

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

NINLARO 2,3 mg cápsulas  
NINLARO 3 mg cápsulas  
NINLARO 4 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### NINLARO 2,3 mg cápsulas

Cada cápsula contém 2,3 mg de ixazomib (3,3 mg como citrato de ixazomib)

### NINLARO 3 mg cápsulas

Cada cápsula contém 3 mg de ixazomib (4,3 mg como citrato de ixazomib)

### NINLARO 4 mg cápsulas

Cada cápsula contém 4 mg de ixazomib (5,7 mg como citrato de ixazomib).

Para a lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas

### NINLARO 2,3 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina dura cor-de-rosa claras, tamanho 4, gravadas com “Takeda” na cabeça e “2,3 mg” no corpo com tinta preta.

### NINLARO 3 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina dura cíncoras claras, tamanho 4, gravadas com “Takeda” na cabeça e “3 mg” no corpo com tinta preta.

### NINLARO 4 mg cápsulas

Cápsulas de gelatina dura cor-de-laranja claras, tamanho 3, gravadas com “Takeda” na cabeça e “4 mg” no corpo com tinta preta.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

NINLARO, em combinação com lenalidomida e dexametasona, é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo, que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e monitorizado sob supervisão de um médico experiente no tratamento de mieloma múltiplo.

## Posologia

A dose inicial recomendada de ixazomib é de 4 mg administrada por via oral uma vez por semana, nos Dias 1, 8 e 15 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose inicial recomendada de lenalidomida é de 25 mg administrada diariamente nos Dias 1 a 21 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

A dose inicial recomendada de dexametasona é de 40 mg administrada nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de tratamento de 28 dias.

### **Esquema posológico: ixazomib tomado com lenalidomida e dexametasona**

<b>Ciclo de 28 dias (um ciclo de 4 semanas)</b>								
	<b>Semana 1</b>		<b>Semana 2</b>		<b>Semana 3</b>		<b>Semana 4</b>	
	Dia 1	Dias 2 a 7	Dia 8	Dias 9 a 14	Dia 15	Dias 16 a 21	Dia 22	Dias 23 a 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomida	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

✓ = toma do medicamento

Para informação adicional relacionada com lenalidomida e dexametasona, consultar o Resumo das Características do Medicamento (RCM) para estes medicamentos.

Antes de iniciar um novo ciclo de terapêutica:

- A contagem absoluta de neutrófilos deve ser  $\geq 1000/\text{mm}^3$
- A contagem de plaquetas deve ser  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- As toxicidades não-hematológicas devem, no parecer do médico, ser geralmente recuperadas para a condição inicial do doente ou  $\leq$  Grau 1.

O tratamento deve ser continuado até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. O tratamento com ixazomib em combinação com lenalidomida e dexametasona por mais de 24 ciclos deverá basear-se numa avaliação de benefício-risco individual, pois os dados sobre a tolerabilidade e toxicidade além dos 24 ciclos são limitados (ver secção 5.1).

### Doses atrasadas ou falhadas

Em caso de atraso ou falha de uma dose de ixazomib, a dose apenas deverá ser tomada se a próxima dose prevista for a  $\geq 72$  horas. Uma dose falhada não deve ser tomada durante as 72 horas que antecedem a próxima dose prevista. Não deverá ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose falhada.

Se um doente vomitar após a toma de uma dose, o doente não deverá repetir essa toma, mas sim retomar a toma da próxima dose na altura prevista.

### Alterações à dose

Os passos de redução da dose de ixazomib são apresentados na Tabela 1 e as orientações de alteração à dose são apresentadas na Tabela 2.

#### **Tabela 1: Passos de redução de dose ixazomib**

Dose inicial recomendada*	Primeira redução para	Segunda redução para	Descontinuar
4 mg	3 mg	2,3 mg	

\* É recomendada uma dose reduzida de 3 mg na presença de compromisso hepático moderado ou grave, compromisso renal grave ou doença renal em fase terminal (DRT) que exija diálise.

É recomendada uma abordagem alternativa de alteração à dose para ixazomib e lenalidomida para toxicidades sobrepostas de trombocitopenia, neutropenia e erupção cutânea. Para estas toxicidades, o primeiro passo de alteração à dose é de suspensão/redução de lenalidomida. Consultar o RCM da lenalidomida, secção 4.2 para informação sobre os passos de redução de dose para estas toxicidades.

**Tabela 2: Orientações para alterações à dose de ixazomib em combinação com lenalidomida e dexametasona**

Toxicidades hematológicas	Ações recomendadas
<b>Trombocitopenia (contagem de plaquetas)</b>	
Contagem de plaquetas $< 30\,000/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender ixazomib e lenalidomida até que a contagem de plaquetas seja <math>\geq 30\,000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Após a recuperação, retomar a toma de lenalidomida na dose inferior seguinte de acordo com o respetivo RCM e retomar a toma de ixazomib na sua dose mais recente.</li> <li>• Se a contagem de plaquetas cair novamente para <math>&lt; 30\,000/\text{mm}^3</math>, suspender ixazomib e lenalidomida até que a contagem de plaquetas seja <math>\geq 30\,000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Após a recuperação, retomar a toma de ixazomib na sua dose inferior seguinte e retomar a toma de lenalidomida na sua dose mais recente.*</li> </ul>
<b>Neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos)</b>	
Contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender ixazomib e lenalidomida até que a contagem absoluta de neutrófilos seja <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Considerar adicionar G-CSF de acordo com as orientações clínicas.</li> <li>• Após a recuperação, retomar lenalidomida na dose inferior seguinte de acordo com a informação de prescrição e retomar o ixazomib na sua dose mais recente.</li> <li>• Se a contagem absoluta de neutrófilos cair novamente para <math>&lt; 500/\text{mm}^3</math>, suspender ixazomib e lenalidomida até que a contagem absoluta de neutrófilos seja <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Após a recuperação, retomar ixazomib na sua dose inferior seguinte e retomar lenalidomida na sua dose mais recente.*</li> </ul>

Toxicidades não-hematológicas	Ações recomendadas
<b>Erupção cutânea</b>	
Grau <sup>†</sup> 2 ou 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender lenalidomida até a erupção cutânea recuperar para ≤ Grau 1.</li> <li>Após a recuperação, retomar lenalidomida na dose inferior seguinte de acordo com o respetivo RCM.</li> <li>Se ocorrer novamente erupção cutânea de Grau 2 ou 3, suspender ixazomib e lenalidomida até a erupção cutânea recuperar para ≤ Grau 1.</li> <li>Após a recuperação, retomar ixazomib na sua dose mais baixa seguinte e retomar lenalidomida na sua dose mais recente.*</li> </ul>
Grau 4	Descontinuar regime posológico.
<b>Neuropatia periférica</b>	
Neuropatia periférica de Grau 1 com dor ou Neuropatia periférica de Grau 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender ixazomib até a neuropatia periférica recuperar para ≤ Grau 1 sem dor ou até à condição inicial do doente.</li> <li>Após a recuperação, retomar ixazomib na sua dose mais recente.</li> </ul>
Neuropatia periférica de Grau 2 com dor ou Neuropatia periférica de Grau 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender ixazomib. As toxicidades devem, na opinião do médico, geralmente recuperar para a condição inicial do doente ou para ≤ Grau 1 antes de retomar ixazomib.</li> <li>Após a recuperação, retomar ixazomib na dose inferior seguinte.</li> </ul>
Neuropatia periférica de Grau 4	Descontinuar regime posológico.
<b>Outras toxicidades não-hematológicas</b>	
Outras toxicidades não-hematológicas de Grau 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender ixazomib. As toxicidades devem, na opinião do médico, geralmente recuperar para a condição inicial do doente ou, no máximo, para Grau 1 antes de retomar ixazomib.</li> <li>Se atribuível a ixazomib, retomar ixazomib na dose mais baixa seguinte após a recuperação.</li> </ul>

\*Para ocorrências adicionais, alternar a modificação de dose de lenalidomida e ixazomib

<sup>†</sup>Classificação com base nos Critérios de Terminologia frequente do Instituto Nacional de Cancro (CTCAE, *National Cancer Institute Common Terminology Criteria*) Versão 4.03

#### Medicamentos concomitantes

A profilaxia antiviral deverá ser considerada em doentes em tratamento com ixazomib para diminuir o risco de reativação do herpes-zóster. Os doentes incluídos em estudos com ixazomib, que receberam profilaxia antiviral, tiveram uma incidência menor de infecção por herpes-zóster, em comparação com doentes que não receberam profilaxia.

A tromboprofilaxia é recomendada em doentes em tratamento com ixazomib, em combinação com lenalidomida e dexametasona, e deve basear-se numa avaliação dos riscos subjacentes e estado clínico do doente.

Para outros medicamentos concomitantes que possam ser necessários, consultar o RCM atual da lenalidomida e dexametasona.

#### Populações de doentes especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste de dose de ixazomib para doentes com mais de 65 anos de idade.

Foram notificadas descontinuações em doentes com > 75 anos em 13 doentes (28%) no regime de ixazomib e em 10 doentes (16%) no regime de placebo. Foram observadas arritmias, em doentes com > 75 anos, em 10 doentes (21%) no regime de ixazomib e em 9 doentes (15%) no regime de placebo.

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste de dose de ixazomib para doentes com compromisso hepático ligeiro [bilirrubina total ≤ limite superior normal (LNS) e aspartato aminotransferase (AST) > LNS ou bilirrubina total > 1-1,5 x LNS e qualquer AST]. É recomendada a dose reduzida de 3 mg em doentes com compromisso hepático moderado (bilirrubina total > 1,5-3 x LNS) ou grave (bilirrubina total > 3 x LNS) (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste de dose de ixazomib para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração de creatinina  $\geq$  30 ml/min). É recomendada a dose reduzida de 3 mg em doentes com compromisso renal grave (depuração de creatinina < 30 ml/min) ou doença renal em fase terminal (DRT) que exija diálise. ixazomib não é dialisável e, por conseguinte, pode ser administrado sem consideração à hora de diálise (ver secção 5.2).

Consultar o RCM da lenalidomida para recomendações de posologia em doentes com compromisso renal.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de ixazomib em crianças com idade inferior a 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Ixazomib é administrado por via oral.

Ixazomib deve ser tomado aproximadamente à mesma hora nos Dias 1, 8 e 15 de cada ciclo de tratamento, pelo menos 1 hora antes ou pelo menos 2 horas após a ingestão de alimentos (ver secção 5.2). A cápsula deve ser engolida inteira com água. Não deve ser esmagada, mastigada ou aberta (ver secção 6.6).

#### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Como ixazomib é administrado em combinação com lenalidomida e dexametasona, consulte o RCM destes medicamentos para contraindicações adicionais.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Como ixazomib é administrado em combinação com lenalidomida e dexametasona, consulte o RCM destes medicamentos para advertências e precauções especiais de utilização adicionais.

#### Trombocitopenia

Foi comunicada trombocitopenia com ixazomib (ver secção 4.8) com o nadir plaquetário a ocorrer normalmente entre os Dias 14-21 de cada ciclo de 28 dias e recuperação para o valor inicial no início do ciclo seguinte (ver secção 4.8).

As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas pelo menos mensalmente durante o tratamento com ixazomib. Deve ser considerada monitorização mais frequente durante os primeiros três ciclos, de

acordo com o RCM da lenalidomida. A trombocitopenia pode ser tratada com alterações à dose (ver secção 4.2) e transfusões de plaquetas, de acordo com as orientações clínicas padrão.

#### Toxicidades gastrointestinais

Foram comunicados episódios de diarreia, obstipação, náuseas e vômitos com ixazomib, exigindo ocasionalmente a utilização de medicamentos antieméticos e antidiarreicos e cuidados de apoio (ver secção 4.8). A dose deve ser ajustada para sintomas graves (Grau 3-4) (ver secção 4.2). Em caso de eventos gastrointestinais graves, é recomendada a monitorização do nível sérico de potássio.

#### Neuropatia periférica

Foi comunicada neuropatia periférica com ixazomib (ver secção 4.8). O doente deve ser monitorizado em relação a sintomas de neuropatia periférica. Os doentes que observem sintomas novos ou agravamento de neuropatia podem necessitar de alteração da dose (ver secção 4.2).

#### Edema periférico

Foi comunicado edema periférico com ixazomib (ver secção 4.8). O doente deve ser avaliado em relação a causas subjacentes e deve ter cuidados de apoio, conforme necessário. A dose de dexametasona deve ser ajustada de acordo com a informação de prescrição do ixazomib para sintomas de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

#### Reações cutâneas

Foi comunicada reação cutânea com ixazomib (ver secção 4.8). A erupção cutânea deve ser tratada com cuidados de apoio ou com alteração da dose, se for de Grau 2 ou superior (ver secção 4.2). Também foram raramente comunicadas reações adversas cutâneas graves (SCAR) associadas ao tratamento com ixazomib, incluindo necrólise epidérmica tóxica (NET) e síndrome de Stevens-Johnson (SJS), que podem ser fatais ou colocar a vida em risco (ver secção 4.8). Aquando da prescrição, os doentes devem ser informados dos sinais e sintomas e monitorizados de perto em relação a reações cutâneas. Se surgirem sinais e sintomas sugestivos destas reações, o ixazomib deve ser imediatamente retirado e deve ser considerado um tratamento alternativo (conforme adequado).

Se o doente tiver desenvolvido uma reação grave, como SJS ou NET, com a utilização de ixazomib, o tratamento com ixazomib não pode ser reiniciado nesse doente em momento algum.

#### Microangiopatia trombótica

Foram comunicados casos de microangiopatia trombótica (MAT), incluindo púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), em doentes que receberam ixazomib. Alguns destes eventos foram fatais. Os doentes devem ser monitorizados em relação a sinais e sintomas de MAT. Se houver suspeita deste diagnóstico, interrompa a terapêutica com ixazomib e avalie os doentes quanto à eventual MAT. Se o diagnóstico de MAT for excluído, a terapêutica com ixazomib pode ser reiniciada. Desconhece-se a segurança do reinício da terapêutica com ixazomib em doentes que tenham previamente sofrido de MAT.

#### Hepatotoxicidade

A lesão hepática induzida por medicamento, lesão hepatocelular, esteatose hepática, hepatite colestática e hepatotoxicidade foram raramente comunicadas com ixazomib (ver secção 4.8). As enzimas do fígado devem ser regularmente monitorizadas e a dose deve ser ajustada para os sintomas de Grau 3 ou 4 (ver secção 4.2).

## Gravidez

As mulheres devem evitar engravidar enquanto estiverem a receber tratamento com ixazomib. Se o ixazomib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto está a tomar ixazomib, a doente deverá ser informada acerca do possível risco para o feto.

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos altamente efetivos enquanto estiverem a tomar ixazomib e durante 90 dias após conclusão do tratamento (ver secções 4.5 e 4.6). As mulheres que usam contraceptivos hormonais deverão usar adicionalmente um método contraceptivo de barreira.

## Síndrome de encefalopatia posterior reversível

A síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) ocorreu em doentes a receber ixazomib. A PRES é uma perturbação neurológica rara e reversível que pode apresentar convulsões, hipertensão, cefaleias, estado alterado de consciência e perturbações visuais. É utilizado um exame de imagiologia ao cérebro, preferencialmente ressonância magnética, para confirmar o diagnóstico. A administração de ixazomib deve ser descontinuada em doentes que desenvolvam PRES.

## Indutores fortes do CYP3A

Os indutores fortes podem reduzir a eficácia de ixazomib, portanto a utilização concomitante de indutores fortes do CYP3A, como carbamazepina, fenitoína, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*), devem ser evitados (ver secções 4.5 e 5.2). Caso a coadministração com um indutor forte do CYP3A não possa ser evitada, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação ao controlo da doença.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Interações farmacocinéticas

#### Inibidores do CYP

A coadministração de ixazomib com claritromicina, um inibidor forte do CYP3A, não resultou numa alteração clinicamente significativa da exposição sistémica de ixazomib. A  $C_{\text{máx}}$  foi diminuída em 4% e a AUC foi aumentada em 11%. Desta forma, não é necessária qualquer alteração à dose de ixazomib em coadministração de inibidores fortes do CYP3A.

A coadministração de ixazomib com inibidores fortes do CYP1A2 não resultou numa alteração clinicamente significativa da exposição sistémica de ixazomib, com base nos resultados de uma análise farmacocinética (FC) da população. Desta forma, não é necessária qualquer alteração à dose de ixazomib em coadministração com inibidores fortes do CYP1A2.

#### Indutores do CYP

A coadministração de ixazomib com rifampicina diminuiu a  $C_{\text{máx}}$  de ixazomib em 54% e a AUC em 74%. Desta forma, não é recomendada a coadministração de indutores fortes do CYP3A como ixazomib (ver secção 4.4).

#### Efeito de ixazomib noutras medicamentos

O ixazomib não é um inibidor reversível nem tempo-dependente dos CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4/5. O ixazomib não induz a atividade do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4/5, nem os correspondentes níveis de proteína imunorreativa. Não é esperado que o ixazomib produza interações medicamentosas através de inibição ou indução do CYP.

### Interações com base em transportadores

O ixazomib é um substrato com baixa afinidade da gp-P. O ixazomib não é um substrato da BCRP, MRP2 ou OATPs hepáticos. Ixazomib não é um inibidor da gp-P, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, ou MATE2-K. Não é esperado que o ixazomib provoque interações medicamentosas mediadas por transportadores.

### Contraceptivos orais

Quando o ixazomib é administrado em conjunto com a dexametasona, que é conhecida por ser um indutor fraco a moderado da CYP3A4, bem como outras enzimas e transportadores, tem de considerar-se o risco de eficácia reduzida de contraceptivos orais. As mulheres que usam contraceptivos hormonais deverão usar adicionalmente um método contraceptivo de barreira.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Como o ixazomib é administrado em combinação com lenalidomida e dexametasona, consulte o RCM destes medicamentos para obter informação adicional sobre fertilidade, gravidez e aleitamento.

### Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Os doentes do sexo masculino e sexo feminino férteis têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante e até 90 dias após o tratamento. Ixazomib não é recomendado em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Quando ixazomib é administrado em conjunto com a dexametasona, que é conhecida por ser um indutor fraco a moderado do CYP3A4, bem como outras enzimas e transportadores, tem de se considerar o risco de eficácia reduzida dos contraceptivos orais. Logo, as mulheres que usam contraceptivos hormonais deverão usar adicionalmente um método contraceptivo de barreira.

### Gravidez

Ixazomib não é recomendado durante a gravidez pois pode provocar danos ao feto quando administrado a uma mulher grávida. Assim, as mulheres devem evitar engravidar enquanto estiverem a receber tratamento com ixazomib.

Não existem dados sobre a utilização de ixazomib em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Ixazomib é administrado em combinação com lenalidomida. A lenalidomida está estruturalmente relacionada com a talidomida. A talidomida é uma substância ativa teratogénica humana conhecida que provoca deficiências congénitas graves com risco de vida. Se for tomada lenalidomida durante a gravidez, é esperado um efeito teratogénico nos humanos. Devem cumprir-se as condições do Programa de prevenção de gravidez para a lenalidomida exceto quando existe evidência fiável em como a doente não tem potencial de engravidar. Consulte o RCM atual para a lenalidomida.

### Amamentação

Desconhece-se se ixazomib, ou os seus metabólitos, são excretados no leite humano. Não estão disponíveis dados de animais. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes e, portanto, a amamentação deve ser descontinuada.

Ixazomib será administrado em combinação com lenalidomida e a amamentação deve ser interrompida devido à utilização de lenalidomida.

## Fertilidade

Não foram realizados estudos de fertilidade com o ixazomib (ver secção 5.3).

### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de ixazomib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foi observada fadiga e tonturas nos ensaios clínicos. Os doentes deverão ser alertados para não conduzirem nem operarem máquinas caso observem qualquer um destes sintomas.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Como ixazomib é administrado em combinação com lenalidomida e dexametasona, consulte o RCM destes medicamentos para efeitos indesejáveis adicionais.

#### Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de NINLARO baseia-se nos dados do ensaio clínico disponíveis e da experiência pós-introdução no mercado até à data. As frequências de reações adversas descritas abaixo e na Tabela 3 foram determinadas com base nos dados gerados de estudos clínicos.

Exceto quando indicado em contrário, os dados apresentados abaixo são dados de segurança agrupados do ensaio clínico piloto de Fase 3 global C16010 (n = 720) e do C16010 - estudo de continuação na China (n = 115), em dupla ocultação, controlado por placebo (n = 115). As reações adversas mais frequentemente comunicadas ( $\geq 20\%$ ) em 418 doentes tratados no regime de ixazomib e 417 doentes no regime de placebo foram diarreia (47% vs. 38%), trombocitopenia (41% vs. 24%), neutropenia (37% vs. 36%), obstipação (31% vs. 24%), infecção do trato respiratório superior (28% vs. 24%), neuropatia periférica (28% vs. 22%), náuseas (28% vs. 20%), dor de costas (25% vs. 21%), erupção cutânea (25% vs. 15%), edema periférico (24% vs. 19%), vômitos (23% vs. 12%), e bronquite (20% vs. 15%). As reações adversas graves comunicadas em  $\geq 2\%$  dos doentes incluíram diarreia (3%), trombocitopenia (2%) e bronquite (2%).

#### Tabela das reações adversas

É utilizada a seguinte convenção para classificação de frequência de uma reação adversa ao medicamento (RAM): muito frequente ( $\geq 1/10$ ); frequente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1\,000$ ); muito raro ( $< 1/10\,000$ ); desconhecido (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada classe de sistema de órgãos, as reações adversas ao medicamento são classificadas por frequência, com a reação mais frequente em primeiro lugar. Dentro de cada agrupamento de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

**Tabela 3: Reações adversas em doentes tratados com ixazomib em combinação com lenalidomida e dexametasona (todos os graus, Grau 3 e Grau 4)**

Classes de sistema de órgãos/ Reação adversa	Reações adversas (todos os graus)	Reações adversas de Grau 3	Reações adversas de Grau 4
<b>Infeções e infestações</b>			
Infeções do trato respiratório superior	Muito frequente	Frequente	
Bronquite	Muito frequente	Frequente	
Herpes-zóster	Frequente	Frequente	
<b>Doenças do sangue e sistema linfático</b>			
Trombocitopenia*	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Neutropenia*	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Microangiopatia trombótica	Raro		Raro
Púrpura trombocitopénica trombótica <sup>†</sup>	Raro	Raro	Raro
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Reação anafilática <sup>†</sup>	Raro	Muito raro	Muito raro
Angioedema <sup>†</sup>	Raro	Raro	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Síndrome da lise tumoral <sup>†</sup>	Raro	Raro	Raro
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Neuropatias periféricas*	Muito frequente	Frequente	
Perturbações de encefalopatia posterior reversível* <sup>†</sup>	Raro	Raro	Raro
Mielite transversa <sup>†</sup>	Raro	Raro	
<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Diarreia	Muito frequente	Frequente	
Obstipação	Muito frequente	Pouco frequente	
Náuseas	Muito frequente	Frequente	
Vómitos	Muito frequente	Pouco frequente	
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Erupção cutânea*	Muito frequente	Frequente	
Síndrome de Stevens-Johnson <sup>†</sup>	Raro	Raro	
Dermatose neutrofílica febril aguda	Raro	Raro	
Necrólise epidérmica tóxica <sup>†</sup>	Raro		Raro
<b>Afeções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Dorsalgia	Muito frequente	Pouco frequente	
Artralgia	Muito frequente	Frequente	
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Edema periférico	Muito frequente	Frequente	
Pirexia	Muito frequente	Pouco frequente	

\*Representa um conjunto de termos preferenciais

<sup>†</sup>Comunicada fora dos estudos de fase 3

#### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Descontinuações

Para cada reação adversa, um ou mais dos três medicamentos foram descontinuados em ≤ 3% dos doentes no regime de ixazomib.

### Trombocitopenia

Dois por cento dos doentes tanto no regime de ixazomib como no regime de placebo teve uma contagem de plaquetas  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$  durante o tratamento. Menos de 1% dos doentes em ambos os regimes tiveram uma contagem de plaquetas  $\leq 5000/\text{mm}^3$  durante o tratamento. A trombocitopenia resultou na descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em 2% dos doentes no regime de ixazomib e 3% dos doentes no regime de placebo. A trombocitopenia não resultou num aumento de eventos hemorrágicos ou de transfusões de plaquetas.

### Toxicidades gastrointestinais

A ocorrência de diarreia resultou na descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em 2% dos doentes no regime de ixazomib e 1% dos doentes no regime de placebo.

### Erupção cutânea

Ocorreu erupção cutânea em 25% dos doentes no regime de ixazomib em comparação com 15% dos doentes no regime de placebo. O tipo de erupção cutânea mais frequente em ambos os regimes foi erupção cutânea maculopapular e macular. Foi comunicada a ocorrência de erupção cutânea de Grau 3 em 3% dos doentes no regime de ixazomib em comparação com 2% dos doentes no regime de placebo. A ocorrência de erupção cutânea resultou na descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em < 1% dos doentes em ambos os regimes.

### Neuropatia periférica

Ocorreu neuropatia periférica em 28% dos doentes no regime de ixazomib em comparação com 22% dos doentes no regime de placebo. As reações adversas de Grau 3 de neuropatia periférica foram comunicadas em 2% dos doentes no regime de ixazomib em comparação com 1% no regime de placebo. A reação adversa mais frequentemente comunicada foi neuropatia periférica sensorial (21% e 15% nos regimes de ixazomib e placebo, respetivamente). A neuropatia periférica motora foi não frequentemente comunicada em cada um dos regimes (< 1%). A ocorrência de neuropatia periférica resultou na descontinuação de um ou mais dos três medicamentos em 3% dos doentes no regime de ixazomib em comparação com < 1% dos doentes no regime de placebo.

### Afeções oculares

Foram comunicadas afeções oculares com muitos termos preferenciais diferentes, mas, no agregado, a frequência foi de 34% dos doentes no regime de ixazomib e 28% dos doentes no regime de placebo. As reações adversas mais frequentes foram visão turva (6% no regime de ixazomib e 5% no regime de placebo), secura ocular (6% no regime de ixazomib e 1% no regime de placebo) e conjuntivite (8% no regime de ixazomib e 2% no regime de placebo) e cataratas (13% no regime de ixazomib e 17% no regime de placebo). As reações adversas de Grau 3 foram comunicadas em 6% dos doentes no regime de ixazomib e 8% dos doentes no regime de placebo.

### Outras reações adversas

No conjunto de dados agrupados do ensaio clínico piloto de Fase 3 global C16010 (n = 720) e do C16010 - estudo de continuação na China (n = 115) em dupla ocultação, controlado por placebo, ocorreram as seguintes reações adversas com uma taxa semelhante entre os regimes de ixazomib e placebo: fadiga (28% vs. 26%), diminuição do apetite (13% vs. 11%), hipotensão (5% vs. 4%), insuficiência cardíaca<sup>†</sup> (5% cada), arritmia<sup>†</sup> (17% vs. 16%), e compromisso hepático, incluindo alterações enzimáticas<sup>†</sup> (11% vs. 9%).

A frequência de eventos graves de hipocaliemia (Grau 3-4) foi mais elevada no regime de ixazomib (7%) do que no regime de placebo (2%).

Foi raramente notificada pneumonia fúngica e viral com desfecho fatal em doentes a receber a combinação de ixazomib, lenalidomida e dexametasona.

<sup>†</sup>Perguntas MedDRA estandardizadas (SMQ, Standardised MedDRA Queries)

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

#### **4.9 Sobredosagem**

Foi comunicada sobredosagem em doentes a tomar NINLARO. Os sintomas de sobredosagem são, geralmente, consistentes com os riscos conhecidos de NINLARO (ver secção 4.8). Uma sobredosagem de 12 mg (numa toma única) resultou em eventos adversos graves, como náuseas intensas, pneumonia por aspiração, falência multiorgânica e morte.

Não existe um antídoto específico conhecido para a sobredosagem de ixazomib. Em caso de sobredosagem, monitorizar cuidadosamente o doente em relação a reações adversas (ver secção 4.8) e fornecer os cuidados de suporte adequados. Ixazomib não é dialisável (ver secção 5.2).

As sobredosagens foram mais frequentes em doentes a iniciar o tratamento com NINLARO. A importância de seguir cuidadosamente todas as instruções de dosagem deve ser discutida com os doentes no início do tratamento. Dê instruções aos doentes para que tomem a dosagem recomendada, uma vez que a sobredosagem resultou na morte.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XG03

#### Mecanismo de ação

O citrato de ixazomib, um pró-fármaco, é uma substância que se hidrolisa rapidamente, sob condições fisiológicas, para a sua forma biologicamente ativa, ixazomib.

O ixazomib é um inibidor oral altamente seletivo e reversível do proteassoma. O ixazomib liga-se preferencialmente e inibe a atividade do tipo quimotripsina da subunidade  $\beta$ 5 do proteassoma 20S.

O ixazomib induziu a apoptose de vários tipos de células tumorais *in vitro*. O ixazomib demonstrou citotoxicidade *in vitro* contra as células do mieloma de doentes que tinham recidivado após várias terapêuticas anteriores, incluindo bortezomib, lenalidomida e dexametasona. A combinação de ixazomib e lenalidomida demonstrou efeitos citotóxicos sinergísticos em várias linhas de células no mieloma. *In vivo*, o ixazomib demonstrou atividade anti-tumoral em vários modelos de xenoenxerto tumoral, incluindo modelos de mieloma múltiplo. *In vitro*, o ixazomib afetou tipos de células encontrados no microambiente da medula óssea, incluindo células endoteliais vasculares, osteoclastos e osteoblastos.

#### Eletrofisiologia cardíaca

O ixazomib não prolongou o intervalo QTc em exposições clinicamente relevantes com base nos resultados de uma análise farmacocinética-farmacodinâmica de dados de 245 doentes. Na dose de

4 mg, a alteração média no QTcF inicial foi estimada como sendo 0,07 msec (IC 90%: -0,22; 0,36) a partir da análise baseada em modelos. Não houve nenhuma relação discernível entre a concentração de ixazomib e o intervalo de RR, sugerindo a ausência de efeito clinicamente significativo na frequência cardíaca.

### Eficácia e segurança clínica

A eficácia e segurança de ixazomib em combinação com lenalidomida e dexametasona foi avaliada num estudo de superioridade de fase 3 (C16010), multicêntrico, internacional, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em doentes com mieloma múltiplo recidivante e/ou refratário que tinham recebido, pelo menos, uma terapêutica anterior. Foram aleatorizados um total de 722 doentes (população intenção-de-tratar [ITT]) numa razão de 1:1 para receber a combinação de ixazomib com lenalidomida e dexametasona (N = 360; regime de ixazomib) ou placebo com lenalidomida e dexametasona (N = 362; regime de placebo) até progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Os doentes incluídos no ensaio tinham mieloma múltiplo refratário, incluindo refratário primário, que tinha recidivado após terapêutica anterior, ou que tinha recidivado e era refratário a qualquer terapêutica anterior. Os doentes que mudaram as terapêuticas antes da progressão da doença foram elegíveis para inclusão no estudo, bem como os doentes com doenças cardiovasculares controladas. O estudo de fase 3 excluiu doentes que eram refratários a lenalidomida ou a inibidores de proteassoma e doentes que tinham recebido mais do que três terapêuticas anteriores. Para os fins deste estudo, a doença refratária foi definida como progressão da doença em tratamento ou progressão no período de 60 dias após a última dose de lenalidomida ou de um inibidor de proteassoma. Uma vez que os dados são limitados nestes doentes, é recomendada uma avaliação prudente do benefício-risco antes de iniciar o regime de ixazomib.

Foi recomendada tromboprofilaxia para todos os doentes em ambos os grupos de tratamento de acordo com o RCM para lenalidomida. Foram administrados medicamentos concomitantes, como medicamentos antieméticas, antivirais e anti-histamínicas aos doentes, de acordo com os critérios do médico, como profilaxia e/ou tratamento de sintomas.

Os doentes receberam ixazomib 4 mg ou placebo nos Dias 1, 8 e 15; mais lenalidomida (25 mg) nos Dias 1 até 21 e dexametasona (40 mg) nos Dias 1, 8, 15 e 22 de um ciclo de 28 dias. Os doentes com compromisso renal receberam uma dose inicial de lenalidomida de acordo com o respetivo RCM. O tratamento continuou até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os dados demográficos e as características da doença no início do estudo estavam equilibradas e comparáveis entre os regimes em estudo. A mediana de idades foi de 66 anos, no intervalo de 38-91 anos; 58% dos doentes tinham idade superior a 65 anos. Cinquenta e sete porcento dos doentes eram do sexo masculino. Oitenta e cinco porcento da população era de raça caucasiana, 9% asiática e 2% negra. Noventa e três porcento dos doentes tinham um estado de desempenho ECOG de 0-1 e 12% tinham doença de estádio III de acordo com o Sistema de Estadiamento Internacional (*International Staging System, ISS*) no início do estudo (N = 90). Vinte e cinco porcento dos doentes tinham depuração da creatinina de < 60 ml/min. Vinte e três porcento dos doentes tinham doença de cadeias leves e 12% dos doentes tinham doença mensurável apenas por análise de cadeias leves livres. Dezanove porcento tinham anomalias citogenéticas de alto risco (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10% tinha del(17) (N = 69) e 34% teve amplificação 1q (1q21) (N = 247). Os doentes receberam uma a três terapêuticas anteriores (mediana de 1), incluindo tratamento prévio com bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), talidomida (45%), lenalidomida (12%), melfalano (81%). Cinquenta e sete porcento dos doentes tinham sido submetidos previamente a transplante de células estaminais. Setenta e sete porcento (77%) dos doentes recidivaram após terapêuticas anteriores e 11% foram refratários a terapêuticas anteriores. Seis por cento (6%) dos doentes eram refratários primários, isto é, tinham alcançado Doença Estável ou Progressão da Doença como melhor resposta em todas as terapêuticas anteriores.

O parâmetro primário de avaliação foi sobrevida livre de progressão (SLP) de acordo com os Critérios Uniformes de Resposta do Grupo de Trabalho Internacional sobre o Mieloma (IMWG, *International Myeloma Working Group*) de 2011 conforme avaliado por uma comissão de revisão independente

(CRI), com ocultação, com base nos resultados laboratoriais centrais. A resposta foi avaliada a cada 4 semanas até progressão da doença. Na análise primária (mediana de seguimento de 14,7 meses e uma mediana de 13 ciclos), a SLP foi estatística e significativamente diferente entre os braços de tratamento. Os resultados de SLP estão resumidos na Tabela 4 e Figura 1. A melhoria de SLP no regime de ixazomib foi suportada por melhorias na taxa de resposta global.

**Tabela 4: Resultados de sobrevida livre de progressão e de resposta nos doentes com mieloma múltiplo tratados com ixazomib ou Placebo em combinação com lenalidomida e dexametasona (população intenção-de-tratar, análise primária)**

	Ixazomib + lenalidomida e dexametasona (N = 360)	Placebo + lenalidomida e dexametasona (N = 362)
<b>Sobrevida livre de progressão</b>		
Eventos, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meses)	20,6	14,7
Valor de p*	0,012	
Taxa de risco <sup>†</sup> (IC 95%)	0,74 (0,59; 0,94)	
<b>Taxa de resposta global<sup>‡</sup>, n (%)</b>	282 (78,3)	259 (71,5)
<b>Categoria da resposta, n (%)</b>		
Resposta completa	42 (11,7)	24 (6,6)
Resposta parcial muito boa	131 (36,4)	117 (32,3)
Resposta parcial	109 (30,3)	118 (32,6)
<b>Tempo até resposta, meses</b>		
Mediana	1,1	1,9
<b>Duração da resposta<sup>§</sup>, meses</b>		
Mediana	20,5	15,0

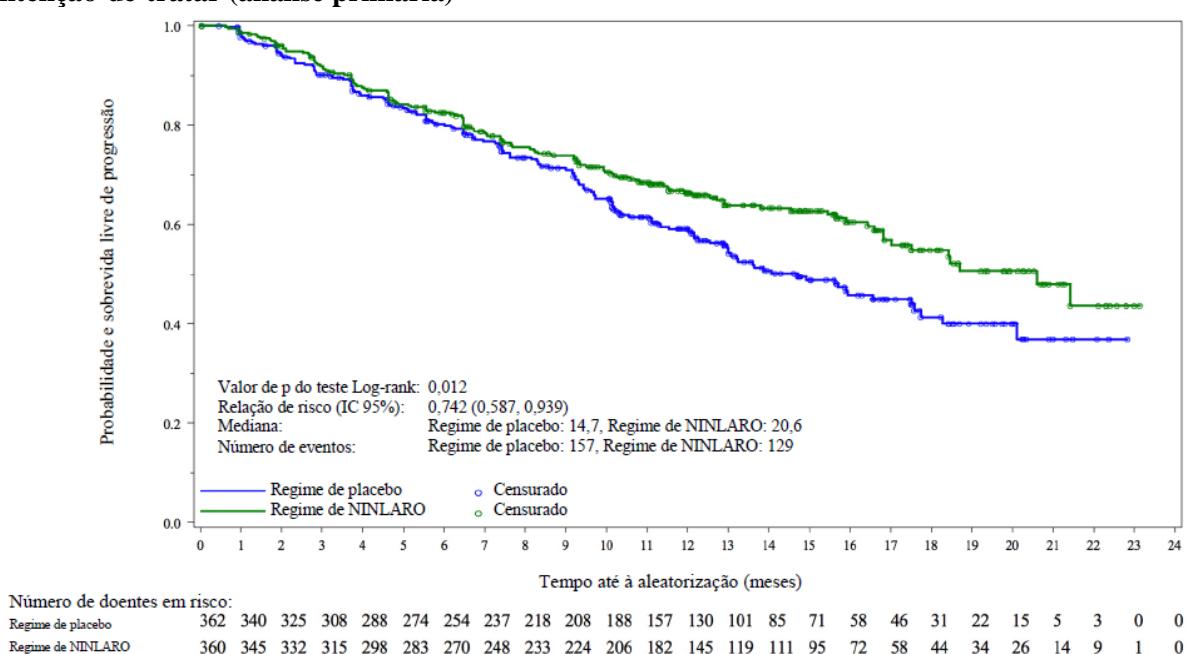
\*O valor de p baseia-se no teste de log-rank estratificado.

† A taxa de risco (*hazard ratio*) baseia-se num modelo de regressão de risco proporcional estratificado de Cox. A taxa de risco inferior a 1 indica uma vantagem para o regime de ixazomib.

‡TRG = RC (resposta completa) + RPMB (resposta parcial muito boa) + RP (resposta parcial)

§Com base nos respondedores na população com resposta avaliável

**Figura 1: Gráfico Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão na população intenção-de-tratar (análise primária)**



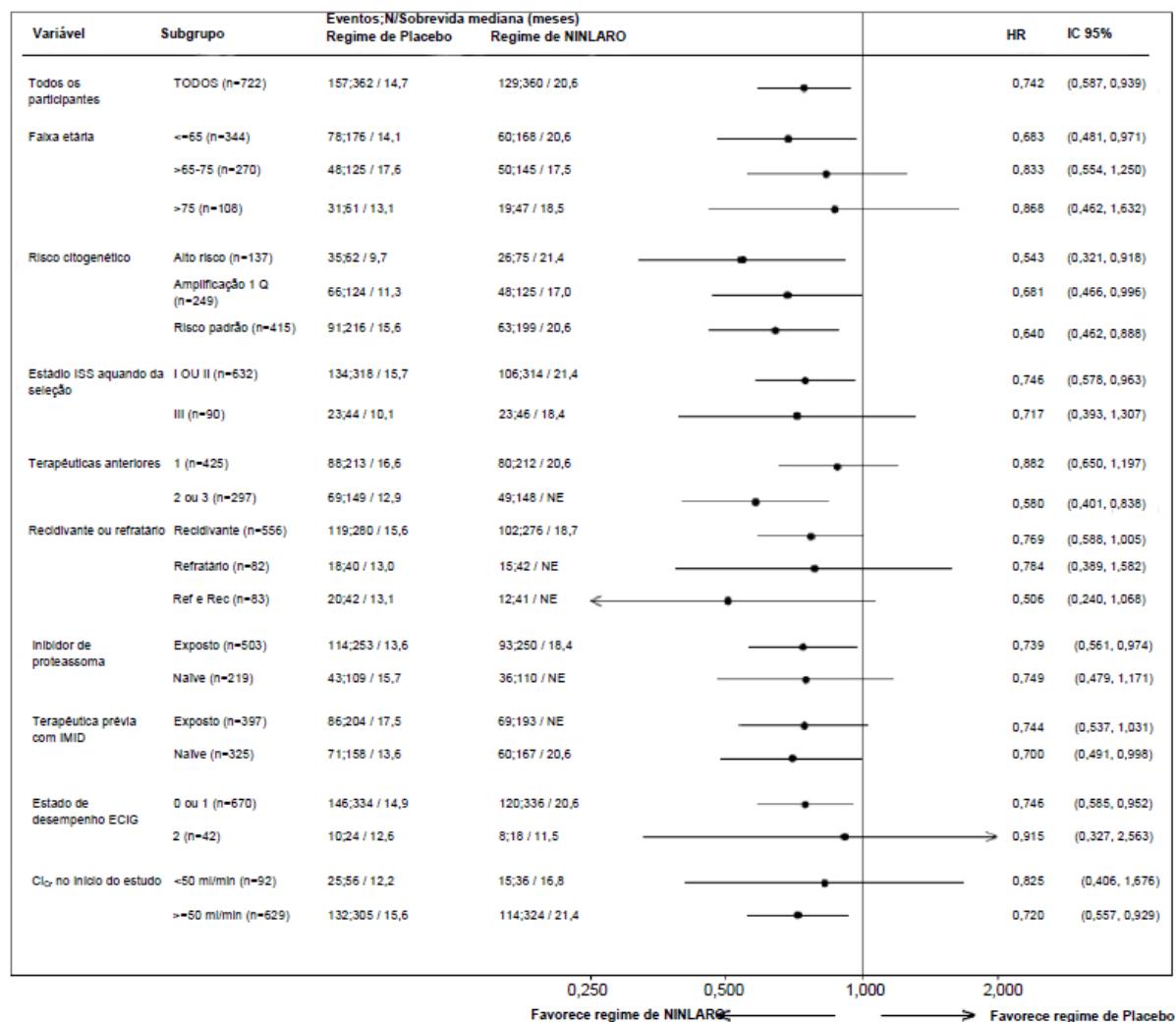
Foi realizada uma segunda análise, não inferencial, da SLP com um seguimento mediano de 23 meses. Nesta análise, a SLP mediana estimada foi de 20 meses no regime de ixazomib e 15,9 meses no regime de placebo (HR = 0,82; IC 95%: 0,67; 1,0) na população ITT. Para os doentes com uma terapêutica anterior, a SLP mediana foi de 18,7 meses no regime de ixazomib e 17,6 meses no regime de placebo (HR = 0,99). Para os doentes com 2 ou 3 terapêuticas anteriores, a SLP foi de 22,0 meses no regime de ixazomib e 13,0 meses no regime de placebo (HR = 0,62).

Na análise final para a SG num seguimento mediano de aproximadamente 85 meses, a SG mediana na população ITT foi de 53,6 meses para doentes no regime de ixazomib e 51,6 meses para doentes no regime de placebo (HR = 0,94 [IC de 95%: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Para os doentes com uma terapêutica anterior, a SG mediana foi de 54,3 meses no regime de ixazomib e 58,3 meses no regime de placebo (HR = 1,02 [IC de 95%: 0,80, 1,29]). Para os doentes com 2 ou 3 terapêuticas anteriores, a SG mediana foi de 53,0 meses no regime de ixazomib e 43,0 meses no regime de placebo (HR = 0,85 [IC de 95%: 0,64, 1,11]).

Foi realizado um estudo de Fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, na China (N = 115) com um desenho do estudo e critérios de elegibilidade semelhantes. A maioria dos doentes incluídos no estudo tinha doença avançada com Estágio III de Durie-Salmon (69%) no diagnóstico inicial e um historial de tratamento de pelo menos 2 terapêuticas anteriores (60%) e refratários à talidomida (63%). Na análise primária (seguimento mediano de 8 meses e uma mediana de 6 ciclos), a SLP mediana foi de 6,7 meses no regime de ixazomib em comparação com 4 meses no regime de placebo (valor p = 0,035, HR = 0,60). No final da análise para a SG num seguimento mediano de 19,8 meses, a SG melhorou para os doentes tratados no regime de ixazomib em comparação com o placebo [valor p = 0,0014, HR = 0,42, IC de 95%: 0,242; 0,726].

Como o mieloma múltiplo é uma doença heterogénea, o benefício pode variar entre os subgrupos no estudo de Fase 3 (C16010) (ver Figura 2).

**Figura 2: Gráfico de meta-análise de sobrevida livre de progressão nos subgrupos**



No estudo de Fase 3 (C16010), 10 doentes (5 em cada regime de tratamento) tinham compromisso renal. Dos 5 doentes no regime de ixazomib, 1 doente tinha uma resposta parcial confirmada e 3 doença estável confirmada (no entanto, 2 eram respostas parciais não confirmadas e 1 era uma resposta parcial muito boa não confirmada). Dos 5 doentes no regime de placebo, 2 tinham uma resposta parcial muito boa confirmada.

A qualidade de vida, conforme avaliada nas classificações de saúde globais (EORTC QLQ-C30 e MY-20) foi mantida durante o tratamento e semelhante em ambos os regimes de tratamento no estudo de Fase 3 (C16010).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ixazomib em todos os subgrupos da população pediátrica em mieloma múltiplo (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

Após administração oral, foram alcançadas concentrações plasmáticas máximas de ixazomib aproximadamente uma hora após a administração da dose. A biodisponibilidade oral absoluta média é

de 58%. A AUC do ixazomib aumenta de forma proporcional à dose, ao longo de um intervalo de dose de 0,2-10,6 mg.

A administração com uma refeição rica em gorduras diminuiu a AUC do ixazomib em 28% em comparação com a administração depois de uma noite em jejum (ver secção 4.2).

### Distribuição

O grau de ligação de ixazomib às proteínas plasmáticas é de 99% e distribui-se nos glóbulos vermelhos com uma razão AUC sangue/plasma de 10. O volume de distribuição em estado estacionário é 543 L.

### Biotransformação

Após a administração oral de uma dose radiomarcada, 70% dos produtos relacionados com o medicamento detetados no plasma foram devidos ao ixazomib. É esperado que o metabolismo, por várias enzimas CYP e proteínas não CYP, seja o principal mecanismo de depuração para ixazomib. Em concentrações clinicamente relevantes de ixazomib, os estudos *in vitro* que usam isoenzimas do citocromo P450 expressadas por ADNC humano indicam que nenhuma isoenzima específica do CYP contribui predominantemente para o metabolismo de ixazomib e as proteínas não CYP contribuem para o metabolismo global. Em concentrações que excedem estas clinicamente observadas, o ixazomib foi metabolizado por várias isoformas do CYP com contribuições relativas estimadas de 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) e 2C9 (< 1%).

### Eliminação

O ixazomib exibe um perfil de disposição multi-exponencial. Com base numa análise de FC na população, a depuração sistémica (CL) foi de aproximadamente 1,86 L/h com variabilidade inter-individual de 44%. A semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) de ixazomib foi de 9,5 dias. Foi observada uma acumulação de aproximadamente 2 vezes na AUC com a dose oral semanal no Dia 15.

### Excreção

Após a administração de uma dose oral única de  $^{14}\text{C}$ -ixazomib a 5 doentes com cancro avançado, 62% da radioatividade administrada foi excretada na urina e 22% nas fezes. O ixazomib inalterado representou < 3,5% da dose administrada recuperada na urina.

### Populações especiais

#### Compromisso hepático

A FC de ixazomib é semelhante nos doentes com função hepática normal e em doentes com compromisso hepático ligeiro (bilirrubina total  $\leq$  LSN e AST  $>$  LSN ou bilirrubina total  $>$  1-1,5 x LSN e qualquer AST) com base nos resultados de uma análise de FC na população.

A FC do ixazomib foi caracterizada em doentes com função hepática normal aos 4 mg (N = 12), compromisso hepático moderado aos 2,3 mg (bilirrubina total  $>$  1,5-3 x LSN, N = 13) ou compromisso hepático grave aos 1,5 mg (bilirrubina total  $>$  3 x LSN, N = 18). A AUC normalizada por dose livre foi 27% superior em doentes com compromisso hepático moderado ou grave em comparação com doentes com função hepática normal (ver secção 4.2).

#### Compromisso renal

A FC de ixazomib é semelhante em doentes com função renal normal e em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (depuração da creatinina  $\geq$  30 ml/min) com base nos resultados de uma análise de FC da população.

A FC de ixazomib foi caracterizada a uma dose de 3 mg em doentes com função renal normal (depuração da creatinina  $\geq$  90 ml/min, N = 18), compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min, N = 14), ou DRT exigindo diálise (N = 6). A AUC livre foi 38% mais alta em doentes com compromisso renal grave ou DRT exigindo diálise conforme comparado a doentes com função renal normal. As concentrações pré- e pós-dialisador de ixazomib medidas durante a sessão de hemodiálise foram semelhantes, sugerindo que o ixazomib não é dialisável (ver secção 4.2).

#### Idade, sexo, raça

Não houve qualquer efeito clinicamente representativo da idade (23-91 anos), sexo, superfície corporal (1,2-2,7 m<sup>2</sup>), ou raça na depuração de ixazomib, com base nos resultados de uma análise de FC da população. A AUC média foi 35% mais alta em doentes asiáticos; no entanto, houve uma sobreposição na AUC de ixazomib entre doentes caucasianos e asiáticos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Mutagenicidade

O ixazomib não foi mutagénico num ensaio de mutação bacteriana reversa (teste de Ames) ou clastogénico num ensaio de micronúcleo de medula óssea em ratinhos. O ixazomib foi positivo num teste de clastogenicidade *in vitro* em linfócitos de sangue periférico humano. No entanto, o ixazomib foi negativo num ensaio cometa *in vivo* em ratinhos, em que a percentagem de lesão no ADN foi avaliada no estômago e no fígado. Logo, o peso da evidência indica que não se considera que ixazomib apresente um risco genotóxico.

#### Desenvolvimento reprodutivo e embrionário e fetal

O ixazomib provocou toxicidade embrionária e fetal em ratos fêmeas e coelhas grávidas apenas em doses tóxicas para a gestante, em exposições que foram ligeiramente mais altas do que as observadas em doentes a receber a dose recomendada. Não foram realizados estudos de fertilidade nem de desenvolvimento inicial embrionário nem de toxicologia pré- ou pós-natal com ixazomib, mas a avaliação de tecidos reprodutivos foi realizada em estudos de toxicidade gerais. Não houve efeitos devido ao tratamento com ixazomib em órgãos reprodutivos masculinos ou femininos em estudos com duração até 6 meses em ratos e duração de até 9 meses em cães.

#### Toxicologia animal e/ou farmacologia

Em estudos de toxicidade de dose repetida multi-ciclo realizados em ratos e cães, os órgãos-alvo principais incluíram o trato gastrointestinal, tecidos linfáticos e sistema nervoso. No estudo de 9 meses (10 ciclos) em cães com administração oral num esquema posológico idêntico ao regime clínico (ciclo de 28 dias), os efeitos neuronais microscópicos foram geralmente mínimos em natureza e só observados a 0,2 mg/kg (4 mg/m<sup>2</sup>). A maioria dos resultados dos órgãos-alvo revelou recuperação total após descontinuação do tratamento, com a exceção dos resultados neuronais no gânglio raquidiano dorsal lombar e coluna dorsal.

Após a administração oral, um estudo de distribuição tecidual em ratos revelou que o cérebro e espinhal medula estiveram entre os tecidos com os níveis mais baixos, sugerindo que a penetração de ixazomib através da barreira hematoencefálica é aparentemente limitada. No entanto, a relevância destes resultados para humanos é desconhecida.

Os estudos de farmacologia de segurança não clínica tanto *in vitro* (nos canais hERG) como *in vivo* (em cães telemetrados após administração oral única) revelaram ausência de efeitos de ixazomib nas funções cardiovascular ou respiratória para AUC maiores que 8 vezes o valor clínico.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### NINLARO 2,3 mg cápsulas

##### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina  
Esterato de magnésio  
Talco

##### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

##### Tinta de impressão

Goma laca  
Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto (E172)

#### NINLARO 3 mg cápsulas

##### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina  
Esterato de magnésio  
Talco

##### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro preto (E172)

##### Tinta de impressão

Goma laca  
Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto (E172)

#### NINLARO 4 mg cápsulas

##### Conteúdo da cápsula

Celulose microcristalina  
Esterato de magnésio  
Talco

##### Invólucro da cápsula

Gelatina  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)

Tinta de impressão

Goma laca  
Propilenoglicol  
Hidróxido de potássio  
Óxido de ferro preto (E172)

**6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

**6.3 Prazo de validade**

3 anos

**6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Fita blister em PVC-alumínio/alumínio contendo três cápsulas, selada dentro de uma carteira.  
Uma carteira numa embalagem.

**6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Ixazomib é citotóxico. A cápsula só deve ser removida aquando da toma da dose. As cápsulas não devem ser abertas nem esmagadas. O contacto direto com os conteúdos da cápsula deve ser evitado. Em caso de quebra da cápsula, evite levantar pó durante a limpeza. Caso ocorra contacto, lave abundantemente com sabão e água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de novembro de 2016  
Data da última renovação: 01 de setembro de 2023

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação da dose

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

Takeda GmbH  
Takeda (Werk Singen)  
Robert Bosch Straße 8  
78224 Singen  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO EMBALAGEM COM CARTEIRA UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 2,3 mg cápsulas  
ixazomib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIAS ATIVA**

Cada cápsula contém 2,3 mg de ixazomib (3,3 mg como de citrato de ixazomib).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

1 carteira de 3 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. DATA DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1094/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ninlaro 2,3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO  
CARTEIRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 2,3 mg cápsulas  
ixazomib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

3 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não esmagar, abrir nem mastigar as cápsulas. Tomar a cápsula de NINLARO inteira, com água, à mesma hora todas as semanas, pelo menos uma hora antes ou não antes do que duas horas após qualquer ingestão de alimentos.

A cápsula só deve ser removida da embalagem mesmo antes da toma da dose.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO  
FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. DATA DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1094/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para aceder à cápsula, pressione suavemente a patilha azul.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER NO INTERIOR DA CARTEIRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 2,3 mg  
ixazomib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda

**3. DATA DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO EMBALAGEM COM CARTEIRA UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 3 mg cápsulas  
ixazomib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIAS ATIVA**

Cada cápsula contém 3 mg de ixazomib (4,3 mg como de citrato de ixazomib).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

1 carteira de 3 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. DATA DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1094/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ninlaro 3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**  
**CARTEIRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 3 mg cápsulas  
ixazomib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

3 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não esmagar, abrir nem mastigar as cápsulas. Tomar a cápsula de NINLARO inteira, com água, à mesma hora todas as semanas, pelo menos uma hora antes ou não antes do que duas horas após qualquer ingestão de alimentos.

A cápsula só deve ser removida da embalagem mesmo antes da toma da dose.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. DATA DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1094/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para aceder à cápsula, pressione suavemente a patilha azul.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA CARTEIRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 3 mg  
ixazomib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda

**3. DATA DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR CONTENDO EMBALAGEM COM CARTEIRA UNITÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 4 mg cápsulas  
ixazomib

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIAS ATIVA**

Cada cápsula contém 4 mg de ixazomib (5,7 mg como de citrato de ixazomib).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

1 carteira de 3 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. DATA DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1094/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

ninlaro 4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO INTERMÉDIO**  
**CARTEIRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 4 mg cápsulas  
ixazomib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Cápsula

3 cápsulas

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Não esmagar, abrir nem mastigar as cápsulas. Tomar a cápsula de NINLARO inteira, com água, à mesma hora todas as semanas, pelo menos uma hora antes ou não antes do que duas horas após qualquer ingestão de alimentos.

A cápsula só deve ser removida da embalagem mesmo antes da toma da dose.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico

**8. DATA DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharma A/S

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1094/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Para aceder à cápsula, pressione suavemente a patilha azul.

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER PARA CARTEIRA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

NINLARO 4 mg  
ixazomib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda

**3. DATA DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### **NINLARO 2,3 mg cápsulas NINLARO 3 mg cápsulas NINLARO 4 mg cápsulas ixazomib**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é NINLARO e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar NINLARO
3. Como tomar NINLARO
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar NINLARO
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é NINLARO e para que é utilizado**

##### **O que é NINLARO**

NINLARO é um medicamento para o cancro que contém ixazomib, um "inibidor de proteassoma".

NINLARO é utilizado para tratar um tipo de cancro da medula óssea chamado mieloma múltiplo. A sua substância ativa, ixazomib, atua bloqueando a ação dos proteassomas. Estes são estruturas dentro da célula que digerem proteínas e são importantes para a sobrevivência das células. Como as células do mieloma produzem muitas proteínas, o bloqueio da ação dos proteassomas pode matar as células cancerígenas.

##### **Para que é utilizado NINLARO**

NINLARO é utilizado para tratar adultos com mieloma múltiplo. NINLARO ser-lhe-á administrado em conjunto com lenalidomida e dexametasona, os quais são outros medicamentos utilizados para tratar o mieloma múltiplo.

##### **O que é mieloma múltiplo**

O mieloma múltiplo é um cancro do sangue que afeta um tipo de célula, designada por plasmócito. Um plasmócito é uma célula do sangue que normalmente produz proteínas para combater infecções. As pessoas com mieloma múltiplo têm plasmócitos cancerígenos, também designados por células mieloides, que podem danificar os ossos. A proteína produzida por células mieloides pode prejudicar os rins. O tratamento do mieloma múltiplo envolve matar as células mieloides e reduzir os sintomas da doença.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar NINLARO**

##### **Não tome NINLARO**

- se tem alergia ao ixazomib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza se a condição acima se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar NINLARO.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar ou durante o tratamento com NINLARO se:

- tiver historial de hemorragia
- tiver náuseas, vômitos ou diarreia persistente
- tiver historial de problemas nervosos, para incluir sensação de formigueiro e dormência
- tiver historial de inchaço
- tiver uma erupção na pele persistente ou uma erupção grave na pele com descamação da pele e aftas na boca (síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, ver secção 4)
- tiver ou tenha tido problemas de fígado ou rins pois a sua dose pode ter de ser ajustada
- tiver ou tenha tido danos nos vasos sanguíneos mais pequenos, conhecidos como microangiopatia trombótica ou púrpura trombocitopénica trombótica. Informe o seu médico se desenvolver fadiga, febre, hematomas, hemorragias, micção reduzida, inchaço, confusão, perda de visão e convulsões.

O seu médico irá examiná-lo e monitorizá-lo de perto durante o tratamento. Antes de iniciar NINLARO e durante o tratamento, irá efetuar análises ao sangue para verificar se tem células sanguíneas suficientes.

### **Crianças e adolescentes**

NINLARO não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com menos de 18 anos.

### **Outros medicamentos e NINLARO**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui quaisquer medicamentos obtidos sem prescrição médica, como vitaminas ou medicamentos à base de plantas. Isto porque os outros medicamentos podem afetar a forma como o NINLARO funciona. Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar especificamente qualquer um dos seguintes medicamentos: carbamazepina, fenitoína, rifampicina e hipericão (*Hypericum perforatum*). Estes medicamentos devem ser evitados pois podem reduzir a eficácia do NINLARO.

### **Gravidez e amamentação**

NINLARO não é recomendado durante a gravidez pois pode prejudicar o seu feto. A amamentação deve ser interrompida quando estiver a tomar NINLARO.

Evite engravidar ou amamentar enquanto estiverem a receber tratamento com NINLARO. Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se for mulher com potencial de engravidar ou homem que possa engravidar a parceira, deve usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e 90 dias após o fim do tratamento. As mulheres que usam contraceptivos hormonais deverão usar adicionalmente um método contraceptivo de barreira. Informe imediatamente o médico caso tenha engravidado, ou se a sua parceira engravidar, enquanto estiver a tomar NINLARO.

Uma vez que NINLARO é administrado em combinação com lenalidomida, deverá aderir ao programa de prevenção de gravidez de lenalidomida pois a lenalidomida pode ser prejudicial ao feto. Consulte o folheto informativo da lenalidomida e dexametasona para informação adicional sobre a gravidez e amamentação.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

NINLARO pode afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Pode sentir cansaço e tonturas enquanto estiver a tomar NINLARO. Não conduza nem opere máquinas se tiver estes efeitos indesejáveis.

### **3. Como tomar NINLARO**

NINLARO irá ser-lhe prescrito por um médico com experiência no tratamento de mieloma múltiplo. Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico.

NINLARO é utilizado com lenalidomida (um medicamento que afeta a forma como o seu sistema imunitário funciona) e dexametasona (um medicamento anti-inflamatório).

NINLARO, lenalidomida e dexametasona são tomados em ciclos de tratamento de 4 semanas. NINLARO é tomado uma vez por semana (no mesmo dia da semana) durante as 3 primeiras semanas deste ciclo.

A dose recomendada é uma cápsula 4 mg tomada por via oral.

A dose recomendada de lenalidomida é 25 mg tomada todos os dias, durante as primeiras 3 semanas do ciclo. A dose recomendada de dexametasona é 40 mg tomada uma vez por semana no mesmo dia durante todas as 4 semanas do ciclo.

#### **Esquema posológico: NINLARO tomado com lenalidomida e dexametasona**

✓ Toma de medicamento

Ciclo de 28 dias (um ciclo de 4 semanas)									
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4		
	Dia 1	Dias 2 a 7	Dia 8	Dias 9 a 14	Dia 15	Dias 16 a 21	Dia 22	Dias 23 a 28	
NINLARO	✓		✓		✓				
Lenalidomida	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente			
Dexametasona	✓		✓		✓		✓		

Deverá ler os Folhetos Informativos destes medicamentos para obter mais informação sobre a utilização e efeitos dos mesmos.

Se tiver problemas de fígado ou rins, o seu médico pode prescrever cápsulas de NINLARO contendo 3 mg. Se observar efeitos indesejáveis, o seu médico pode prescrever cápsulas de NINLARO contendo 3 mg ou 2,3 mg. O médico pode também ajustar as doses dos outros medicamentos.

#### **Como e quando tomar NINLARO**

- Tome NINLARO pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após a ingestão de alimentos.
- Engula a cápsula inteira com água. Não esmague, mastigue nem abra a cápsula.
- Não deixe que o conteúdo da cápsula entre em contacto com a pele. Caso o pó entre accidentalmente em contacto com a pele, lave abundantemente a pele com sabão e água. Em caso de quebra da cápsula, limpe o pó, tendo cuidado para que não levantar pó no ar.

#### **Se tomar mais NINLARO do que deveria**

Uma sobredosagem accidental pode causar efeitos indesejáveis graves. Se tomar mais NINLARO do que deveria, fale com um médico imediatamente ou desloque-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo.

#### **Duração do tratamento com NINLARO**

Deverá continuar o tratamento até que o seu médico lhe diga para parar.

## **Caso se tenha esquecido de tomar NINLARO**

Se falhar ou atrasar a toma de uma dose, deverá tomar essa dose desde que faltem mais de 3 dias, ou 72 horas, até à próxima toma. Não tome uma dose esquecida se faltarem menos do que 3 dias, ou 72 horas, para a próxima toma.

Se vomitar depois de tomar uma dose, não deverá tomar uma dose adicional. Tome a dose seguinte, normalmente, conforme previsto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

**Pare de tomar ixazomib e consulte imediatamente um médico se detetar algum dos seguintes sintomas:**

- manchas avermelhadas não elevadas, em forma de alvo ou circulares no tronco, frequentemente com bolhas centrais, descamação da pele, feridas na boca, garganta, nariz, órgãos genitais e olhos. Estas erupções na pele graves podem ser precedidas de febre e sintomas semelhantes aos da gripe (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, que pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas).

**Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico caso observe os seguintes efeitos indesejáveis graves muito frequentes, que podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas:**

- contagem baixa de plaquetas (trombocitopenia) que pode aumentar o risco de hemorragias nasais ou pode fazer hematomas com mais facilidade
- náuseas, vômitos e diarreia
- dormência, formigueiro ou ardor nas mãos ou pés (neuropatia periférica)
- inchaço das pernas ou pés (edema periférico)
- erupção na pele que pode causar comichão em algumas áreas ou em todo o corpo
- tosse, sensibilidade ou dor no peito ou congesão nasal (bronquite)

**Adicionalmente, informe imediatamente um médico caso observe qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis raros, que podem afetar até 1 em 1000 pessoas:**

- erupções na pele graves como nódulos vermelhos a roxos (síndrome de Sweet)
- fraqueza muscular, perda de sensibilidade nos dedos dos pés e nos pés ou perda de movimento das pernas (mielite transversa)
- alterações na visão, alterações no estado mental ou convulsões (síndrome de encefalopatia posterior reversível)
- morte rápida das células cancerígenas que podem provocar tonturas, diminuição da urina, confusão, vômitos, náuseas, inchaço, falta de ar ou perturbações do batimento cardíaco (síndrome de lise tumoral)
- condição rara do sangue resultante de coágulos de sangue que pode provocar fadiga, febre, hematomas, hemorragias, por exemplo hemorragias nasais, micção reduzida, inchaço, confusão, perda de visão e convulsões (microangiopatia trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica)
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta, dificuldade em respirar ou engolir, pieira, aperto no peito ou tonturas, comichão na pele e urticária (angioedema ou reação anafilática)

## **Outros efeitos indesejáveis possíveis**

Informe o seu médico ou farmacêutico caso algum dos efeitos indesejáveis seguintes se torne grave.

### **Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas**

- prisão de ventre (obstipação)
- dor nas costas
- sintomas idênticos aos da gripe (infeção do trato respiratório superior)
- sensação de cansaço ou fraqueza (fadiga)
- febre (pirexia)
- dor nas articulações (artralgia)
- baixa contagem dos glóbulos brancos designados por neutrófilos (neutropenia) que pode provocar um maior risco de infecção
- falta de apetite (diminuição do apetite)
- batimento cardíaco irregular (arritmia)
- condições oculares incluindo visão turva, secura ocular e olho vermelho (conjuntivite)

### **Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas**

- reativação do vírus da varicela (zóster) que pode provocar uma erupção na pele e dor (herpes-zóster)
- baixa tensão arterial (hipotensão)
- falta de ar ou tosse ou pieira persistentes (insuficiência cardíaca)
- coloração amarela dos olhos e da pele (icterícia, que pode ser um sintoma de compromisso hepático)
- níveis baixos de potássio no sangue (hipocaliemia)

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar NINLARO**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, na carteira e na embalagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30 °C. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não retire a cápsula até precisar de tomar uma dose.

Não utilize este medicamento se verificar quaisquer danos ou sinais de deterioração na embalagem do medicamento.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### Qual a composição de NINLARO

NINLARO 2,3 mg cápsula:

- A substância ativa é ixazomib. Cada cápsula contém citrato de ixazomib equivalente a 2,3 mg de ixazomib (como 3,3 mg de citrato de ixazomib).
- Os outros ingredientes são:
  - Na cápsula: celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.
  - O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro vermelho (E172)
  - A tinta de impressão contém: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto (E172).

NINLARO 3 mg cápsula:

- A substância ativa é ixazomib. Cada cápsula contém citrato de ixazomib equivalente a 3 mg de ixazomib (como 4,3 mg de citrato de ixazomib).
- Os outros ingredientes são:
  - Na cápsula: celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.
  - O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171) e óxido de ferro preto (E172)
  - A tinta de impressão contém: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto (E172).

NINLARO 4 mg cápsulas:

- A substância ativa é ixazomib. Cada cápsula contém citrato de ixazomib equivalente a 4 mg de ixazomib (como 5,7 mg de citrato de ixazomib).
- Os outros ingredientes são:
  - Na cápsula: celulose microcristalina, estearato de magnésio e talco.
  - O invólucro da cápsula contém: gelatina, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172) e óxido de ferro vermelho (E172)
  - A tinta de impressão contém: goma laca, propilenoglicol, hidróxido de potássio e óxido de ferro preto (E172).

### Qual o aspetto de NINLARO e conteúdo da embalagem

NINLARO 2,3 mg cápsula: Cor-de-rosa claro, tamanho 4, com gravação “Takeda” na tampa e “2.3 mg” no corpo com tinta preta.

NINLARO 3 mg cápsula: Cinzento claro, tamanho 4, com gravação “Takeda” na tampa e “3 mg” no corpo com tinta preta.

NINLARO 4 mg cápsula: Cor-de-laranja claro, tamanho 3, com gravação “Takeda” na tampa e “4 mg” no corpo com tinta preta.

Cada embalagem contém 3 cápsulas duras (três blisters selados na fita blister dentro de uma carteira. Cada blister contém uma cápsula).

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Такеда 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 OÜ  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
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

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

**FHrvatska**

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

**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

**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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.