

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

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

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

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

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula.

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

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

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

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

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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

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

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

Dávkovací rozvrh: NINLARO užívaný s lenalidomidom a dexametazónom

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

✓ = užitie lieku

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

Pred začatím nového liečebného cyklu:

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

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

Oneskorené alebo vynechané dávky

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

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

Úpravy dávky

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

Tabuľka 1: Kroky zníženia dávky NINLARA

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

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

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

Tabuľka 2: Pokyny pre úpravu dávky pre NINLARO v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom	
Hematologické toxicity	Odporúčané postupy
Trombocytopenia (počet trombocytov)	
Počet trombocytov < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušit' liečbu NINLAROM a lenalidomidom, kým sa počet trombocytov nevráti na $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu lenalidomidom v najbližšej nižšej dávke podľa jeho SPC a liečbu NINLAROM v poslednej dávke pred prerušením. • Ak sa počet trombocytov znovu zníži na < 30 000/mm³, prerušit' liečbu NINLAROM a lenalidomidom, až kým sa počet trombocytov nevráti na $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu NINLAROM v najbližšej nižšej dávke a lenalidomidom v poslednej dávke pred prerušením.*
Neutropenia (absolútny počet neutrofilov)	
Absolútny počet neutrofilov < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušit' liečbu NINLAROM a lenalidomidom, kým nie je absolútny počet neutrofilov $\geq 500/\text{mm}^3$. Zvážit' pridanie G-CSF podľa klinických pokynov. • Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu lenalidomidom v najbližšej nižšej dávke podľa informácií o jeho predpisovaní a NINLAROM v poslednej dávke pred prerušením. • Ak sa počet neutrofilov znovu zníži na < 500/mm³, prerušit' liečbu NINLAROM a lenalidomidom, až kým nie je absolútny počet neutrofilov $\geq 500/\text{mm}^3$. • Po navrátení hodnôt znovu začať liečbu NINLAROM v najbližšej nižšej dávke a lenalidomidom v poslednej dávke pred prerušením.*
Nehematologické toxicity	
Vyrážka	
2. alebo 3. stupeň [†]	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušit' liečbu lenalidomidom, až kým sa vyrážka neupraví na ≤ 1. stupeň. • Po úprave znovu začať liečbu lenalidomidom v najbližšej nižšej dávke podľa jeho SPC. • Ak sa znovu objaví vyrážka 2. alebo 3. stupňa, prerušit' liečbu NINLAROM a lenalidomidom, až kým sa vyrážka neupraví na ≤ 1. stupeň. • Po úprave znovu začať liečbu NINLAROM v najbližšej nižšej dávke a lenalidomidom v poslednej dávke pred prerušením.*
4. stupeň	Prerušit' liečebný režim.

Tabuľka 2: Pokyny pre úpravu dávky pre NINLARO v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom	
Periférna neuropatia	
1. stupeň periférnej neuropatie s bolesťou alebo 2. stupeň periférnej neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť liečbu NINLAROM, až kým sa periférna neuropatia neupraví na ≤ 1. stupeň bez bolesti alebo na počiatočný pacientov stav. • Po úprave znovu začať liečbu NINLAROM v poslednej dávke pred prerušením.
2. stupeň periférnej neuropatie s bolesťou alebo 3. stupeň periférnej neuropatie	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť liečbu NINLAROM. Vo všeobecnosti sa majú toxicity pred znovuzavedením liečby NINLAROM podľa uváženia lekára vrátiť na počiatočný pacientov stav alebo na ≤ 1. stupeň. • Po úprave znovu začať liečbu NINLAROM v najbližšej nižšej dávke.
Periférna neuropatia 4. stupňa	Prerušiť liečebný režim.
Iné nehematologické toxicity	
Iné nehematologické toxicity 3. alebo 4. stupňa	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušiť liečbu NINLAROM. Vo všeobecnosti sa majú toxicity pred znovuzavedením liečby NINLAROM podľa uváženia lekára vrátiť na počiatočný pacientov stav alebo nanajvýš 1. stupeň. • Ak sa pripisujú NINLARU, po úprave znovu začať liečbu NINLAROM v najbližšej nižšej dávke.

*Pri ďalších výskytoch striedavo upravovať dávky lenalidomidu a NINLARO.

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

Súbežne podávané lieky

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

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

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

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

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

Poškodenie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávky NINLARA u pacientov s ľahkým poškodením pečene (celkový bilirubín \leq horná hranica normálnej hodnoty (*Upper Limit of Normal*, ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) $> ULN$ alebo celkový bilirubín $> 1 - 1,5 \times ULN$ a akékoľvek hodnoty AST). Znížená dávka

3 mg sa odporúča u pacientov so stredným (celkový bilirubín > 1,5 - 3 x ULN) alebo ťažkým (celkový bilirubín > 3 x ULN) poškodením pečene (pozri časť 5.2).

Poškodenie obličiek

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

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

Pediatrická populácia

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

Spôsob podávania

NINLARO je určený na perorálne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Trombocytopénia

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

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

Gastrointestinálne toxicity

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

Periférna neuropatia

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

Periférny edém

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

Kožné reakcie

S NINLAROM sa hlásil výskyt vyrážky (pozri časť 4.8). Vyrážka sa má liečiť podpornou starostlivosťou, alebo v prípade výskytu 2. alebo vyššieho stupňa, úpravou dávky (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

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

Gravidita

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

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

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie

U pacientov dostávajúcich NINLARO sa vyskytol syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). PRES je zriedkavá, reverzibilná neurologická porucha, ktorá sa môže prejavovať záchvatmi, hypertenziou, bolesťami hlavy, zmenami vedomia a vizuálnymi poruchami. Na potvrdenie diagnózy sa používa zobrazovanie mozgu, najvhodnejšie magnetickou rezonanciou. U pacientov, u ktorých sa vyvinul PRES, sa má ukončiť liečba s NINLAROM.

Silné induktory CYP3A

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Inhibitory CYP

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

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

Induktory CYP

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

Účinok ixazomibu na iné lieky

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

Interakcie zakladajúce sa na transportéroch

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

Perorálna antikoncepcia

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

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

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

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

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Údaje uvedené nižšie sú súhrnné údaje o bezpečnosti z pivotnej globálnej štúdie C16010 fázy 3 (N = 720) a dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej China Continuation Study (čínskej pokračujúcej štúdie) C16010 (N = 115). Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami ($\geq 20\%$) u 417 pacientov liečených v rámci režimu NINLARO a 418 pacientov v rámci režimu s placebom, boli hnačka (39 % oproti 32 %), trombocytopenia (33 % oproti 21 %), neutropénia (33 % oproti 30 %), zápcha (30 % oproti 22 %), periférna neuropatia (25 % oproti 20 %), nevoľnosť (23 % oproti 18 %), periférny edém (23 % oproti 17 %), vracanie (20 % oproti 10 %) a infekcie horných dýchacích ciest (21 % oproti 16 %). Závažné nežiaduce reakcie hlásené u $\geq 2\%$ pacientov zahŕňali trombocytopéniu (2 %) a hnačku (2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Pre klasifikáciu frekvencií nežiaducich účinkov lieku sa použila nasledujúca konvencia: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej triedy

orgánových systémov sú nežiaduce reakcie lieku zoradené podľa ich frekvencie, s najčastejšími vedľajšími reakciami na začiatku. V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené podľa klesajúcej závažnosti.

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

Trieda orgánových systémov / nežiaduca reakcia	Nežiaduce reakcie (všetky stupne)	Nežiaduce reakcie 3. stupňa	Nežiaduce reakcie 4. stupňa
Infekcie a nákazy			
Infekcie horných dýchacích ciest	veľmi časté	menej časté	
Herpes zoster	časté	časté	
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Trombocytopenia*	veľmi časté	veľmi časté	časté
Neutropénia*	veľmi časté	veľmi časté	časté
Poruchy nervového systému			
Periférne neuropatie*	veľmi časté	časté	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	veľmi časté	časté	
Nevoľnosť	veľmi časté	časté	
Vracanie	veľmi časté	menej časté	
Zápcha	veľmi časté	menej časté	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka*	veľmi časté	časté	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Bolesť chrbta	veľmi časté	menej časté	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Periférny edém	veľmi časté	časté	

Poznámka: Nežiaduce reakcie lieku uvedené ako preferované názvy sa zakladajú na MedDRA verzii 16.0.

*Reprezentuje súhrn preferovaných názvov.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Prerušená liečba

Pre každú nežiaducu reakciu sa prerušila liečba jedným z troch liekov u $\leq 1\%$ pacientov v režime s NINLAROM.

Trombocytopenia

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

Gastrointestinálna toxicita

Následkom hnačky bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u $< 1\%$ pacientov v režime s NINLAROM a u $< 1\%$ v režime s placebom.

Vyrážka

Vyrážka sa vyskytla u 18 % pacientov v režime s NINLAROM v porovnaní s 10 % v režime s placebom. Najčastejším typom vyrážky hláseným v oboch režimoch boli makulopapulárna a makulárna vyrážka. Vyrážka 3. stupňa sa hlásila u 2 % pacientov v režime s NINLAROM v porovnaní s 1 % v režime s placebom. Následkom vyrážky bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u < 1 % pacientov v oboch režimoch.

Periférna neuropatia

Periférna neuropatia sa vyskytla u 25 % pacientov v režime s NINLAROM v porovnaní s 20 % pacientov v režime s placebom. Nežiaduce reakcie periférnej neuropatie 3. stupňa sa hlásili u 2 % pacientov v oboch režimoch. Najčastejšie hlásenou reakciou bola periférna senzorická neuropatia (16 % a 12 % v režimoch s NINLAROM a s placebom, v uvedenom poradí). Periférna motorická neuropatia nebola hlásená často v žiadnom z režimov (< 1 %). Následkom periférnej neuropatie bolo prerušenie jedného alebo viacerých z troch liekov u 1 % pacientov v režime s NINLAROM v porovnaní s < 1 % pacientov v režime s placebom.

Poruchy oka

Poruchy oka sa hlásili ako rôzne preferované termíny, avšak spoločne bola ich frekvencia 24 % u pacientov v režime s NINLAROM s 15 % u pacientov v režime s placebom. Najčastejšie nežiaduce reakcie boli rozmazané videnie (5 % v režime s NINLAROM a 4 % v režime s placebom), suché oči (4 % v režime s NINLAROM a 1 % v režime s placebom), konjunktivitída (5 % v režime s NINLAROM a 1 % v režime s placebom) a šedý zákal (4 % v režime s NINLAROM a 5 % v režime s placebom). Nežiaduce reakcie 3. stupňa sa hlásili u 2 % pacientov v oboch režimoch.

Iné nežiaduce reakcie

Mimo štúdie fázy 3 sa zriedkavo hlásili nasledujúce závažné nežiaduce reakcie: akútne febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), Stevensov-Johnsonov syndróm, transverzná myelitída, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie, syndróm nádorového rozpadu a trombotická trombocytopenická purpura.

V súhrnných údajoch z pívotnej globálnej štúdie C16010 fázy 3 (N = 720) a dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej čínskej pokračujúcej štúdie C16010 (N = 115) sa vyskytli nasledujúce nežiaduce reakcie s podobným výskytom v režimoch s NINLAROM a s placebom: únava (26 % oproti 24 %), znížená chuť do jedla (12 % oproti 9 %), hypotenzia (4 % v oboch režimoch), zlyhanie srdca[†] (3 % v oboch režimoch), arytmia[†] (12 % oproti 11 %) a poškodenie pečene vrátane zmien v enzýmoch[†] (8 % oproti 6 %).

Frekvencia výskytu ťažkých (3. - 4. stupeň) prípadov hypokaliémie bola vyššia v režime s NINLAROM (5 %) v porovnaní s režimom s placebom (< 1 %).

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

[†] Štandardizované dotazníky MedDRA (SMQ)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum na predávkovanie NINLAROM. Klinické údaje sú obmedzené, ale v randomizovaných kontrolovaných štúdiách sa hlásili dávky až do 12 mg. V prípade predávkovania sa má pacient pozorovať ohľadne nežiaducich reakcií (časť 4.8) a má sa poskytnúť vhodná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, iné cytostatiká, ATC kód: L01XX50

Mechanizmus účinku

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

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

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

Elektrofyziológia srdca

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť

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

dávke lenalidomidu alebo proteazómového inhibítora. Keďže u týchto pacientov sú údaje obmedzené, pred začatím režimu s NINLAROM sa odporúča dôkladné vyhodnotenie rizika a prínosu.

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

Pacienti dostávali NINLARO 4 mg alebo placebo v 1., 8. a 15. deň, lenalidomid (25 mg) v 1. až 21. deň a dexametazón (40 mg) v 1., 8., 15. a 22. deň 28-dňového cyklu. Pacienti s poškodením obličiek dostávali úvodnú dávku lenalidomidu podľa jeho SPC. V liečbe sa pokračovalo až do progresie ochorenia alebo výskytu neakceptovateľných toxicít.

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

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

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

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

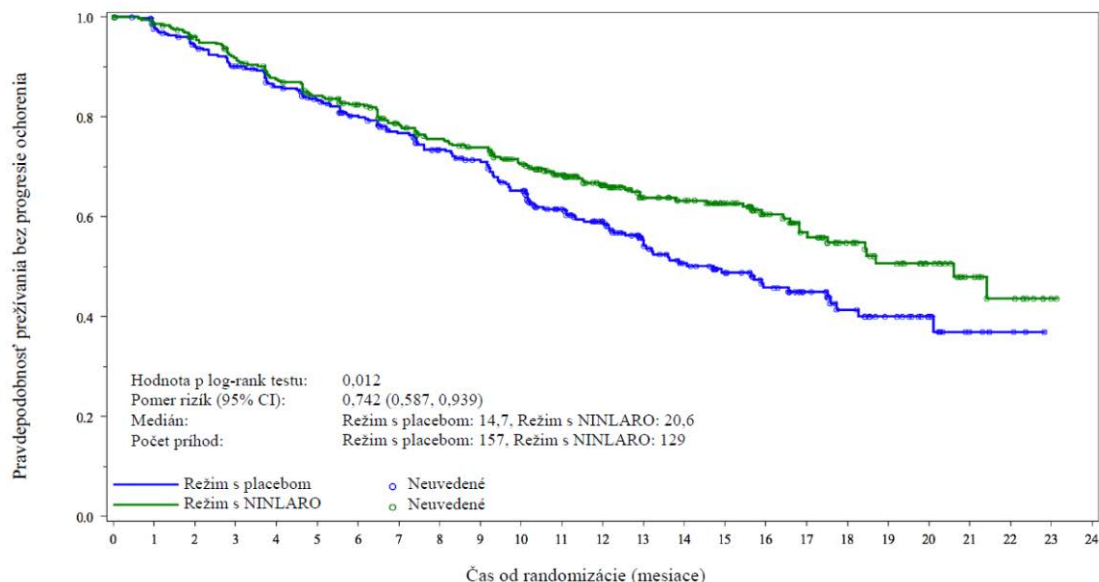
*Hodnota p sa zakladá na rozvrstvenom log-rank teste.

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

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

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

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova funkcia prežívania bez progresie ochorenia v populácii všetkých randomizovaných pacientov



Počet pacientov s rizikom:	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Režim s placebom	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Režim s NINLAROM	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

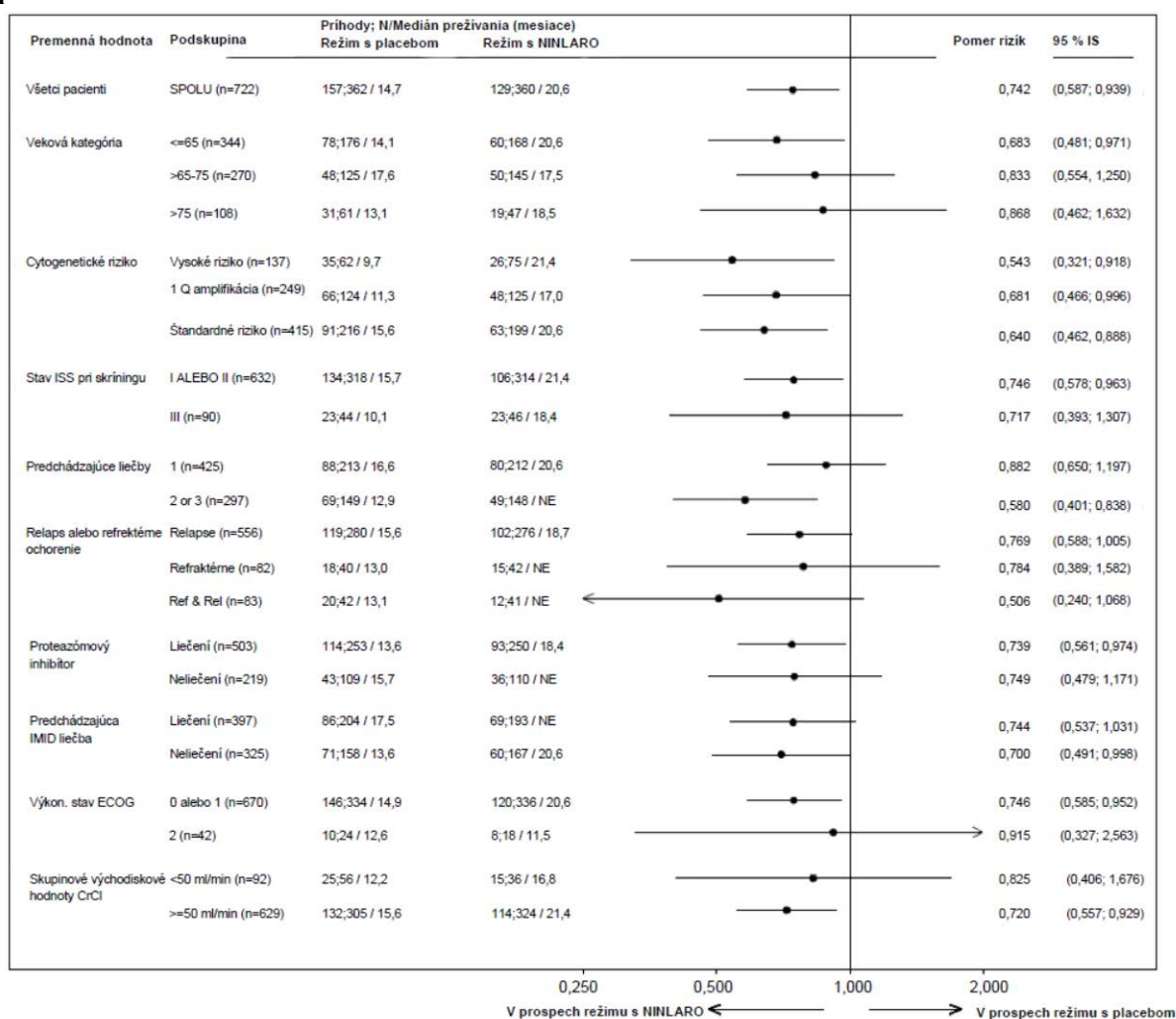
Plánovaná priebežná analýza celkového prežívania (*overall survival*, OS) s mediánom času skúmania 23 mesiacov sa vykonala s 35 % vyžadovaného počtu úmrtí pre konečnú analýzu OS v ITT populácii (*Intent to Treat*, populácia všetkých randomizovaných pacientov). Vyskytlo sa 81 úmrtí v režime s NINLAROM a 90 úmrtí v režime s placebom. Medián celkového prežívania sa nedosiahol ani v jednom z režimov. V tejto analýze bol odhadovaný medián PFS bol 20 mesiacov v režime

s NINLAROM a 15,9 mesiacov v režime s placebom (pomer rizík = 0,82 [95% IS (0,67; 1,0)]) v ITT populácii.

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

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

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



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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

Vylučovanie

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

Osobitné skupiny pacientov

Poškodenie pečene

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

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

Poškodenie obličiek

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

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

Vek, pohlavie, rasová príslušnosť

Na základe výsledkov farmakokinetickej populačnej analýzy sa nepozoroval klinicky významný účinok veku (23 - 91 rokov), pohlavia, povrchu tela (1,2 - 2,7 m²) alebo rasovej príslušnosti na klírens ixazomibu. Priemerná hodnota AUC bola o 35 % vyššia u pacientov ázijského pôvodu, avšak hodnoty AUC ixazomibu sa v rámci pacientov bielej rasy a pacientov ázijského pôvodu prekrývali.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Mutagenicita

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

Reprodukcia a embryofetálny vývoj

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

Zvieracia toxikológia a/alebo farmakológia

V opakovaných štúdiách toxicity s viacerými cyklami vykonaných na potkanoch a psoch zahŕňali hlavné cieľové orgány gastrointestinálny trakt, lymfoidné tkanivá a nervový systém. V 9-mesačnej štúdiu (10 cyklov) u psov, ktorým bol perorálne podávaný dávkovací rozvrh napodobňujúci klinický režim (28-dňový cyklus), boli mikroskopické neuronálne účinky vo všeobecnosti minimálne a pozorovali sa len pri dávke 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Väčšina nálezov na cieľových orgánoch preukazovala čiastočné až úplné zotavenie po prerušení liečby, s výnimkou neuronálnych nálezov v lumbárnom dorzálnom koreňovom ganglióne a v zadných povrazcoch.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
magnéziumstearát
mastenec

Obal kapsuly

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

Farba tlače

šlak
propylénglykol
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E 172)

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
magnéziumstearát
mastenec

Obal kapsuly

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

Farba tlače

šlak
propylénglykol
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E 172)

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
magnéziumstearát
mastenec

Obal kapsuly

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

Farba tlače

šelak
propylénglykol
hydroxid draselný
čierny oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. novembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII
S PODMIENKOU**

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

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

Takeda GmbH
Production Site Singen
Robert Bosch Strasse 8
D-78224 Singen
Nemecko

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

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

• Plán riadenia rizík (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Štúdia účinnosti lieku po registrácii (PAES) C16010: Vypracovať priebežnú správu o celkovom prežívaní v čase 3. priebežnej analýzy a vypracovať konečnú správu pre konečnú analýzu celkového prežívania z randomizovanej, dvojito zalepenej štúdie C16010 u dospelých pacientov s relabovaným a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom.	December 2019

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCIÍ S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14 ods. 7 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
C16014: Na ďalšie preskúmanie účinnosti má držiteľ rozhodnutia o registrácii previesť randomizovanú, dvojito zaslepenú, multicentrickú štúdiu fázy 3 porovnávajúcu ixazomib v kombinácii s lenalidomidom a dexametazónom a placebo v kombinácii s lenalidomidom u dospelých pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom nespôsobilých pre transplantáciu kmeňových buniek (<i>Stem Cell Transplantation, SCT</i>) a vypracovať konečnú správu pre primárny cieľ PFS.	December 2017
C16019: Na ďalšie preskúmanie účinnosti má držiteľ rozhodnutia o registrácii previesť randomizovanú, placebom kontrolovanú, dvojito zaslepenú štúdiu fázy 3 s ixazomibom pri udržiavacej liečbe u pacientov s mnohopočetným myelómom po SCT a vypracovať konečnú správu pre primárny cieľ PFS.	December 2018
NSMM-5001: Držiteľ rozhodnutia o registrácii má previesť globálnu, prospektívnu, neintervenčnú, pozorovaciu štúdiu u pacientov s mnohopočetným myelómom a vypracovať správu o deskriptívnych údajoch od 1 000 pacientov vrátane 200 pacientov s relabovaným a/alebo refraktérnym mnohopočetným myelómom liečených ixazomibom.	December 2019

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 balenia po 1 tvrdej kapsule

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NINLARO 2,3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

1 tvrdá kapsula.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NINLARO 2,3 mg

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

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

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

1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ****8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PRETLAČOVACIE BALENIE PRE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 balenia po 1 tvrdej kapsule

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NINLARO 3 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

ŠKATUĽA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO® 3 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

1 tvrdá kapsula.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NINLARO 3 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PRETLAČOVACIE BALENIE PRE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 balenia po 1 tvrdej kapsule

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NINLARO 4 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

ŠKATULEA OBSAHUJÚCA JEDNOTLIVÉ BALENIA V PUZDRE

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly

1 tvrdá kapsula.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Cytotoxický liek

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/16/1094/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

NINLARO 4 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA PROSTREDNOM OBALE

PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly
ixazomib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PRETLAČOVACIE BALENIE PRE PUZDRO

1. NÁZOV LIEKU

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Takeda

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

NINLARO 2,3 mg tvrdé kapsuly

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly

ixazomib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je NINLARO a na čo sa používa

Čo je NINLARO

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

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

Na čo sa NINLARO používa

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

Čo je mnohopočetný myelóm

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete NINLARO

Neužívajte NINLARO:

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

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

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať NINLARO, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- sa u vás v minulosti vyskytlo krvácanie,
- máte pretrvávajúcu nevoľnosť, vracanie alebo hnačku,
- ste mali v minulosti problémy s nervami, vrátane brnenia a stŕpnutia,
- sa u vás v minulosti vyskytli opuchy,
- máte pretrvávajúcu vyrážku,
- máte alebo ste mali problémy s pečeňou alebo obličkami, pretože môže byť potrebná úprava vašej dávky.

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

Deti a dospelí

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

Iné lieky a NINLARO

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

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

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako užívať NINLARO

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

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

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

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

Dávkovací rozvrh: NINLARO užívaný s lenalidomidom a dexametazónom

✓ Užiť liek

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

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

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

Ako a kedy užívať NINLARO

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

Ak užijete viac NINLARA, ako máte

Ak užijete viac NINLARA ako máte, oznámte to svojmu lekárovi alebo choďte rovno do nemocnice. Vezmite si so sebou obal lieku.

Doba liečby s NINLAROM

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

Ak zabudnete užiť NINLARO

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

- ťažká kožná vyrážka ako sú červené až fialové hrbolčky (Sweetov syndróm) alebo vyrážka s lúpaním kože a vredmi v ústach (Stevensov-Johnsonov syndróm),
- svalová slabosť, strata citu v prstoch na nohách a chodidlách alebo strata schopnosti hýbať nohami (transverzná myelitída),
- zmeny videnia, zmeny mentálneho stavu alebo záchvaty (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie),
- rýchle odumieranie nádorových buniek, ktoré môže spôsobiť závrat, znížené močenie, zmätenosť, vracanie, nevoľnosť, opuch, dýchavičnosť alebo poruchy srdcového rytmu (syndróm nádorového rozpadu),
- zriedkavé ochorenie krvi, ktoré je následkom vzniku krvných zrazenín, ktoré môže spôsobiť únavu, zvýšenú teplotu, podliatiny, krvácanie z nosa, znížené močenie (trombotická trombocytopenická purpura).

Ďalšie vedľajšie účinky

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

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb:

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

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb:

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať NINLARO

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Kapsulu vyberte z obalu až tesne pred užitím dávky.

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo NINLARO obsahuje

NINLARO 2,3mg tvrdé kapsuly:

- Každá tvrdá kapsula obsahuje ixazomíbumcitrát zodpovedajúci 2,3 mg ixazomibu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát a mastenec.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), a červený oxid železitý (E172)

- Farba tlaču obsahuje: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

NINLARO 3 mg tvrdé kapsuly:

- Každá tvrdá kapsula obsahuje ixazomíbiomicitrát zodpovedajúci 3 mg ixazomibu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát a mastenec.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171) a čierny oxid železitý (E172)
- Farba tlaču obsahuje: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

NINLARO 4 mg tvrdé kapsuly:

- Každá kapsula obsahuje ixazomíbiomicitrát zodpovedajúci 4 mg ixazomibu. Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát a mastenec.
- Obal kapsuly obsahuje: želatínu, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172) a červený oxid železitý (E172)
- Farba tlaču obsahuje: šelak, propylénglykol, hydroxid draselný a čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá NINLARO a obsah balenia

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

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

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

Každé balenie obsahuje tri jednotlivé škatule, z ktorých každá obsahuje pretlačovacie balenie zatavené v puzdre. Každé pretlačovacie balenie obsahuje jednu kapsulu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

Výrobca

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234722722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Tel: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021

Ísland

Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia**Lietuva**

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH Podružnica Slovenija
Tel.+ 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000

Κύπρος
Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

United Kingdom
Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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