67, 1,0)]). U pacientů s jednou předchozí léčbou činil medián PFS 18,7 měsíců v režimu ixazomibu a 17,6 měsíců v režimu placeba (HR = 0,99). U pacientů po 2 až 3 předchozích léčbách činila hodnota PFS 22,0 měsíců v režimu ixazomibu a 13,0 měsíců v režimu placeba (HR = 0,62).

Při konečné analýze celkového přežití s mediánem doby sledování přibližně 85 měsíců činil medián OS v populaci ITT 53,6 měsíců u pacientů v režimu ixazomibu a 51,6 měsíců u pacientů v režimu placebo (HR = 0,94 [95 % CI: 0,78, 1,13; p = 0,495]). U pacientů s jednou předchozí léčbou činil medián OS 54,3 měsíců v režimu ixazomibu a 58,3 měsíců v režimu placebo (HR = 1,02 [95 % CI: 0,80, 1,29]). U pacientů po 2 až 3 předchozích léčbách činil medián OS 53,0 měsíců v režimu ixazomibu a 43,0 měsíců v režimu placebo (HR = 0,85 [95 % CI: 0,64, 1,11]).

V Číně byla provedena randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3 (n = 115) s podobnou koncepcí a kritérii způsobilosti. Mnozí z pacientů zařazených do studie měli při počáteční diagnóze pokročilé onemocnění fáze III Durie-Salmonovy klasifikace (69 %), podstoupili nejméně dvě přechodné léčby (60 %) a byli refrakterní vůči thalidomidu (63 %). Při primární analýze (medián doby sledování 8 měsíců a medián 6 cyklů) činil medián PFS 6,7 měsíců v režimu ixazomibu ve srovnání se 4 měsíci v režimu placebo (hodnota p = 0,035, poměr rizik = 0,60). Při konečné analýze celkového přežití s mediánem doby sledování 19,8 měsíců se zlepšilo celkové přežití u pacientů léčených v režimu ixazomibu ve srovnání s režimem placebo [hodnota p = 0,0014, poměr rizik = 0,42, 95 % CI: 0,242, 0,726]).

Vzhledem k tomu, že mnohočetný myelom je heterogenní onemocnění, může se přínos v jednotlivých podskupinách ve fázi 3 studie (16010) lišit (viz obrázek 2).

**Obrázek 2: Grafické znázornění (typu forest plot) přežití bez progresse v podskupinách**



Ve studii fáze 3 (C16010) mělo 10 pacientů (5 v každém z léčebných režimů) při zahájení studie těžkou poruchu funkce ledvin. Z 5 pacientů v režimu ixazomibu měl jeden pacient potvrzenou



částečnou odpověď a 3 pacienti potvrzené stabilní onemocnění (avšak 2 měli nepotvrzenou částečnou odpověď a 1 nepotvrzenou velmi dobrou částečnou odpověď). Z 5 pacientů v režimu placebo měli 2 potvrzenou velmi dobrou částečnou odpověď.

Kvalita života posuzovaná podle celkového zdravotního skóre (EORTC QLQ-C30 a MY-20) zůstala během léčby zachována a byla v obou léčebných režimech ve fázi 3 studie (C16010) podobná.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s ixazomibem u všech podskupin pediatrické populace s mnohočetným myelomem (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po perorálním podání bylo dosaženo maximálních plazmatických koncentrací ixazomibu přibližně jednu hodinu po podání. Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 58 %. Hodnota AUC pro ixazomib se zvyšuje v závislosti na dávce v dávkovém rozmezí 0,2-10,6 mg.

Při podání s jídlem s vysokým obsahem tuků se hodnota AUC pro ixazomib sníží o 28 % ve srovnání s podáním ráno na lačno (viz bod 4.2).

### Distribuce

Ixazomib se z 99 % váže na plazmatické proteiny a distribuuje se do erytrocytů v poměru AUC krev/plazma 10. Distribuční objem v ustáleném stavu je 543 l.

### Biotransformace

Po perorálním podání radioaktivně označené dávky pocházelo 70 % celkového materiálu příbuzného léčivé látky v plazmě z ixazomibu. Předpokládá se, že hlavním mechanismem clearance ixazomibu je metabolismus několika enzymů CYP a non-CYP proteinů. Ze studií *in vitro* na lidských isoenzýmech cytochromu P450 vzniklých expresí cDNA vyplývá, že při klinicky relevantních koncentracích ixazomibu nepřispívá žádný specifický isoenzym CYP dominantně k metabolismu ixazomibu a non-CYP proteiny přispívají k celkovému metabolismu. Při vyšších koncentracích, než jsou klinicky sledované koncentrace, byl ixazomib metabolizován několika isoformami CYP s odhadovaným relativním přínosem 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) a 2C9 (< 1 %).

### Eliminace

Ixazomib vykazuje multiexponenciální dispoziční profil. Podle FK analýzy byla systémová clearance (Cl) přibližně 1,86 l/h s interindividuální variabilitou 44 %. Terminální poločas ( $t_{1/2}$ ) ixazomibu byl 9,5 dní. Při týdenním perorálním podání byla 15. den pozorována přibližně dvojnásobná kumulace AUC.

### Vylučování

Po podání jednorázové perorální dávky  $^{14}\text{C}$ -ixazomibu 5 pacientům s pokročilým nádorovým onemocněním bylo 62 % podané radioaktivity vyloučeno močí a 22 % stolicí. Ixazomib v nezměněné podobě tvořil < 3,5 % podané dávky získané z moči.

## Zvláštní populace pacientů

### Porucha funkce jater

Podle výsledků FK populační analýzy je u pacientů s normální funkcí jater a u pacientů s lehkou poruchou funkce jater FK ixazomibu podobná (celkový bilirubin  $\leq$  ULN a AST  $>$  ULN nebo celkový bilirubin  $>$  1-1,5x ULN a jakákoli hodnota AST).

FK ixazomibu byla u pacientů s normální funkcí jater stanovena při dávce 4 mg (n = 12), u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater při dávce 2,3 mg (celkový bilirubin  $>$  1,5-3x ULN, n = 13) a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater při dávce 1,5 mg (celkový bilirubin  $>$  3x ULN, n = 18). Nevázaná dávkou normalizovaná hodnota AUC byla o 27 % vyšší u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater než u pacientů s normální funkcí jater.

### Porucha funkce ledvin

Podle výsledků FK populační analýzy je u pacientů s normální funkcí ledvin a u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $\geq$  30 ml/min) FK ixazomibu podobná.

FK ixazomibu byla charakterizována při dávce 3 mg u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $\geq$  90 ml/min, n = 18), u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $<$  30 ml/min, n = 14) i u pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (n = 6). Nevázaná hodnota AUC byla o 38 % vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD než u pacientů s normální funkcí ledvin. Koncentrace ixazomibu před dialýzou a po dialýze měřené během hemodialýzy byly podobné, z čehož vyplývá, že ixazomib není dialyzovatelný (viz bod 4.2).

### Věk, pohlaví, rasa

Podle výsledků FK populační analýzy neměly na clearance ixazomibu žádný klinicky významný účinek věk (23-91 let), pohlaví, plocha tělesného povrchu (1,2-2,7 m<sup>2</sup>) ani rasa. Průměrná hodnota AUC byla o 35 % vyšší u Asiátů, avšak hodnoty AUC ixazomibu se u bělochů a Asiátů překrývaly.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

### Mutagenita

Ixazomib nebyl mutagenní v (Amesově) testu bakteriální reverzní mutace a nebyl klastogenní v analýze mikrojader kostní dřeně u myši. Ixazomib byl pozitivní v testu klastogenity *in vitro* v lidských lymfocytech z periferní krve. Ixazomib byl negativní v kometové analýze *in vivo* u myši, ve které bylo procentuální zastoupení DNA v ohonu (% tail DNA) hodnoceno v žaludku a játrech. Existují tedy pádné důkazy k předpokladu, že ixazomib nepředstavuje genotoxické riziko.

### Reprodukční a embryofetální vývoj

Ixazomib způsobil embryofetální toxicitu u březích samic potkanů a králíků pouze v dávkách toxických pro matku a při expozicích, které byly mírně vyšší, než bylo pozorováno u pacientů léčených doporučenou dávkou. Studie fertility, časného embryonálního vývoje a prenatalní a postnatalní toxikologie se s ixazomibem neprováděly, avšak ve studiích celkové toxicity bylo provedeno hodnocení reprodukčních tkání. Ve studiích trvajících až 6 měsíců u potkanů a ve studiích trvajících až 9 měsíců u psů se v souvislosti s léčbou ixazomibem neprojevil žádný účinek na samčí ani samičí pohlavní orgány.

### Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

V multicyklických studiích celkové toxicity po opakovaném podání prováděných u potkanů a psů patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt, lymfatické tkáně a nervový systém.

V 9měsíční studii (10 cyklů) u psů, kterým bylo perorálně podáváno dávkovací schéma napodobující klinický režim (28denní cyklus), se projevíly mikroskopické účinky na neurony, které byly minimální a které byly pozorovány pouze u hodnoty 0,2 mg/kg (4 mg/m<sup>2</sup>). Po skončení léčby bylo možné u většiny nálezu na cílových orgánech pozorovat částečnou až úplnou regeneraci, s výjimkou neuronálních nálezu v míšních gangliích a zadních míšních provazcích v bederní oblasti.

Ve studiích tkáňové distribuce u potkanů bylo zjištěno, že po perorálním podání patřily mozek a mícha ke tkáním s nejnižšími hladinami, z čehož vyplývá, že vstup ixazomibu hematoencefalickou bariérou je zřejmě omezený. Avšak význam tohoto zjištění pro člověka není znám.

Neklinické farmakologické studie bezpečnosti jak *in vitro* (na kanálech hERG), tak *in vivo* (v telemetrické studii u psů po jednorázovém perorálním podání) neprokázaly žádné účinky ixazomibu na kardiovaskulární nebo respirační funkce s hodnotou AUC více než osmkrát vyšší, než je klinická hodnota.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky

##### Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát  
Mastek

##### Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Červený oxid železitý (E 172)

##### Potiskový inkoust

Šelak  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný  
Černý oxid železitý (E 172)

#### NINLARO 3 mg tvrdé tobolky

##### Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát  
Mastek

##### Tobolka

Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)  
Černý oxid železitý (E 172)

##### Potiskový inkoust

Šelak  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný  
Černý oxid železitý (E 172)

## NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

### Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza  
Magnesium-stearát  
Mastek

### Tobolka

Želatína  
Oxid titaničitý (E 171)  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Červený oxid železitý (E 172)

### Potiskový inkoust

Šelak  
Propylenglykol  
Hydroxid draselný  
Černý oxid železitý (E 172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC-Al/Al blistr zatavený do pouzdra, které obsahuje jednu tobolku.  
Tři pouzdra s jedním blistrem jsou zabalena do jedné krabičky.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Ixazomib je cytotoxický. Tobolku vyjměte až těsně před užitím. Tobolky se nesmějí otvírat ani drtit. Je třeba zamezit přímému kontaktu s obsahem tobolky. Pokud se tobolka rozlomí, při úklidu zamezte víření prachu. Pokud dojde ke kontaktu s přípravkem, umyjte zasažené místo pečlivě vodou a mýdlem.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. listopadu 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 01. září 2023

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ POUZDRA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg)

**3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

3 pouzdra po 1 tvrdé tobolce.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1094/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NINLARO 2,3 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ JEDNO POUZDRO**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg)

**3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka  
1 tvrdá tobolka.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1094/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NINLARO 2,3 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****POUZDRO****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK****3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Tobolky nedrťte, neotvírejte a nekousejte. Tobolky NINLARO užívejte celé a zapijte je vodou.

Užívejte je každý týden ve stejnou dobu nejméně jednu hodinu před jídlem nebo nejdříve dvě hodiny po jídle.

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ****7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR DO POUZDRA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 2,3 mg  
ixazomibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ BALENÍ POUZDRA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg)

**3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

3 pouzdra po 1 tvrdé tobolce.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1094/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NINLARO 3 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ JEDNO POUZDRO**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg)

**3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1094/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NINLARO 3 mg

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

### POUZDRO

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

#### 3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Tobolky nedrťte, neotvírejte a nekousejte. Tobolky NINLARO užívejte celé a zapijte je vodou.

Užívejte je každý týden ve stejnou dobu nejméně jednu hodinu před jídlem nebo nejdříve dvě hodiny po jídle.

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Perorální podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR DO POUZDRA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 3 mg  
ixazomibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ BALENÍ POUZDRA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg)

**3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

3 pouzdra po 1 tvrdé tobolce.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1094/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NINLARO 4 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ JEDNO POUZDRO**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tvrdá tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg)

**3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka.

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1094/003

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

NINLARO 4 mg

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU****POUZDRO****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky  
ixazomibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK****3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Tobolky nedrťte, neotvírejte a nekousejte. Tobolky NINLARO užívejte celé a zapijte je vodou.

Užívejte je každý týden ve stejnou dobu nejméně jednu hodinu před jídlem nebo nejdříve dvě hodiny po jídle.

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ****7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Cytotoxický

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharma A/S

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR DO POUZDRA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

NINLARO 4 mg  
ixazomibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky**  
**NINLARO 3 mg tvrdé tobolky**  
**NINLARO 4 mg tvrdé tobolky**  
ixazomibum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek NINLARO a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NINLARO užívat
3. Jak se přípravek NINLARO užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek NINLARO uchovávat
6. Obsah balení a další informace

### **1. Co je přípravek NINLARO a k čemu se používá**

#### **Co je přípravek NINLARO**

Přípravek NINLARO je léčivý přípravek k léčbě nádorových onemocnění, který obsahuje ixazomib, což je „inhibitor proteazomu“.

Přípravek NINLARO se používá k léčbě nádorového onemocnění kostní dřeně zvaného mnohočetný myelom. Jeho léčivá látka ixazomib působí tak, že blokuje účinek proteazomů. To jsou struktury uvnitř buňky, které rozkládají bílkoviny a jsou důležité pro přežití buňky. Vzhledem k tomu, že myelomové buňky vytvářejí mnoho bílkovin, lze zablokováním účinku proteazomů nádorové buňky zničit.

#### **K čemu se přípravek NINLARO používá**

Přípravek NINLARO se používá k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem. Přípravek NINLARO Vám bude podáván současně s lenalidomidem a dexamethasonem, což jsou další přípravky k léčbě mnohočetného myelomu.

#### **Co je mnohočetný myelom**

Mnohočetný myelom je nádorové onemocnění krve, které postihuje určitý typ buněk zvaných plazmatické buňky. Plazmatická buňka je krvinka, která normálně vytváří bílkoviny, jež bojují s infekcemi. Osoby s mnohočetným myelomem mají nádorové plazmatické buňky, také nazývané myelomové buňky, které mohou poškozovat kosti. Bílkovina, kterou myelomové buňky produkují, může poškodit ledviny. Léčba mnohočetného myelomu spočívá ve zničení myelomových buněk a potlačení příznaků této nemoci.



## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek NINLARO užívat

### Neužívejte přípravek NINLARO:

- jestliže jste alergický(á) na ixazomib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás výše uvedené týká, poraďte se před užitím přípravku NINLARO se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku NINLARO nebo v průběhu léčby tímto přípravkem se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte v anamnéze (měl(a) jste v minulosti) krvácení,
- máte přetrvávající pocit na zvracení, zvracíte nebo máte průjem,
- máte v anamnéze nervové problémy, včetně brnění a necitlivosti,
- máte v anamnéze otoky,
- máte přetrvávající vyrážku nebo závažnou kožní vyrážku s olupováním kůže a vředy v ústech (Stevensův-Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza, viz bod 4),
- máte nebo jste měl(a) problémy s játry nebo ledvinami, protože je možné, že Vám bude muset být upravena dávka léku.
- máte nebo jste měl(a) poškození nejmenších cév nazývané trombotická mikroangiopatie nebo trombotická trombocytopenická purpura. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví únava, horečka, modřiny, krvácení, snížené močení, otok, zmatenost, ztráta zraku a epileptické záchvaty.

Lékař Vás vyšetří a v průběhu léčby budete pečlivě sledován(a). Před zahájením a během léčby přípravkem NINLARO Vám budou provádět vyšetření krve, aby se zjistilo, zda máte dostatečný počet krvinek.

### Děti a dospívající

Přípravek NINLARO se nedoporučuje používat u dětí a dospívajících do 18 let.

### Další léčivé přípravky a přípravek NINLARO

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. To platí i pro léky dostupné bez lékařského předpisu, jako jsou vitamíny nebo rostlinné přípravky. Je to proto, že jiné léky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek NINLARO působí. Svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru uveďte zejména tehdy, jestliže užíváte některé z následujících léků: karbamazepin, fenytoin, rifampicin a třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*). Těmto lékům je třeba se vyhnout, protože mohou snižovat účinnost přípravku NINLARO.

### Těhotenství a kojení

Přípravek NINLARO se nedoporučuje během těhotenství, protože může poškodit nenarozené dítě. Při užívání přípravku NINLARO je třeba přestat kojit.

V době léčby přípravkem NINLARO se vyhněte otěhotnění a nekojte. Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, nebo muž, který může počít dítě, musíte používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a 90 dní po jejím skončení. Ženy, které používají hormonální antikoncepci, mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce. Jestliže Vy nebo Vaše partnerka během léčby přípravkem NINLARO otěhotní, oznamte to ihned svému lékaři. Protože se NINLARO podává v kombinaci s lenalidomidem, je třeba dodržovat program prevence početí platný pro lenalidomid, protože lenalidomid může poškodit nenarozené dítě.

Další informace o těhotenství a kojení si naleznete v příbalových informacích pro lenalidomid a dexamethason.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek NINLARO může ovlivnit schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje. Při užívání přípravku NINLARO můžete pociťovat únavu a závratě. Pokud se u Vás tyto nežádoucí účinky vyskytnou, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje.

### 3. Jak se přípravek NINLARO užívá

Přípravek NINLARO Vám musí předepsat lékař se zkušenostmi s léčbou mnohočetného myelomu. Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka.

Přípravek NINLARO se užívá s lenalidomidem (lék, který ovlivňuje, jak pracuje imunitní systém) a dexamethasonem (protizánětlivý lék).

Přípravek NINLARO, lenalidomid a dexamethason se užívají ve 4týdenních léčebných cyklech. Přípravek NINLARO se užívá jednou týdně (vždy ve stejný den týdne) po dobu prvních 3 týdnů tohoto cyklu. Doporučená dávka je jedna tobolka o síle 4 mg užívaná ústy.

Doporučená dávka lenalidomidu je 25 mg, užívá se každý den po dobu prvních 3 týdnů cyklu. Doporučená dávka dexamethasonu je 40 mg, užívá se jednou týdně vždy ve stejný den po celé 4 týdny cyklu.

#### Dávkovací schéma: přípravek NINLARO užívaný s lenalidomidem a dexamethasonem

✓ Užíjte lék

28denní cyklus (4týdenní cyklus)								
	1. týden		2. týden		3. týden		4. týden	
	1. den	2.-7. den	8. den	9.-14. den	15. den	16.-21. den	22. den	23.-28. den
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Denně	✓	✓ Denně	✓	✓ Denně		
Dexamethason	✓		✓		✓		✓	

Další informace o užívání a účincích těchto přípravků naleznete v jejich příbalových informacích.

Jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami, může Vám lékař předepsat tobolky NINLARO s obsahem 3 mg. Pokud se u Vás objeví nežádoucí účinky, může Vám lékař předepsat tobolky NINLARO s obsahem 3 mg nebo 2,3 mg. Lékař Vám rovněž může upravit dávky jiných léků.

#### Jak a kdy se přípravek NINLARO užívá

- Přípravek NINLARO užívejte nejméně jednu hodinu před jídlem nebo nejméně dvě hodiny po jídle.
- Tobolku spolkněte celou a zapijte vodou. Tobolky nedrťte, nekousejte ani neotvírejte.
- Zamezte tomu, aby se obsah tobolky dostal do kontaktu s kůží. Pokud se prášek náhodou dostane do kontaktu s kůží, důkladně jej smyjte vodou a mýdlem. Pokud tobolka praskne, prášek odstraňte a dbejte na to, aby se ve vzduchu nezvířil prach.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku NINLARO, než jste měl(a)

Náhodné předávkování může způsobit závažné nežádoucí účinky. Jestliže jste užil(a) více přípravku NINLARO, než jste měl(a), řekněte to okamžitě svému lékaři nebo jděte přímo do nemocnice. Balení léku si vezměte s sebou.

#### Délka léčby přípravkem NINLARO

V užívání přípravku je třeba pokračovat, dokud Vám lékař neřekne, abyste přestal(a).

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek NINLARO**

Pokud některou dávku vynecháte nebo se s ní opozdíte, měl(a) byste tuto dávku užít jen tehdy, pokud je časový odstup od následující plánované dávky delší než 3 dny nebo 72 hodin. Pokud do následující plánované dávky zbývají méně než 3 dny nebo 72 hodin, zapomenutou dávku neužívejte.

Jestliže po užití dávky zvracíte, neberte si další dávku. Příští dávku užíjte jako obvykle, podle harmonogramu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

**Přestaňte užívat ixazomib a okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků:**

- zarudlé nevyvýšené terčovitě nebo kruhové skvrny na trupu, často s centrálními puchýři, olupování kůže, vředy v ústech, v hrdle, nose, genitáliích a očích. Těmto závažným kožním vyrážkám může předcházet horečka a příznaky podobné chřipce (Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, které mohou postihnout až 1 z 1 000 osob).

**Ihned informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících velmi častých závažných nežádoucích účinků, které mohou postihnout více než 1 z 10 osob:**

- nízký počet krevních destiček (trombocytopenie), který může zvýšit riziko krvácení z nosu a snadnou tvorbu modřin
- pocit na zvracení, zvracení a průjem
- pocit necitlivosti, mravenčení nebo pálení rukou či nohou (periferní neuropatie)
- otok nohou nebo chodidel (periferní otoky)
- kožní vyrážka, která může být svědivá a může se vyskytovat na několika místech nebo po celém těle
- kašel, citlivost nebo bolest na hrudi nebo překrvená nosní sliznice (zánět průdušek)

**Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících vzácných nežádoucích účinků, které mohou postihnout až 1 z 1 000 osob:**

- závažné kožní vyrážky jako např. červené až nachové pupínky (Sweetův syndrom)
- svalová slabost, ztráta citlivosti chodidel a prstů na nohou nebo ztráta pohyblivosti v nohou (transverzální myelitida)
- změny zraku, změny psychického stavu nebo epileptické záchvaty (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie)
- rychlý zánik nádorových buněk, který může způsobovat závratě, sníženou tvorbu moči, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otoky, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu (syndrom nádorového rozpadu)
- vzácná porucha krve v důsledku krevních sraženin, která může způsobovat únavu, horečku, tvorbu modřin, krvácení např. krvácení z nosu, snížené močení, otok, zmatenost, ztrátu zraku a epileptické záchvaty (trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura)
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla, potíže s dýcháním nebo polykáním, sípání, tíseň na hrudi nebo závratě, svědění kůže a kopřivka (angioedém nebo anafylaktická reakce)

### **Jiné možné nežádoucí účinky**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, pokud se kterýkoli z následujících nežádoucích účinků zhorší.

#### **Velmi časté: mohou postihnout více než 1 z 10 osob**

- zácpa
- bolest zad
- příznaky nachlazení (infekce horních cest dýchacích)
- pocit únavy nebo slabosti
- snížený počet bílých krvinek zvaných neutrofily (neutropenie), který může zvyšovat riziko infekce.
- nechut' k jídlu (snížená chuť k jídlu)
- nepravidelný srdeční tep (arytmie)
- poruchy zraku včetně rozmazaného vidění, suché oči a červené oči (zánět spojivek)

#### **Časté: mohou postihnout až 1 z 10 osob**

- reaktivace (obnovení aktivity) viru planých neštovic (pásový opar), který může způsobit kožní vyrážku a bolest (herpes zoster)
- snížený krevní tlak (hypotenze)
- dušnost nebo přetrvávající kašel či sípání (srdeční selhání)
- žluté zbarvení očí a kůže (žloutenka, která může být příznakem poruchy funkce jater)
- nízké hladiny draslíku v krvi (hypokalemie)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek NINLARO uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, pouzdru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete jakéhokoli poškození obalu léčivého přípravku nebo známek manipulace s ním.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek NINLARO obsahuje

NINLARO 2,3 mg tvrdá tobolka:

- Léčivou látkou je ixazomibum. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 2,3 mg (jako ixazomibi citras 3,3 mg).
- Pomocnými látkami jsou:
  - V tobolce: mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát a mastek.
  - Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171) a červený oxid železitý (E 172).
  - Potiskový inkoust obsahuje: šelak, propylenglykol, hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

NINLARO 3 mg tvrdá tobolka:

- Léčivou látkou je ixazomibum. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 3 mg (jako ixazomibi citras 4,3 mg).
- Pomocnými látkami jsou:
  - V tobolce: mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát a mastek.
  - Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171) a černý oxid železitý (E 172).
  - Potiskový inkoust obsahuje: šelak, propylenglykol, hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

NINLARO 4 mg tvrdá tobolka:

- Léčivou látkou je ixazomibum. Jedna tobolka obsahuje ixazomibum 4 mg (jako ixazomibi citras 5,7 mg).
- Pomocnými látkami jsou:
  - V tobolce: mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát a mastek.
  - Tobolka obsahuje: želatinu, oxid titaničitý (E 171), žlutý oxid železitý (E 172) a červený oxid železitý (E 172).
  - Potiskový inkoust obsahuje: šelak, propylenglykol, hydroxid draselný a černý oxid železitý (E 172).

### Jak přípravek NINLARO vypadá a co obsahuje toto balení

NINLARO 2,3 mg tvrdá tobolka: světle růžová tobolka velikosti 4, s černým potiskem „Takeda“ na víčku a „2.3 mg“ na těle tobolky.

NINLARO 3 mg tvrdá tobolka: světle šedá tobolka velikosti 4, s černým potiskem „Takeda“ na víčku a „3 mg“ na těle tobolky.

NINLARO 4 mg tvrdá tobolka: světle oranžová tobolka velikosti 3, s černým potiskem „Takeda“ na víčku a „4 mg“ na těle tobolky.

Balení obsahuje 3 tvrdé tobolky (tři krabičky, každá obsahuje blistr zatavený do pouzdra. Blistr obsahuje jednu tobolku.).

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

**Výrobce**

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

**PŘÍLOHA IV**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI**



## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) ixazomibu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k dostupným údajům týkajících se toxické epidermální nekrolýzy (TEN) ze spontánních hlášení, zahrnujících 6 případů s úzkou časovou souvislostí, a vzhledem k tomu, že Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) je již v informacích o přípravku zahrnut, považuje zpravodaj výboru PRAC příčinnou souvislost mezi ixazomibem a TEN přinejmenším za opodstatněně možnou. Zpravodaj výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravku obsahujícím ixazomib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Vzhledem k dostupným údajům o anafylaktické reakci a angioedému z klinických hodnocení a spontánních hlášení, zahrnujících 23 případů s úzkou časovou souvislostí a 10 případů s pozitivní dechallenge, se zpravodaj výboru PRAC domnívá, že příčinná souvislost mezi ixazomibem a těmito příhodami je přinejmenším opodstatněně možná. Zpravodaj výboru PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících ixazomib mají být odpovídajícím způsobem změněny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ixazomibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ixazomib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.