

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky

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

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky

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

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky

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

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky

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

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

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

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

Dávkovací schéma: ixazomib užívaný s lenalidomidem a dexamethasonem

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

✓ = užití léčivého přípravku

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

Před zahájením nového cyklu léčby:

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

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

Zpoždění nebo vynechání dávky

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

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

Úprava dávkování

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

Tabulka 1: Postup při snižování dávky ixazomibu

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

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

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

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

Hematologické toxicity	Doporučený postup
Trombocytopenie (počet trombocytů)	
Počet trombocytů < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud počet trombocytů nebude $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Po úpravě stavu obnovte léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle Souhrnu údajů o přípravku pro lenalidomid a léčbu ixazomibem na úrovni poslední dávky. • Jestliže počet trombocytů opět poklesne na hodnotu < 30 000/mm³, vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud počet trombocytů nebude $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*
Neutropenie (absolutní počet neutrofilů)	
Absolutní počet neutrofilů < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud absolutní počet neutrofilů nebude $\geq 500/\text{mm}^3$. Zvážit podání G-CSF v souladu s klinickými doporučeními. • Po úpravě stavu obnovte léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle informací o předepisování tohoto přípravku a léčbu ixazomibem na úrovni poslední dávky. • Jestliže absolutní počet neutrofilů opět klesne na < 500/mm³, vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud absolutní počet neutrofilů nebude $\geq 500/\text{mm}^3$. • Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*
Nehematologické toxicity	
Vyrážka	
Stupeň [†] 2 nebo 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadit lenalidomid, dokud se vyrážka nevrátí na \leq stupeň 1. • Po úpravě stavu obnovit léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle Souhrnu údajů o přípravku pro lenalidomid. • Jestliže se vyrážka stupně 2 nebo 3 objeví znovu, vysadit ixazomib a lenalidomid, dokud se vyrážka nevrátí na \leq stupeň 1. • Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*
Stupeň 4	Přerušit léčebný režim.

Periferní neuropatie	
Periferní neuropatie stupně 1 s bolestí nebo periferní neuropatie stupně 2	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadit ixazomib, dokud se periferní neuropatie nevrátí na hodnotu \leq stupeň 1 bez bolesti nebo do stavu na začátku léčby. • Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni poslední dávky.
Periferní neuropatie stupně 2 s bolestí nebo periferní neuropatie stupně 3	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadit ixazomib. Před obnovením léčby ixazomibem se toxicity mají obvykle vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo na hodnotu \leq stupeň 1, což posoudí lékař. • Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky.
Periferní neuropatie stupně 4	Přerušit léčebný režim.
Jiné nehematologické toxicity	
Jiné nehematologické toxicity stupně 3 nebo 4	<ul style="list-style-type: none"> • Vysadit ixazomib. Před obnovením léčby ixazomibem se toxicity mají obvykle vrátit na hodnoty, jaké měl pacient při zahájení léčby, nebo maximálně na stupeň 1, což posoudí lékař. • Pokud existuje možná souvislost s ixazomibem, obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky.

*Při dalších výskytech střídavě upravujte dávku lenalidomidu a ixazomibu.

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

Souběžně podávané léčivé přípravky

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

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

Pro ostatní souběžně podávané léčivé přípravky, které by mohly být nutné, odkazujeme na platný Souhrn údajů o přípravku pro lenalidomid a dexamethason.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu.

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Doporučení ohledně dávkování lenalidomidu u pacientů s poruchou funkce ledvin naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro lenalidomid.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost ixazomibu u dětí do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Ixazomib je určen k perorálnímu podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další kontraindikace naleznete v Souhrnu údajů o přípravku pro tyto léčivé přípravky.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Trombocytopenie

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

Během léčby ixazomibem je třeba monitorovat počet trombocytů nejméně jednou měsíčně. Během prvních tří cyklů je třeba zvážit častější monitorování v souladu se Souhrnem údajů o přípravku pro lenalidomid. Trombocytopenii lze řešit úpravou dávky (viz bod 4.2) a transfuzemi trombocytů podle standardních léčebných postupů.

Gastrointestinální toxicity

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

Periferní neuropatie

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

Periferní otok

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

Kožní reakce

Při léčbě ixazomibem byla hlášena vyrážka (viz bod 4.8). Vyrážka má být léčena podpůrnou péčí nebo úpravou dávky v případě stupně 2 či vyššího (viz bod 4.2).

Trombotická mikroangiopatie

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

Hepatotoxicita

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

Těhotenství

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

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

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

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

Silné induktory CYP3A

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Inhibitory CYP

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

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

Induktory CYP

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

Účinek ixazomibu na jiné léčivé přípravky

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

Transportní interakce

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

Perorální kontraceptiva

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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

Pokud se ixazomib podává společně s dexamethasonem, který je znám jako slabý až středně silný induktor CYP3A4, i jiných enzymů a transportérů, je třeba vzít v úvahu riziko snížené účinnosti

perorálních kontraceptiv. Ženy, které užívají perorální hormonální antikoncepci, tedy mají navíc používat i některou z metod bariérové antikoncepce.

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Ixazomib se podává v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem, proto další nežádoucí účinky naleznete v SmPC pro tyto léčivé přípravky.

Souhrn bezpečnostního profilu

Níže uvedená data představují souhrnné bezpečnostní údaje z pivotní globální studie fáze 3 C16010 (n = 720) a dvojitě zaslepené, placebem kontrolované čínské pokračovací studie C16010 (n = 115). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) u 417 pacientů léčených v režimu ixazomibu a 418 pacientů léčených v režimu placebo byly průjem (39 % vs. 32 %), trombocytopenie (33 % vs. 21 %), neutropenie (33 % vs. 30 %), zácpa (30 % vs. 22 %), periferní neuropatie (25 % vs. 20 %), nauzea (23 % vs. 18 %), periferní edém (23 % vs. 17 %), zvracení (20 % vs. 10 %) a infekce horních cest dýchacích (21 % vs. 16 %). K závažným nežádoucím účinkům hlášeným u $\geq 2\%$ pacientů patřily trombocytopenie (2 %) a průjem (2 %).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Pro klasifikaci frekvence nežádoucích účinků léku je použito následující pravidlo: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10,000$ až $< 1/1,000$); velmi vzácné ($< 1/10,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě

orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle frekvence, přičemž nejčastější účinky jsou uvedeny jako první. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

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

Třídy orgánových systémů / nežádoucí účinek	Nežádoucí účinky (všechny stupně)	Nežádoucí účinky stupně 3	Nežádoucí účinky stupně 4
Infekce a infestace			
Infekce horních cest dýchacích	Velmi časté	Méně časté	
Herpes zoster	Časté	Časté	
Poruchy krve a lymfatického systému			
Trombocytopenie*	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Neutropenie*	Velmi časté	Velmi časté	Časté
Trombotická mikroangiopatie	Vzácné		Vzácné
Trombotická trombocytopenická purpura [†]	Vzácné	Vzácné	Vzácné
Poruchy nervového systému			
Periferní neuropatie*	Velmi časté	Časté	
Gastrointestinální poruchy			
Průjem	Velmi časté	Časté	
Nauzea	Velmi časté	Časté	
Zvracení	Velmi časté	Méně časté	
Zácpa	Velmi časté	Méně časté	
Poruchy kůže a podkožní tkáně			
Vyrážka*	Velmi časté	Časté	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			
Bolest zad	Velmi časté	Méně časté	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Periferní otok	Velmi časté	Časté	

Poznámka: Nežádoucí účinky uvedené ve formě preferovaných termínů vycházejí z databáze MedDRA verze 16.0.

*Představuje souhrn preferovaných termínů

[†]Hlášená mimo studii fáze 3

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení léčby

U každého nežádoucího účinku došlo k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří léčivých přípravků u ≤ 1 % pacientů v režimu ixazomibu.

Trombocytopenie

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

Gastrointestinální toxicity

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

Vyrážka

Vyrážka se vyskytla u 18 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 10 % pacientů v režimu placebo. Nejčastějším typem vyrážky hlášeným v obou režimech byla makulopapulózní a makulózní vyrážka. Vyrážka stupně 3 byla hlášena u 2 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 1 % pacientů v režimu placebo. Vyrážka vedla k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří přípravků u < 1 % pacientů v obou režimech.

Periferní neuropatie

Periferní neuropatie se vyskytla u 25 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s 20 % pacientů v režimu placebo. Nežádoucí účinky ve formě periferní neuropatie stupně 3 byly hlášeny u 2 % pacientů v obou režimech. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla periferní senzorycká neuropatie (16 % v režimu ixazomibu a 12 % v režimu placebo). Periferní motorická neuropatie nebyla hlášena často v žádném z režimů (< 1 %). Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby jedním nebo několika ze tří léčivých přípravků u 1 % pacientů v režimu ixazomibu ve srovnání s < 1 % pacientů v režimu placebo.

Oční onemocnění

Oční onemocnění byla hlášena s mnoha různými preferovanými termíny, ale celkově byla frekvence 24 % u pacientů v režimu ixazomibu a 15 % u pacientů v režimu placebo. Nejčastějším nežádoucím účinkem bylo rozmazané vidění (5 % v režimu ixazomibu a 4 % v režimu placebo), suché oči (4 % v režimu ixazomibu a 1 % v režimu placebo), konjunktivitida (5 % v režimu ixazomibu a 1 % v režimu placebo) a katarakta (4 % v režimu ixazomibu a 5 % v režimu placebo). Stupeň 3 nežádoucích účinků byl hlášen u 2 % pacientů v obou režimech.

Další nežádoucí účinky

Mimo studie fáze 3 byly vzácně hlášeny následující závažné nežádoucí účinky: akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), Stevensův-Johnsonův syndrom, transverzální myelitida, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie a syndrom nádorového rozpadu.

V souhrnných údajích z pivotní globální studie fáze 3 C16010 (n = 720) a dvojité zaslepené, placebem kontrolované čínské pokračovací studie C16010 (n = 115) se vyskytovaly následující nežádoucí účinky ve stejné míře v režimu ixazomibu i v režimu placebo: únava (26 % vs. 24 %), snížená chuť k jídlu (12 % vs. 9 %), hypotenze (4 % v obou režimech), srdeční selhání[†] (3 % v obou režimech), arytmie[†] (12 % vs. 11 %) a porucha funkce jater včetně změn hladin enzymů[†] (8 % vs. 6 %).

Četnost závažných (stupeň 3–4) příhod hypokalemie byla vyšší v režimu ixazomibu (5 %) než v režimu placebo (< 1 %).

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

[†] Standardizované dotazy MedDRA (SMQ)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné známé specifické antidotum pro předávkování ixazomibem. Klinické údaje jsou omezené, avšak v randomizované kontrolované studii byly hlášeny dávky do 12 mg. V případě předávkování by u pacienta měly být sledovány nežádoucí účinky (bod 4.8) a má mu být poskytnuta vhodná podpůrná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, jiná cytostatika, ATC kód: L01XX50

Mechanismus účinku

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

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

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

Srdeční elektrofyziologie

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

dávky lenalidomidu nebo inhibitoru proteozomu. Vzhledem k tomu, že údaje o těchto pacientech jsou omezené, doporučuje se před zahájením léčby v režimu ixazomibu provést pečlivé posouzení léčebného přínosu a rizik.

U všech pacientů v obou léčebných skupinách byla doporučena tromboprofylaxe v souladu se Souhrnem údajů o přípravku pro lenalidomid. V rámci profylaxe a/nebo léčby příznaků byly pacientům podle uvážení lékaře souběžně podávány léky, jako jsou antiemetika, antivirotika a antihistaminika.

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

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

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

Tabulka 4: Přežití bez progresu a výsledky odezvy u pacientů s mnohočetným myelomem léčených ixazomibem nebo placebem v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem (Populace s léčebným záměrem: Intent-to-Treat Population)

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

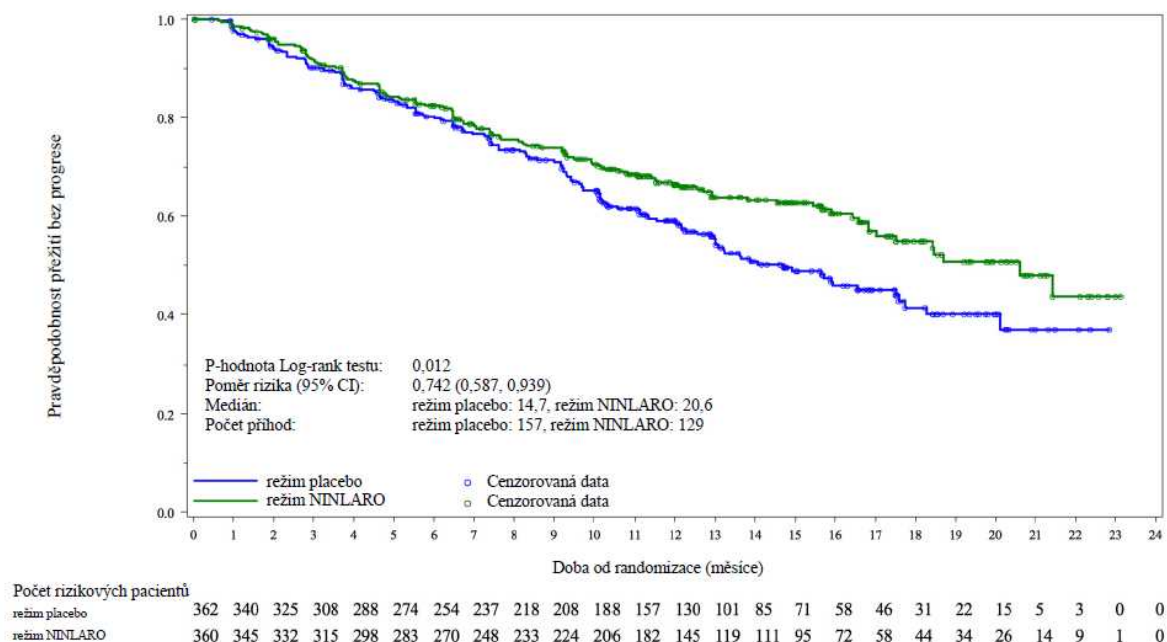
*Hodnota p vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

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

‡ORR = CR+VGPR+PR

§Na základě pacientů vykazujících léčebnou odpověď v hodnotitelné populaci

Obrázek 1: Graf podle Kaplan-Meiera pro přežití bez progresu populace s léčebným záměrem (Intent-to-Treat)

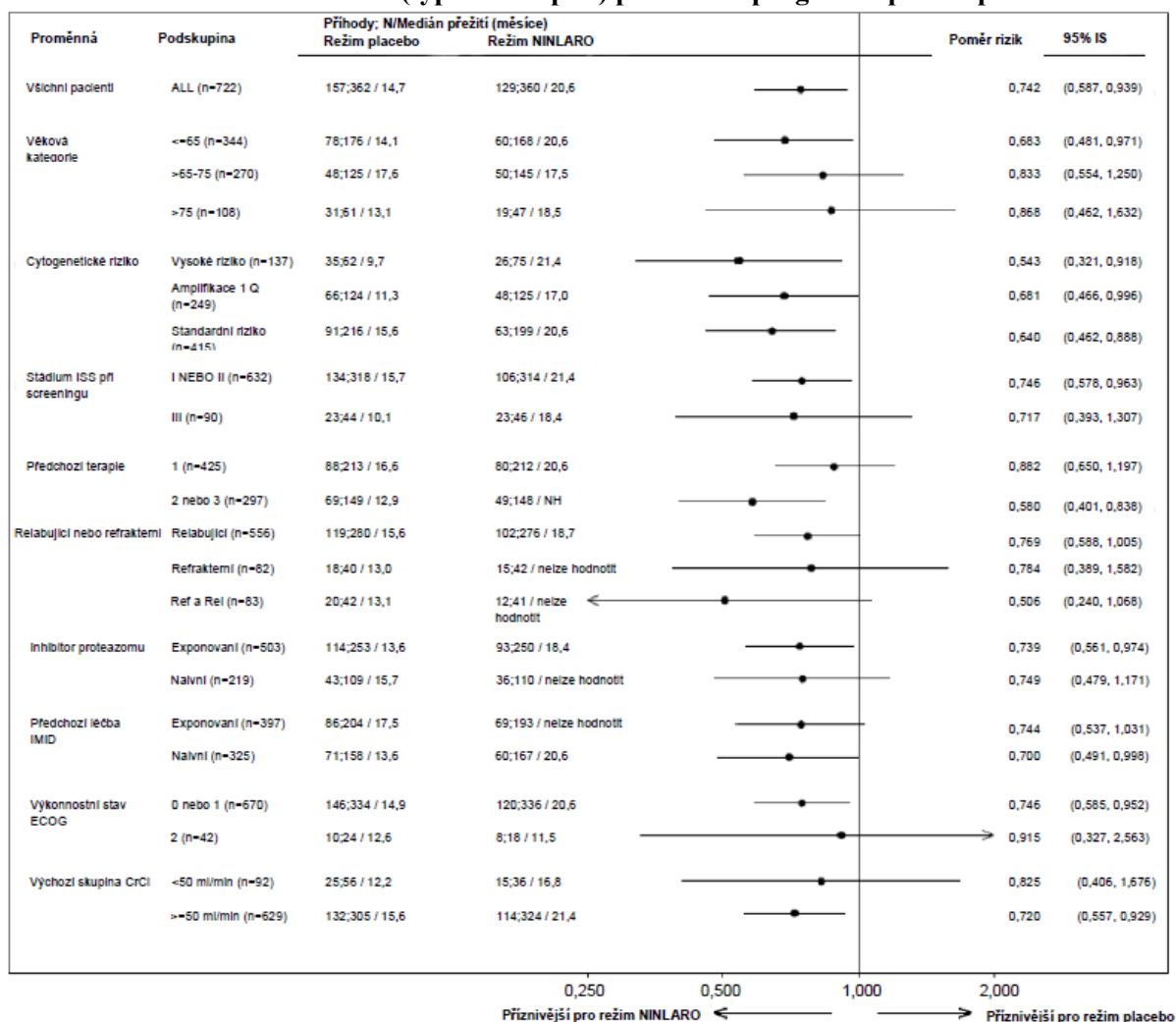


Plánovaná průběžná (interim) analýza celkového přežití (OS) při mediánu doby sledování 23 měsíců byla provedena s 35 % počtu úmrtí požadovaných pro konečnou analýzu OS v populaci s léčebným záměrem (ITT), přičemž 81 úmrtí nastalo v režimu ixazomibu a 90 úmrtí v režimu placebo. Mediánu celkového přežití nebylo dosaženo ani v jednom z obou režimů. V této analýze byl medián PFS v populaci ITT 20 měsíců v režimu ixazomibu a 15,9 měsíců v režimu placebo (poměr rizik = 0,82 [95 % IS (0,67, 1,0)]).

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

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

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



Ve studii fáze 3 (C16010) mělo 10 pacientů (5 v každém z léčebných režimů) při zahájení studie těžkou poruchu funkce ledvin. Z 5 pacientů v režimu ixazomibu měl jeden pacient potvrzenou částečnou odpověď a 3 pacienti potvrzené stabilní onemocnění (avšak 2 měli nepotvrzenou částečnou odpověď a 1 nepotvrzenou velmi dobrou částečnou odpověď). Z 5 pacientů v režimu placebo měli 2 potvrzenou velmi dobrou částečnou odpověď.

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

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Vylučování

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

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

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

FK ixazomibu byla u pacientů s normální funkcí jater stanovena při dávce 4 mg (n = 12), u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater při dávce 2,3 mg (celkový bilirubin $>$ 1,5-3x ULN, n = 13) a

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Věk, pohlaví, rasa

Podle výsledků FK populační analýzy neměly na clearance ixazomibu žádný klinicky významný účinek věk (23-91 let), pohlaví, plocha tělesného povrchu (1,2-2,7 m²) ani rasa. Střední hodnota AUC byla o 35 % vyšší u Asiátů, avšak hodnoty AUC ixazomibu se u bělochů a Asiátů překrývaly.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

Ixazomib nebyl mutagenní v (Amesově) testu bakteriální reverzní mutace a nebyl klastogenní v analýze mikrojader kostní dřeně u myši. Ixazomib byl pozitivní v testu klastogenity *in vitro* v lidských lymfocytech z periferní krve. Ixazomib však byl negativní v kometovém testu *in vivo* u myši, u nichž bylo procento DNA posouzeno v žaludku a játrech. Existují tedy pádné důkazy k předpokladu, že ixazomib nepředstavuje genotoxické riziko.

Účinky na reprodukci a vývoj embrya nebo plodu

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

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

V multicyklických studiích celkové toxicity po opakovaném podání prováděných u potkanů a psů patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt, lymfatické tkáně a nervový systém. V 9měsíční studii (10 cyklů) u psů, kterým bylo perorálně podáváno dávkovací schéma napodobující klinický režim (28denní cyklus), se projevíly mikroskopické účinky na neurony, které byly minimální a které byly pozorovány pouze u hodnoty 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Po skončení léčby bylo možné u většiny nálezů na cílových orgánech pozorovat částečnou až úplnou regeneraci, s výjimkou nálezů u neuronů v bederním spinálním ganglionu a zadních provazcích.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Mastek

Tobolka

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

Potiskový inkoust

Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Mastek

Tobolka

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

Potiskový inkoust

Šelak
Propylenglykol
Hydroxid draselný
Černý oxid železitý (E 172)

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky

Obsah tobolky

Mikrokrytalická celulóza
Magnesium-stearát
Mastek

Tobolka

Želatina

Oxid titaničitý (E 171)

Žlutý oxid železitý (E 172)

Červený oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

Šelak

Propylenglykol

Hydroxid draselný

Černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC-Al/Al blistr zatavený do pouzdra, které obsahuje jednu tobolku.

Tři pouzdra s jedním blistrem jsou zabalena do jedné krabičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. listopadu 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 16. září 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedené opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES) C16010: Poskytnout předběžnou zprávu o celkovém přežití v době 3. předběžné analýzy a poskytnout konečnou zprávu za konečnou analýzu celkového přežití z fáze 3, randomizované, dvojitě zaslepené studie C16010 u dospělých pacientů s relabujícím a/nebo refrakterním se mnohočetným myelomem.	Červen 2021

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
C16014: K dalšímu zkoumání účinnosti má držitel rozhodnutí o registraci provést fázi 3 randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studie porovnávající ixazomib plus lenalidomid a dexamethason oproti placebo plus lenalidomid a dexamethason u dospělých pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, kteří nejsou vhodní pro transplantaci kmenových buňek (SCT), a poskytnout závěrečnou zprávu pro primární cílový parametr PFS.	Prosinec 2020
C16019: K dalšímu zkoumání účinnosti má držitel rozhodnutí o registraci poskytnout další údaje o OS/PFS2, když dojde k přibližně 200 úmrtím z fáze 3 randomizované, placebem kontrolované, dvojitě zaslepené studie ixazomibu v udržovací terapii u pacientů s mnohočetným myelomem po SCT.	Prosinec 2021
NSMM-5001: držitel rozhodnutí o registraci má provést globální, prospektivní, neintervenční, pozorovací studii u pacientů s mnohočetným myelomem a poskytnout zprávu s konečnou analýzou, pokud se očekává výskyt nejméně 110 PFS u pacientů, kteří mohou být vystaveni působení ixazomibu.	Červenec 2022

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ BALENÍ POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

3 balení po 1 tvrdé tobolce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1094/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NINLARO 2,3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ JEDNO POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka
1 tvrdá tobolka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1094/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NINLARO 2,3 mg

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

NINLARO 2,3 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

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

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Perorální podání

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

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR DO POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 2,3 mg
ixazomibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ BALENÍ POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

3 balení po 1 tvrdé tobolce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1094/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NINLARO 3 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ JEDNO POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1094/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NINLARO 3 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 3 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Perorální podání

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

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR DO POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 3 mg
ixazomibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA OBSAHUJÍCÍ BALENÍ POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

3 balení po 1 tvrdé tobolce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1094/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NINLARO 4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

KRABIČKA OBSAHUJÍCÍ JEDNO POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

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

3 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1094/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

NINLARO 4 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POUZDRO

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 4 mg tvrdé tobolky
ixazomibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdá tobolka

1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

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

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

Perorální podání

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

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR DO POUZDRA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

NINLARO 4 mg
ixazomibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek NINLARO a k čemu se používá

Co je přípravek NINLARO

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

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

K čemu se přípravek NINLARO používá

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

Co je mnohočetný myelom

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

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

Neužívejte přípravek NINLARO:

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

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku NINLARO se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

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

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

Děti a dospívající

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

Další léčivé přípravky a přípravek NINLARO

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

Těhotenství a kojení

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

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

3. Jak se přípravek NINLARO užívá

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

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

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

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

Dávkovací schéma: přípravek NINLARO užívaný s lenalidomidem a dexamethasonem

✓ Užíjte lék

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

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

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

Jak a kdy se přípravek NINLARO užívá

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

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

Jestliže jste užil(a) více přípravku NINLARO, než jste měl(a), řekněte to svému lékaři nebo jděte přímo do nemocnice. Balení léku si vezměte s sebou.

Délka léčby přípravkem NINLARO

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek NINLARO

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

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

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

Informujte svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících vzácných nežádoucích účinků, které mohou postihnout až 1 z 1000 osob:

- závažné kožní vyrážky jako např. červené až nachové pupínky (Sweetův syndrom) nebo vyrážka s olupováním kůže a vředy v ústech (Stevensův-Johnsonův syndrom)
- svalová slabost, ztráta citlivosti chodidel a prstů na nohou nebo ztráta pohyblivosti v nohou (transverzální myelitida)
- změny zraku, změny psychického stavu nebo záchvaty (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie)
- rychlý zánik nádorových buněk, který může způsobovat závratě, sníženou tvorbu moči, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otoky, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu (syndrom nádorového rozpadu)
 - vzácná porucha krve v důsledku krevních sraženin, která může způsobovat únavu, horečku, tvorbu modřin, krvácení např. krvácení z nosu, snížené močení, otok, zmatenost, ztrátu zraku a epileptické záchvaty (trombotická mikroangiopatie, trombotická trombocytopenická purpura)

Jiné možné nežádoucí účinky

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

Velmi časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout více než 1 z 10 osob:

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

Časté nežádoucí účinky, které mohou postihnout až 1 z 10 osob:

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek NINLARO uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

Tobolku vyjměte až těsně před užitím.

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek NINLARO obsahuje

NINLARO 2,3 mg tvrdá tobolka:

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

NINLARO 3 mg tvrdá tobolka:

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

NINLARO 4 mg tvrdá tobolka:

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

Jak přípravek NINLARO vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

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

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o
Tel.: + 48 22 608 13 00

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

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