

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 terminálního stadia onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícího dialýzu je doporučena snížená dávka 3 mg.

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

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

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 ≥ 30 000/mm³. • Po úpravě stavu obnovte léčbu lenalidomidem na úrovni nejbližší nižší dávky podle SmPC 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 ≥ 30 000/mm³. • 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 ≥ 500/mm³. 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 ≥ 500/mm³. • Po úpravě stavu obnovte léčbu ixazomibem na úrovni nejbližší nižší dávky a léčbu lenalidomidem na úrovni poslední dávky.*

Nehematologické toxicity	Doporučený postup
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 SmPC. • 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 platná SmPC lenalidomidu a dexamethasonu.

Zvláštní populace pacientů

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávky ixazomibu.

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

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

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

Pediatrická populace

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

Způsob podání

Ixazomib je určen k perorálnímu podání.

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

4.3 Kontraindikace

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

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

Trombocytopenie

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

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

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

Gastrointestinální toxicity

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

Periferní neuropatie

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

Periferní edém

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

Kožní reakce

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

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

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

Trombotická mikroangiopatie

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

Hepatotoxicita

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

Těhotenství

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

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

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

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

Silné induktory CYP3A

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Inhibitory CYP

Souběžné podávání ixazomibu a klarithromycinu, který je silným inhibitorem 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 inhibitorem 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 léčivy.

Transportní interakce

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

Perorální kontraceptiva

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

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

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

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

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

Těhotenství

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

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

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

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

*Představuje souhrn preferovaných termínů

†Hlášená mimo studii fáze 3

Popis vybraných nežádoucích účinků

Ukončení léčby

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

Trombocytopenie

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

Gastrointestinální toxicity

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

Vyrážka

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

Periferní neuropatie

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

Oční onemocnění

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

Další nežádoucí účinky

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

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

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

† Standardizované dotazy MedDRA

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

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

Srdeční elektrofyziologie

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

Klinická účinnost a bezpečnost

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

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

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

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

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresse (PFS) podle jednotných smluvních kritérií pro odpověď na léčbu z roku 2011 Mezinárodní pracovní skupiny zabývající se problematikou mnohočetného myelomu (IMWG) vyhodnocené zaslepenou nezávislou hodnotící komisí (IRC) na

základě centrálních laboratorních výsledků. Odpověď na léčbu se posuzovala každé 4 týdny až do progresu onemocnění. Při primární analýze (medián doby sledování 14,7 měsíců a medián 13 cyklů) byla hodnota PFS mezi léčebnými rameny statisticky významně odlišná. Výsledky PFS jsou souhrnně uvedeny v tabulce 4 a na obrázku 1. Zlepšení PFS v režimu ixazomibu bylo podpořeno zlepšením v celkovém výskytu léčebné odpovědi.

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

	Ixazomib + lenalidomid a dexamethason (n = 360)	Placebo + lenalidomid a dexamethason (n = 362)
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

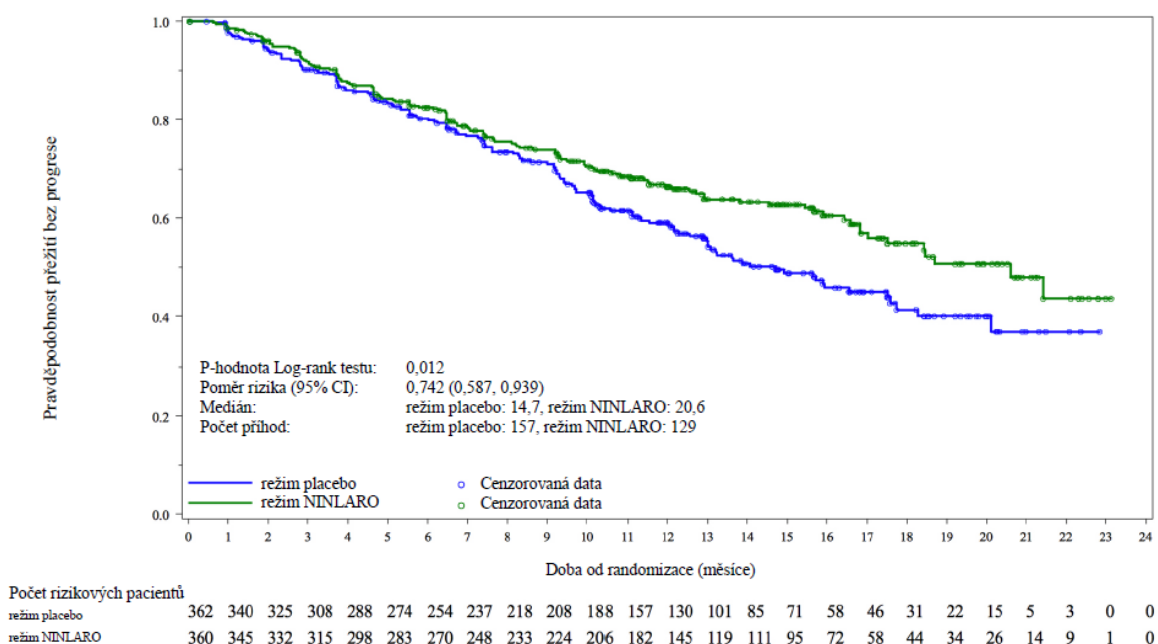
*Hodnota p vychází ze stratifikovaného log-rank testu.

†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 (primární analýza)



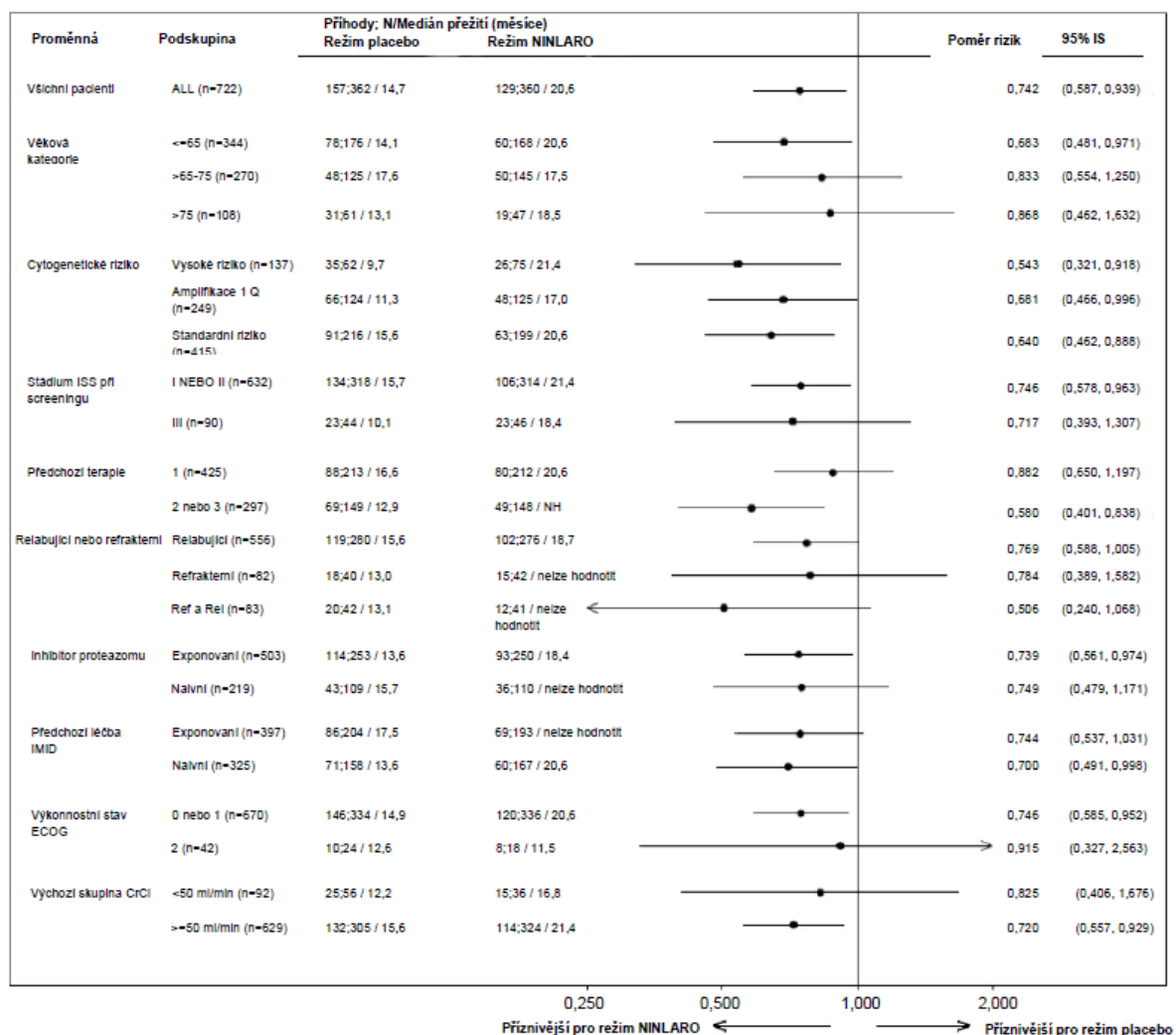
Druhá neinferenční analýza PFS byla provedena s mediánem doby sledování 23 měsíců. V této analýze byl medián PFS v populaci ITT 20 měsíců v režimu ixazomibu a 15,9 měsíců v režimu placebo (poměr rizik = 0,82 [95 % IS (0,67, 1,0)]). U pacientů s jednou předchozí léčbou činil medián PFS 18,7 měsíců v režimu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

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

V Číně byla provedena randomizovaná, 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 ixazomibu ve srovnání s režimem placebo [hodnota p = 0,0014, poměr rizik = 0,42, 95 % CI: 0,242, 0,726]).

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

Obrázek 2: Grafické znázornění (typu forest plot) přežití bez 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.

Pediatriká populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

Eliminace

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

Vylučování

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

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce jater

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

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

Porucha funkce ledvin

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

FK ixazomibu byla charakterizována při dávce 3 mg u pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu \geq 90 ml/min, n = 18), u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $<$ 30 ml/min, n = 14) i u pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (n = 6). Nevázaná hodnota AUC byla o 38 % vyšší u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo ESRD než u pacientů s normální funkcí

ledvin. Koncentrace ixazomibu před dialýzou a po dialýze měřené během hemodialýzy byly podobné, z čehož vyplývá, že ixazomib není dialyzovatelný (viz bod 4.2).

Věk, pohlaví, rasa

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mutagenita

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

Reprodukční a embryofetální vývoj

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

Toxikologie a/nebo farmakologie u zvířat

V multicyklických studiích celkové toxicity po opakovaném podání prováděných u potkanů a psů patřily k základním cílovým orgánům gastrointestinální trakt, lymfatické tkáně a nervový systém. V 9měsíční studii (10 cyklů) u psů, kterým bylo perorálně podáváno dávkovací schéma napodobující klinický režim (28denní cyklus), se projevily 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 neuronálních nálezů v míšních gangliích a zadních míšních provazcích v bederní oblasti.

Ve studiích tkáňové distribuce u potkanů bylo zjištěno, že po perorálním podání patřily mozek a mícha ke tkáním s nejnižšími hladinami, z čehož vyplývá, že propust 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 blistrový strip obsahující tři tobolky zatavený do pouzdra.

Jedno pouzdro je zabaleno do jedné krabičky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

medinfoEMEA@takeda.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. listopadu 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 01. září 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2024

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