

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

NINLARO 3 mg hårda kapslar

NINLARO 4 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat)

NINLARO 3 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat)

NINLARO 4 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

Ljusrosa, storlek 4 hård gelatinkapsel märkt med ”Takeda” på överdelen och ”2.3 mg” på underdelen av höljet med svart färg.

NINLARO 3 mg hårda kapslar

Ljusgrå, storlek 4 hård gelatinkapsel märkt med ”Takeda” på överdelen och ”3 mg” på underdelen av höljet med svart färg.

NINLARO 4 mg hårda kapslar

Ljusorange, storlek 3 hård gelatinkapsel märkt med ”Takeda” på överdelen och ”4 mg” på underdelen av höljet med svart färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

NINLARO i kombination med lenalidomid och dexametason är indicerat för behandling av vuxna patienter med multipelt myelom som tidigare har fått minst en behandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen måste sättas in och övervakas under uppsikt av en läkare med erfarenhet av behandling av multipelt myelom.

Dosering

Rekommenderad startdos av ixazomib är 4 mg som administreras oralt en gång i veckan på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagars behandlingscykel.

Rekommenderad startdos av lenalidomid är 25 mg som administreras dagligen på dag 1 till 21 i en 28-dagars behandlingscykel.

Rekommenderad startdos av dexametason är 40 mg som administreras på dag 1, 8, 15 och 22 i en 28-dagars behandlingscykel.

Doseringsschema: ixazomib tillsammans med lenalidomid och dexametason

28-dagars cykel (en 4-veckorscykel)								
	Vecka 1		Vecka 2		Vecka 3		Vecka 4	
	Dag 1	Dag 2 till 7	Dag 8	Dag 9 till 14	Dag 15	Dag 16 till 21	Dag 22	Dag 23 till 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Dagligen	✓	✓ Dagligen	✓	✓ Dagligen		
Dexametason	✓		✓		✓		✓	

✓ = Intag av läkemedlet

Ytterligare information om lenalidomid och dexametason finns i produktresuméerna för dessa läkemedel.

Innan en ny behandlingscykel sätts in ska:

Det absoluta neutrofilalet vara $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$

- Trombocytvärdet vara $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
- Icke-hematologiska toxiciteter, i enlighet med läkarens bedömning, i regel återställas till patientens baslinjetillstånd eller \leq grad 1

Behandlingen ska fortsätta fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Behandling med ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason i mer än 24cykler ska grundas på en individuell bedömning av nytta mot eventuell risk för patienten, eftersom begränsad data finns på tolerabilitet och toxicitet efter 24 cykler (se avsnitt 5.1).

Försenade eller glömda doser

Om en dos med ixazomib försenas eller glöms bort ska dosen endast tas om det är ≥ 72 timmar kvar till nästa schemalagda dos. En glömd dos ska inte tas inom 72 timmar från nästa schemalagda dos. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för glömd dos.

Om en patient kräks efter att ha tagit en dos ska patienten inte upprepa dosen utan istället återuppta doseringsregimen vid nästa schemalagda dos.

Dosjusteringar

Dosminskningsstegen för ixazomib visas i [Tabell 1](#) och riktlinjerna för dosjustering finns i **Error! Reference source not found.**

Tabell 1: Dosminskningssteg för ixazomib

Rekommenderad startdos*	Första minskningen till	Andra minskningen till	Sätt ut
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Rekommenderad reducerad dos är 3 mg vid förekomst av måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion, allvarligt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt (End-Stage Renal Disease, ESRD) som kräver dialys.

En alternerande dosjustering rekommenderas för ixazomib och lenalidomid vid överlappande toxiciteter av trombocytopeni, neutropeni och utslag. För dessa toxiciteter är det första dosjusteringssteget att göra ett uppehåll i behandlingen med lenalidomid eller att minska lenalidomiddosen. I produktresumén för lenalidomid, avsnitt 4.2, finns dosminskningsstegen för dessa toxiciteter.

Tabell 2: Riktlinjer för dosjusteringar för ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason

Hematologiska toxiciteter	Rekommenderade åtgärder
Trombocytopeni (trombocytital)	
Trombocytital < 30 000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills trombocytvärdet är $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. Vid återställda värden ska behandlingen med lenalidomid återupptas på nästa lägre dosnivå i enlighet med dess produktresumé och behandlingen med ixazomib återupptas på dess senaste dosnivå. Om trombocytvärdet minskar till < 30 000/mm³ igen ska ett uppehåll göras i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills trombocytvärdet är $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. Vid återställda värden ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå och behandlingen med lenalidomid återupptas på dess senaste dosnivå.*
Neutropeni (absolut neutrofilital)	
Absolut neutrofilital < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills det absoluta neutrofilalet är $\geq 500/\text{mm}^3$. Överväg att sätta in G-CSF i enlighet med kliniska riktlinjer. Vid återställda värden ska behandlingen med lenalidomid återupptas på nästa lägre dosnivå i enlighet med dess produktresumé och behandlingen med ixazomib återupptas på dess senaste dosnivå. Om det absoluta neutrofilalet faller till < 500/mm³ igen ska ett uppehåll göras i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills det absoluta neutrofilalet är $\geq 500/\text{mm}^3$. Vid återställda värden ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå och behandlingen med lenalidomid återupptas på dess senaste dosnivå.*

Tabell 2: Riktlinjer för dosjusteringar för ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason

Icke-hematologiska toxiciteter	Rekommenderade åtgärder
Utslag	
Grad [†] 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> • Gör ett uppehåll i behandlingen med lenalidomid tills utslaget återhämtas till \leq grad 1. • Vid återhämtning ska behandlingen med lenalidomid återupptas på nästa lägre dosnivå i enlighet med dess produktresumé. • Om utslag av grad 2 eller 3 förekommer igen ska ett uppehåll göras i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills utslagen återhämtas till \leq grad 1. • Vid återhämtning ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå och behandlingen med lenalidomid återupptas på dess senaste dosnivå.*
Grad 4	Sätt ut behandlingen.
Perifer neuropati	
Perifer neuropati av grad 1 med smärta eller perifer neuropati av grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib tills den perifera neuropatin återgår till \leq grad 1 utan smärta eller till patientens baslinje. • Vid återhämtning ska behandlingen med ixazomib återupptas på dess senaste dosnivå.
Perifer neuropati av grad 2 med smärta eller perifer neuropati av grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib. Toxiciteter ska, i enlighet med läkarens bedömning, i regel återställas till patientens baslinjetillstånd eller \leq grad 1 innan behandlingen med ixazomib återupptas. • Vid återhämtning ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå.
Perifer neuropati av grad 4	Sätt ut behandlingen.
Andra icke-hematologiska toxiciteter	
Andra icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> • Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib. Toxiciteter ska, i enlighet med läkarens bedömning, i regel återställas till patientens baslinjetillstånd eller högst grad 1 innan behandlingen med ixazomib återupptas. • Om toxiciteten kan relateras till ixazomib ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå efter att värdena återställts.

*Vid ytterligare förekomster, alternera dosjusteringen av lenalidomid och ixazomib

[†]Graderingen är baserat på National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) version 4.03

Samtidig användning av andra läkemedel

Antiviral profylax ska övervägas hos patienter som behandlas med ixazomib för att minska risken för reaktivering av herpes zoster. Patienter som ingått i studier med ixazomib och som fick antiviral profylax hade lägre incidens av herpes zoster-infektioner jämfört med patienter som inte fick profylax.

Trombosprofylax rekommenderas för patienter som behandlas med ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason och ska baseras på en bedömning av patientens underliggande risker och kliniska status.

Se aktuella produktresuméer för lenalidomid och dexametason för information om andra samtidiga läkemedel som kan krävas.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Ingen dosjustering av ixazomib krävs för patienter över 65 år.

I klinisk studie rapporterades läkemedelsutsättning hos patienter > 75 år för 13 patienter (28%) med ixazomib-behandling och 10 patienter (16%) med placebobehandling. Hjärtarytmier hos patienter > 75 år observerades hos 10 patienter (21%) med ixazomib-behandling och 9 patienter (15%) med placebobehandling.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering av ixazomib krävs för patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin \leq övre gräns för normalvärdet (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT) $>$ ULN eller totalt bilirubin $>$ 1-1,5 x ULN och förekommande ASAT). Den reducerade dosen på 3 mg rekommenderas till patienter med måttligt (totalt bilirubin $>$ 1,5-3 x ULN) eller allvarligt (totalt bilirubin $>$ 3 x ULN) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering av ixazomib krävs för patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \geq 30 ml/min). Den reducerade dosen på 3 mg rekommenderas till patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance $<$ 30 ml/min) eller kronisk njursvikt (End Stage Renal Disease, ESRD) som kräver dialys. ixazomib kan inte dialyseras och kan därmed administreras utan hänsyn till tidpunkt för dialys (se avsnitt 5.2).

Se produktresumén för lenalidomid för dosrekommendationer för patienter med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ixazomib hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ixazomib är för oral användning.

Ixazomib ska tas vid ungefär samma tidpunkt på dag 1, 8 och 15 i varje behandlingscykel, åtminstone 1 timme före eller 2 timmar efter måltid (se avsnitt 5.2). Kapseln ska sväljas hel med vatten. Den ska inte krossas, tuggas eller öppnas (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Eftersom ixazomib administreras i kombination med lenalidomid och dexametason bör produktresumén för dessa läkemedel läsas för ytterligare information om kontraindikationer.

4.4 Varningar och försiktighet

Eftersom ixazomib administreras i kombination med lenalidomid och dexametason bör produktresumén för dessa läkemedel läsas för ytterligare information om varningar och försiktighet.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har rapporterats för ixazomib (se avsnitt 4.8) med trombocytnadir som i regel sker mellan dag 14-21 i varje 28-dagarscykel och återhämtas till baslinjetillståndet i början på nästa cykel (se avsnitt 4.8).

Trombocytvärdet bör övervakas minst en gång i månaden vid behandling med ixazomib. Mer frekvent övervakning bör övervägas under de första tre cyklerna, enligt produktresumén för lenalidomid.

Trombocytopeni kan hanteras genom dosjusteringar (se avsnitt 4.2) och trombocyttransfusioner enligt gällande medicinska riktlinjer.

Gastrointestinal toxicitet

Diarré, förstoppning, illamående och kräkningar har rapporterats i samband med ixazomib. I vissa fall har antiemetika och medel mot diarré samt understödjande vård krävts (se avsnitt 4.8.). Dosen bör justeras vid allvarliga (grad 3–4) symtom (se avsnitt 4.2). Vid fall av allvarliga gastrointestinala händelser rekommenderas övervakning av kaliumnivån i serum.

Perifer neuropati

Perifer neuropati har rapporterats vid användning av ixazomib (se avsnitt 4.8). Patienten ska övervakas avseende symtom på perifer neuropati. För patienter med nydebuterad eller förvärrad perifer neuropati kan dosjustering krävas (se avsnitt 4.2).

Perifert ödem

Perifert ödem har rapporterats vid användning av ixazomib (se avsnitt 4.8). Patienten ska utredas avseende underliggande orsaker och understödjande vård ska ges vid behov. Dexametasondosen ska justeras enligt förskrivningsinformationen för läkemedlet eller ixazomib vid symtom av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Hudreaktioner

Utslag har rapporterats vid användning av ixazomib (se avsnitt 4.8). Utslag ska behandlas med understödjande vård eller med dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre (se avsnitt 4.2).

Levertoxicitet

Läkemedelsorsakad leverskada, hepatocellulär skada, leversteatos, kolestatisk hepatit och levertoxicitet har rapporterats som mindre vanliga biverkningar av ixazomib (se avsnitt 4.8). Leverenzymerna ska kontrolleras regelbundet och dosen justeras vid symtom av grad 3 eller 4 (se avsnitt 4.2).

Graviditet

Kvinnor bör undvika att bli gravida under behandling med ixazomib. Om ixazomib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med ixazomib bör patienten informeras om risken för potentiella fosterskador.

Fertila kvinnor måste använda högeffektivt preventivmedel under pågående behandling med ixazomib och under 90 dagar efter att behandlingen satts ut (se avsnitten 4.5 och 4.6). Kvinnor som använder hormonella preventivmedel bör även använda barriärpreventivmedel.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har förekommit hos patienter som får ixazomib. PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan ge symtom som krampanfall,

hypertoni, huvudvärk, förändrad medvetandegrad och synstörningar. Avbildning av hjärnan, helst med magnetisk resonanstomografi (MRI), ska användas för att bekräfta diagnosen. Behandling med ixazomib ska sättas ut hos patienter som utvecklar PRES.

Starka CYP3A-inducerare

Starka inducerare kan minska effekten av ixazomib och därför bör samtidig användning av starka CYP3A-inducerare som karbamazepin, fenytoin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) undvikas (se avsnitt 4.5 och 5.2). I de fall där samtidig användning av starka CYP3A-inducerare inte kan undvikas ska patienterna noga övervakas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

CYP-hämmare

Samtidig administrering av ixazomib med klaritromycin, en stark CYP3A-hämmare, resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull förändring i den systemiska exponeringen för ixazomib. Ixazomib C_{\max} minskade med 4% och AUC ökade med 11%. Därför behövs ingen dosjustering för ixazomib vid samtidig administrering av starka CYP3A-hämmare.

Baserat på resultaten från en populationsfarmakokinetisk (PK) analys resulterade samtidig administrering av ixazomib med starka CYP1A2-hämmare inte i någon kliniskt betydelsefull förändring i den systemiska exponeringen för ixazomib. Därför behövs ingen dosjustering för ixazomib vid samtidig administrering av starka CYP1A2-hämmare.

CYP-inducerare

Samtidig administrering av ixazomib med rifampicin minskade ixazomib C_{\max} med 54% och AUC med 74%. Därför rekommenderas inte att starka CYP3A-inducerare administreras samtidigt med ixazomib (se avsnitt 4.4).

Effekten av ixazomib på andra läkemedel

Ixazomib är inte en reversibel eller tidsberoende hämmare av CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5. Ixazomib inducerade inte aktiviteten av CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4/5 eller motsvarande immunreaktiva proteinnivåer. Ixazomib förväntas inte generera interaktioner mellan läkemedel via CYP-hämning eller -induktion.

Transportörbaserade interaktioner

Ixazomib är ett substrat av P-gp med låg affinitet. Ixazomib är inte ett substrat av BCRP, MRP2 eller hepatiska OATP:er. Ixazomib är inte en hämmare av P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K. Ixazomib förväntas inte orsaka några transportörmedierade interaktioner mellan läkemedel.

Orala preventivmedel

När ixazomib administreras tillsammans med dexametason, som är känd som en svag till måttlig inducerare av CYP3A4 samt andra enzymer och transportörer, måste risken för minskad effekt av orala preventivmedel övervägas. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel bör även använda barriärpreventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Eftersom ixazomib administreras i kombination med lenalidomid och dexametason bör produktresuméerna för dessa läkemedel läsas för ytterligare information om fertilitet, graviditet och amning.

Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor och män

Fertila män och kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under pågående behandling och i 90 dagar efter behandlingen. Ixazomib rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

När ixazomib administreras tillsammans med dexametason, som är känd som en svag till måttlig inducerare av CYP3A4 samt andra enzymer och transportörer, måste risken för minskad effekt av orala preventivmedel övervägas. Därför bör kvinnor som använder orala hormonella preventivmedel även använda barriärpreventivmedel.

Graviditet

Ixazomib rekommenderas inte under graviditet eftersom det kan orsaka fosterskador om det administreras till en gravid kvinna. Därför bör kvinnor undvika att bli gravida under pågående behandling med ixazomib.

Det finns inga data från användningen av ixazomib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Ixazomib ges i kombination med lenalidomid. Lenalidomid är strukturellt besläktat med talidomid. Talidomid är en känd teratogen substans som hos människan orsakar livshotande missbildningar. Om lenalidomid tas under graviditet förväntas en teratogen effekt hos människan. Villkoren i preventivmedelsprogrammet för lenalidomid måste uppfyllas för alla patienter om det inte finns tillförlitliga belegg för att patienten inte är fertil. Se gällande produktresumé för lenalidomid.

Amning

Det är okänt om ixazomib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Inga djurdata finns tillgängliga. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas och därför ska amning avbrytas.

Ixazomib ges i kombination med lenalidomid. Amning ska avbrytas på grund av användningen av lenalidomid.

Fertilitet

Fertilitetsstudier har inte utförts med ixazomib (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ixazomib har en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Trötthet och yrsel har observerats i kliniska studier. Patienter ska rådas att inte framföra fordon eller använda maskiner om de upplever något av dessa symtom.

4.8 Biverkningar

Eftersom ixazomib administreras i kombination med lenalidomid och dexametason bör produktresuméerna för dessa produkter läsas för ytterligare information om biverkningar.

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Data som presenteras nedan består av poolad säkerhetsdata från den pivotala globala fas 3-studien C16010 (n = 720) och den dubbelblinda placebokontrollerade C16010-fortsättningsstudien som genomfördes i Kina (n = 115). De vanligast rapporterade biverkningarna ($\geq 20\%$) bland patienterna som behandlades med ixazomib-regimen (417 patienter) respektive placeboregimen (418 patienter) var diarré (39% respektive 32%), trombocytopeni (33% respektive 21%), neutropeni (33% respektive 30%), förstoppning (30% respektive 22%), perifer neuropati (25% respektive 20%), illamående (23% respektive 18%), perifert ödem (23% respektive 17%), kräkningar (20% respektive 10%) och övre luftvägsinfektion (21% respektive 16%). Bland de allvarliga biverkningar som rapporterades hos $\geq 2\%$ av patienterna förekom trombocytopeni (2%) och diarré (2%).

Tabell över biverkningar

Följande konvention används för att klassificera frekvensen för en biverkning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom systemorganklasserna anges biverkningarna efter frekvens med den mest frekventa reaktionen först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar hos patienter som behandlats med ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason (alla grader, grad 3 och grad 4)

Klassificering av organsystem/biverkningar	Biverkningar (alla grader)	Biverkningar (grad 3)	Biverkningar (grad 4)
Infektioner och infestationer			
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
Herpes zoster	Vanliga	Vanliga	
Blodet och lymfsystemet			
Trombocytopeni*	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Neutropeni*	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet			
Perifera neuropatier*	Mycket vanliga	Vanliga	
Magtarmkanalen			
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga	
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga	
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
Förstoppning	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
Hud och subkutan vävnad			
Utslag*	Mycket vanliga	Vanliga	
Muskuloskeletal systemet och bindväv			
Ryggsmärta	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Perifert ödem	Mycket vanliga	Vanliga	

Observera: Biverkningarna som ingår som föredragna termer är baserade på MedDRA version 16.0.

*Utgör en sammanslagning av föredragna termer

Beskrivning av valda biverkningar

Läkemedelsutsättning

För varje biverkning sattes ett eller flera av de tre läkemedlen ut hos $\leq 1\%$ av alla patienter med ixazomib-regimen.

Trombocytopeni

Tre procent av patienterna med ixazomib-regimen och 1% av patienterna med placeboregimen hade ett trombocytantal $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ under behandlingen. Färre än 1% av patienterna i båda regimerna hade ett trombocytantal $\leq 5\ 000/\text{mm}^3$ under behandlingen. Trombocytopeni ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos < 1% av patienterna med ixazomib-regimen och hos 1% av patienterna med placeboregimen. Trombocytopeni ledde inte till en ökning av hemorragiska händelser eller trombocyttransfusioner.

Gastrointestinala toxiciteter

Diarré ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos 1% av patienterna med ixazomib-regimen och hos < 1% av patienterna med placeboregimen.

Utslag

Utslag förekom hos 18% av patienterna med ixazomib-regimen jämfört med 10% av patienterna med placeboregimen. Den vanligaste typen av utslag som rapporterades i båda regimerna var makulopapulösa och makulära utslag. Utslag av grad 3 rapporterades hos 2% av patienterna med ixazomib-regimen jämfört med 1% av patienterna med placeboregimen. Utslag ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos < 1% av patienterna i båda regimerna.

Perifer neuropati

Perifer neuropati förekom hos 25% av patienterna med ixazomib-regimen jämfört med 20% av patienterna med placeboregimen. Biverkningar, grad 3, av perifer neuropati rapporterades hos 2% av patienterna i båda regimerna. Den vanligaste rapporterade reaktionen var perifer sensorisk neuropati (16% med ixazomib-regimen respektive 12% med placeboregimen). Rapporter om perifer motorisk neuropati var mindre vanliga i båda regimerna (< 1%). Perifer neuropati ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos 1% av patienterna i ixazomib-regimen jämfört med < 1% av patienterna i placeboregimen.

Ögonpåverkan

Ögonpåverkan rapporterades med många olika föredragna termer men samlat var frekvensen 24% för patienter med ixazomib-regimen och 15% för patienter med placeboregimen. De vanligaste biverkningarna var dimsyn (5% med ixazomib-regimen och 4% med placeboregimen), torra ögon (4% med ixazomib-regimen och 1% med placeboregimen), konjunktivit (5% med ixazomib-regimen och 1% med placeboregimen) och grå starr (4% med ixazomib-regimen och 5% med placeboregimen). Biverkningar av grad 3 rapporterades hos 2% av patienterna i båda regimerna.

Övriga biverkningar

Utänför fas 3-studien förekom sällsynta rapporter om följande biverkningar: akut febril neutrofil dermatos (Sweets syndrom), Stevens-Johnsons syndrom, transversell myelit, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom, tumörllyssyndrom och trombotisk trombocytopen purpura.

I de poolade data från den pivotala globala fas 3-studien C16010 (n = 720) och den dubbelblinda placebokontrollerade C16010-fortsättningsstudien som genomfördes i Kina (n = 115) förekom följande biverkningar med liknande frekvens i ixazomib- och placeboregimen: trötthet (26% respektive 24%), minskad aptit (12% respektive 9%), hypotoni (4% vardera), hjärtsvikt[‡] (3% vardera), arytmier (12% respektive 11%) och nedsatt leverfunktion med enzymförändringar[†] (8% respektive 6%).

Frekvensen för allvarliga (grad 3-4) händelser av hypokalemi var högre i ixazomib-regimen (5%) jämfört med placeboregimen (< 1%).

Svamp- och virusorsakad lunginflammation med dödlig utgång rapporterades i sällsynta fall hos patienter som fick en kombination av ixazomib, lenalidomid och dexametason.

† Standardiserade MedDRA-söktermer (SMQ)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns inget känt specifikt botemedel vid en överdosering av ixazomib. Kliniska data är begränsade men doser på upp till 12 mg har rapporterats i den randomiserade kontrollerade studien. I händelse av överdosering ska patienten övervakas för biverkningar (avsnitt 4.8) och lämplig understödande vård ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XX50

Verkningsmekanism

Ixazomibcitrat, en prodrug, är en substans som snabbt hydrolyseras under fysiologiska förhållanden till dess biologiskt aktiva form, ixazomib.

Ixazomib är en oral proteasomhämmare som är mycket selektiv och reversibel. Ixazomib binder och hämmar främst den kymotrypsin-liknande aktiviteten hos beta-5-subenheten hos proteasom 20S.

Ixazomib inducerar apoptos i flera tumörcellstyper *in vitro*. *In vitro* visade ixazomib cytotoxicitet mot myelomceller från patienter som hade recidiverat efter flera tidigare behandlingar, inklusive bortezomib, lenalidomid och dexametason. Kombinationen av ixazomib och lenalidomid visade synergistiska cytotoxiska effekter på cellinjer av multipelt myelom. *In vivo* visade ixazomib anti-tumör aktivitet i olika tumörxenograftmodeller, inklusive modeller av multipelt myelom. *In vitro* påverkade ixazomib celltyper som hittades i benmärgens mikromiljö, inklusive vasculära endotelceller, osteoklaster och osteoblaster.

Hjärtats elektrofysiologi

Baserat på resultaten från en farmakokinetisk-farmakodynamisk analys av data från 245 patienter förlängde ixazomib, vid kliniskt relevanta exponeringar, inte QTc-intervallet. Vid dosen på 4 mg uppskattades den genomsnittliga förändringen från baslinjen i QTcF till 0,07 ms (90% KI; -0,22, 0,36) från den modellbaserade analysen. Det fanns inget detekterbart samband mellan ixazomibkoncentrationen och RR-intervallet, vilket tyder på att ixazomib inte har någon kliniskt relevant effekt på hjärtfrekvensen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason utvärderades i en internationell randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, fas 3 superioritetsstudie (C16010) på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom som hade fått minst en tidigare behandlingsregim. Totalt 722 patienter (intent-to-treat-population [ITT]) randomiserades

i förhållandet 1:1 till att få antingen kombinationen ixazomib, lenalidomid och dexametason (N = 360; ixazomib-regimen) eller placebo, lenalidomid och dexametason (N = 362; placeboregimen) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som deltog i studien hade multipelt myelom som var refraktärt, inklusive primärt refraktärt, hade recidiverat efter tidigare behandling eller hade recidiverat och var refraktära mot någon tidigare behandling. De patienter som hade ändrat behandling före sjukdomsprogression var lämpliga för inkludering i studien, liksom de med kardiovaskulära tillstånd som var under kontroll. Fas 3-studien exkluderade patienter som var refraktära mot lenalidomid eller proteasomhämmare och patienter som hade fått fler än tre tidigare behandlingsregimer. I denna studie definierades refraktär sjukdom som sjukdomsprogression under behandling eller progression inom 60 dagar efter den sista dosen lenalidomid eller proteasomhämmare. Eftersom det finns begränsade data för dessa patienter rekommenderas en noggrann risk-nyttabedömning innan behandling med ixazomib sätts in.

Trombosprofylax rekommenderades för alla patienter i båda behandlingsgrupperna i enlighet med produktresumén för lenalidomid. Samtidiga läkemedel, såsom antiemetika, antivirala medel och antihistaminer, gavs till patienter efter läkarens bedömning som profylax och/eller lindring av symtom.

Patienterna fick 4 mg ixazomib eller placebo på dag 1, 8 och 15 samt lenalidomid (25 mg) på dag 1 till 21 och dexametason (40 mg) på dag 1, 8, 15 och 22 i en 28-dagarscykel. Patienter med nedsatt njurfunktion fick en startdos lenalidomid i enlighet med dess produktresumé. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression eller oacceptabla toxiciteter.

De- demografiska data vid baslinjen och sjukdomsstatus var balanserade och jämförbara mellan studieregimerna. Medianåldern var 66 år, åldersintervallet 38–91 år, 58% av patienterna var äldre än 65 år. 57% av patienterna var män. 85% av populationen var vita, 9% asiater och 2% svarta. 93% av patienterna hade en ECOG-funktionsstatus på 0–1 och 12% hade ISS-stadium III vid baslinjen (N = 90). 25% av patienterna hade en kreatininclearance på < 60 ml/min. 23% av patienterna hade lättkedjesjukdom och 12% av patienterna hade endast mätbar sjukdom med analys av fria lätta kedjor. 19% hade cytogenetiska högriskavvikelser (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10% hade del(17) (N = 69) och 34% hade 1q-amplifiering (1q21) (N = 247). Patienterna hade fått en till tre tidigare behandlingar (median på 1), inklusive tidigare behandling med bortezomib (69%), karfilzomib (< 1%), talidomid (45%), lenalidomid (12%) och melfalan (81%). 57% av patienterna hade genomgått tidigare stamcellstransplantation. 77% av patienterna recidiverade efter tidigare behandlingar och 11% var refraktära mot tidigare behandlingar. Primärt refraktär, definierat som stabil sjukdom som bästa svar eller sjukdomsprogression på alla tidigare behandlingar dokumenterades hos 6% av patienterna.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) i enlighet med IMWG:s (International Myeloma Working Group) responskriterier från 2011 som bedömdes av en blindad oberoende granskningskommitté (IRC) och baserades på centrallaboratoriets resultat. Svaret bedömdes var fjärde vecka fram till sjukdomsprogression. Vid den primära analysen (medianen för uppföljning var 14,7 månader och medianen för antalet cykler var 13) var skillnaden i PFS mellan de olika behandlingsarmarna statistiskt signifikant. PFS-resultaten sammanfattas i tabell 4 och bild 1. Förbättringen av PFS för ixazomib-regimen understöddes av förbättringar av den totala responsfrekvensen.

Tabell 4: Resultat för progressionsfri överlevnad hos patienter med multipelt myelom som behandlades med ixazomib eller placebo i kombination med lenalidomid och dexametason (inte-to-treat-population)

	Ixazomib + lenalidomid och dexametason (N = 360)	Placebo + lenalidomid och dexametason (N = 362)
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Händelser, n (%)	129 (36)	157 (43)
Median (månader)	20,6	14,7
p-värde*	0,012	
Risikkvot (Hazard ratio, HR) [†] (95% KI)	0,74 (0,59, 0,94)	
Total responsfrekvens (ORR)[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Responskategori, n (%)		
Komplett respons	42 (11,7)	24 (6,6)
Mycket god partiell respons	131 (36,4)	117 (32,3)
Partiell respons	109 (30,3)	118 (32,6)
Tid till respons, månader		
Median	1,1	1,9
Responsduration[§], månader		
Median	20,5	15,0

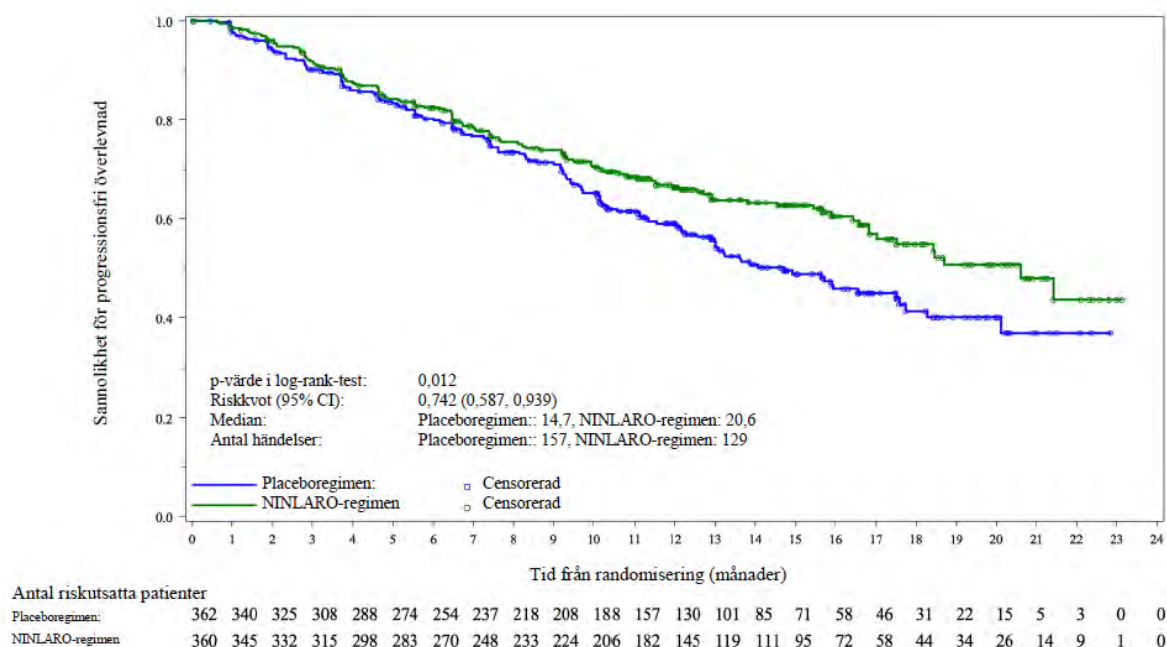
*p-värdet är baserat på stratifierat log-rank-test.

[†]Risikkvoten (HR) är baserad på en stratifierad proportionell riskmodell enligt Cox regressionsmodell. En risikkvot som är mindre än 1 indikerar en fördel för ixazomib-regimen.

[‡]Total responsfrekvens (ORR) = komplett respons (CR) + mycket god partiell respons (VGPR) + partiell respons (PR)

[§]Baserat på dem som svarat i den del av populationen vars svar gick att utvärdera.

Bild 1: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad i ITT-populationen

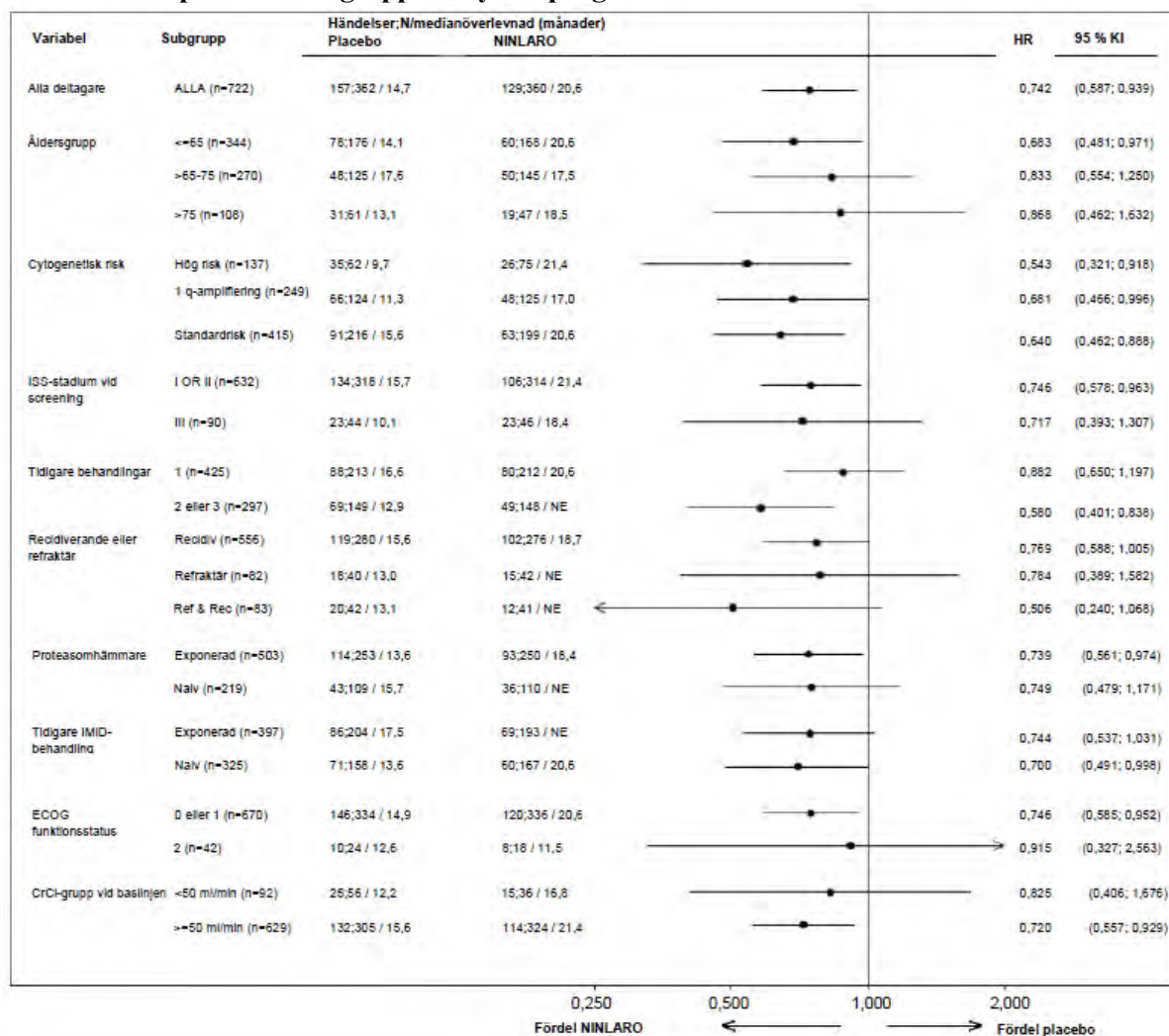


En planerad interimanalys av total överlevnad (OS) vid en medianuppföljning på 23 månader utfördes med 35% av det antal dödsfall som krävs för slutlig analys av OS i ITT-populationen. I ixazomib-regimen förekom 81 dödsfall och i placeboregimen 90 dödsfall. Medianen för total överlevnad nåddes inte i någon behandlingsregim. Vid denna analys var uppskattad median för PFS 20 månader i ixazomib-regimen och 15,9 månader i placeboregimen (HR = 0,82 [95% KI (0,67;1,0)]) i ITT-populationen.

En randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas 3-studie genomfördes i Kina (n = 115) med liknande studieupplägg och inklusionskriterier. Många av patienterna som togs med i studien hade framskriden sjukdom med Durie-Salmon-stadium III (69%) vid initial diagnos och en anamnes med minst 2 tidigare behandlingar (60%) och behandlingsresistens mot talidomid (63%). I den primära analysen (medianuppföljning på 8 månader och en median på 6 behandlingscykler) var medianen för PFS 6,7 månader i ixazomib-regimen jämfört med 4 månader i placeboregimen (p-värde = 0,035; HR = 0,60). I den slutliga analysen av OS med medianuppföljning på 19,8 månader förbättrades OS för patienter som behandlades med ixazomibregimen jämfört med placebo [p-värde = 0,0014; HR = 0,42; 95% CI: 0,242; 0,726]).

Eftersom multipelt myelom är en heterogen sjukdom kan nytta variera mellan subgrupper i fas 3-studien (C16010) (se bild 2).

Bild 2: Forest plot med subgruppsanalys av progressionsfri överlevnad



I fas 3-studien (C16010) hade 10 patienter (5 från varje behandlingsregim) allvarligt nedsatt njurfunktion vid baslinjen. Av de 5 patienterna i ixazomib-regimen hade en patient bekräftad partiell respons och 3 patienter bekräftad stabil sjukdom (dock hade 2 patienter obekräftad partiell respons och 1 hade obekräftad mycket god partiell respons). Av de 5 patienterna i placeboregimen hade 2 bekräftad mycket god partiell respons.

Livskvalitet mätt med globala hälsopoäng (EORTC QLQ-C30 och MY-20) bibehölls under behandling och var liknande i båda behandlingsregimerna i fas 3-studien (C16010).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för ixazomib för alla grupper av den pediatrika populationen för multipelt myelom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration av ixazomib nåddes cirka 1 timme efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta orala biotillgängligheten är 58%. Ixazomib AUC ökar proportionerligt mot dosen över ett dosintervall på 0,2-10,6 mg.

Vid administrering i samband med måltider med högt fettinnehåll minskade ixazomib AUC med 28% jämfört med administrering efter fasta över natten (se avsnitt 4.2).

Distribution

Ixazomib är till 99% bundet till plasmaproteiner och distribueras till erythrocyterna med en AUC-kvot för blod-till-plasma på 10. Distributionsvolymen vid jämvikt är 543 l.

Metabolism

Efter oral administrering av en radioaktivt märkt dos utgjorde ixazomib 70% av det totala läkemedelsrelaterade materialet i plasma. Metabolism via multipla CYP-enzym och icke-CYP-proteiner förväntas vara den huvudsakliga clearancemekanismen för ixazomib. Vid kliniskt relevanta ixazomibkoncentrationer indikerar *in vitro*-studier som använder humant cDNA-uttryckta cytokrom P450-isoenzym att inget specifikt CYP-isoenzym i övervägande fall bidrar till metabolismen av ixazomib och att icke-CYP-proteiner bidrar till den totala metabolismen. Vid koncentrationer som överskrider dem som observerats kliniskt metaboliserades ixazomib av multipla CYP-isoformer med uppskattade relativa bidrag av 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) och 2C9 (< 1%).

Eliminering

Ixazomib uppvisar en multiexponentiell fördelningsprofil. Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var systemisk clearance (CL) cirka 1,86 l/tim med en variabilitet mellan individer på 44%. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) för ixazomib var 9,5 dagar. En ungefärlig 2-faldig ackumulering av AUC observerades med veckovis oral dosering på dag 15.

Utsöndring

Efter administrering av en enkel oral dos av ^{14}C -ixazomib till 5 patienter med framskriden cancer utsöndrades 62% av den administrerade radioaktiviteten i urinen och 22% i feces. Oförändrat ixazomib utgjorde < 3,5% av den administrerade dosen som återfanns i urinen.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för ixazomib är liknande hos patienter med normal leverfunktion och hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin \leq ULN och ASAT $>$ ULN eller totalt bilirubin $>$ 1-1,5 x ULN och förekommande ASAT) baserat på resultaten av den populationsfarmakokinetiska analysen.

Farmakokinetiken för ixazomib fastställdes vid 4 mg (N = 12) hos patienter med normal leverfunktion, vid 2,3 mg (totalt bilirubin $>$ 1,5-3 x ULN, N = 13) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion

och vid 1,5 mg (totalt bilirubin > 3 x ULN, N = 18) hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Obunden dosnormaliserad AUC var 27% högre hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på resultaten från den populationsfarmakokinetiska analysen är farmakokinetiken för ixazomib liknande hos patienter med normal njurfunktion som hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance \geq 30 ml/min).

Farmakokinetiken för ixazomib fastställdes vid en dos på 3 mg hos patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance \geq 90 ml/min, N = 18), allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min, N = 14) eller kronisk njursvikt (ESRD) som kräver dialys (N = 6). Obunden AUC var 38% högre hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursvikt som kräver dialys jämfört med patienter med normal njurfunktion. De koncentrationer av ixazomib som uppmättes under hemodialyssessionen i början och i slutet av dialysatorn var liknande, vilket tyder på att ixazomib inte kan dialyseras (se avsnitt 4.2).

Ålder, kön, etnicitet

Ingen kliniskt betydelsefull effekt observerades för ålder (23-91 år), kön, kroppsytans area (1,2-2,7 m²) eller etnicitet på ixazomibs clearance baserat på resultaten från en populationsfarmakokinetisk analys. Medelvärde-AUC var 35% högre hos asiatiska patienter, men det fanns ett överlapp av AUC-värden för ixazomib bland vita och asiatiska patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mutagenicitet

Ixazomib var inte mutagent i en bakteriell omvänd mutationsanalys (Ames test) eller klastogent i en mikronukleär benmärgsanalys på möss. Ixazomib var positivt i ett *in vitro*-test för klastogenicitet i humana lymfocyter i perifert blod. Dock var ixazomib negativt i en Comet-analys *in vivo* på möss, där procentuellt svans-DNA utvärderades i mage och lever. Därmed finns övervägande evidens för att ixazomib inte kan anses utgöra någon genotoxikologisk risk.

Reproduktiv och embryofetal utveckling

Ixazomib orsakade endast embryofetal toxicitet hos gravida råttor och kaniner vid doser som var toxiska för modern och vid exponeringar som var något högre än dem som observerades hos patienter som fick den rekommenderade dosen. Fertilitetsstudier och studier på tidig embryonal utveckling, samt toxicologi före och efter födseln har inte utförts med ixazomib, men utvärdering av vävnad från reproduktionsorgan utfördes i allmänna toxicitetsstudier. Inga effekter på grund av behandling med ixazomib sågs i reproduktionsorgan hos hane och hona i studier på upp till 6 månader på råttor och upp till 9 månader på hundar.

Toxicologi och/eller farmakologi hos djur

I toxicitetsstudier med upprepade doser som utfördes i flera cykler på råttor och hundar omfattade de huvudsakliga målorganen magtarmkanalen, lymfatiska vävnader och nervsystemet. I 9-månadersstudien (10 cykler) på hundar som administrerades oralt efter ett doseringsschema som efterliknade den kliniska regimen (28-dagarscykel) var de mikroskopiska neuronala effekterna minimala och kunde bara observeras vid 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Majoriteten av målorgansfynden visade på partiell eller fullständig återställning efter att behandlingen satts ut, med undantag för neuronala fynd i lumbal-spinalganglion och baksträngen.

Efter oral administrering visade en vävnadsdistributionsstudie på råttor att hjärnan och ryggmärgen var bland de vävnader som hade lägst nivåer, vilket tyder på att ixazomibs genomträngningsförmåga genom blod-hjärnbarriären verkar vara begränsad. Relevansen för människa är dock okänd.

Icke-kliniska säkerhetsfarmakologiska studier både *in vitro* (på hERG-kanaler) och *in vivo* (på telemetrisk studerade hundar efter en enkel oral administrering) visade inga effekter av ixazomib på kardiovaskulära eller respiratoriska funktioner vid AUC som är mer än 8-faldigt högre än det kliniska värdet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Talk

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

NINLARO 3 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Talk

Kapselns skal

Gelatin
Titandioxid (E171)
Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack
Propylenglykol
Kaliumhydroxid
Svart järnoxid (E172)

NINLARO 4 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat
Talk

Kapselns skal

Gelatin

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack

Propylenglykol

Kaliumhydroxid

Svart järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-aluminium/aluminiumblister försluten i en plånboksförpackning innehållande en kapsel. Tre enskilda plånboksförpackningar är förpackade i en kartong.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ixazomib är cytotoxiskt. Kapseln ska inte avlägsnas förrän strax innan dosering. Kapslarna ska inte öppnas eller krossas. Direktkontakt med kapselns innehåll ska undvikas. Om en kapsel går sönder, undvik dammspridning under rengöring. Vid kontakt, tvätta noga med tvål och vatten.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 November 2016

Datum för den senaste förnyelsen: 16 september 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Takeda GmbH
Production Site Singen
Robert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Tyskland

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Craven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärd:

Beskrivning	Förfalldatum
Effektstudie efter det att läkemedlet godkänts (PAES) C16010: Att lämna in en interimrapport om total överlevnad vid tidpunkten för den 3:e interimanalysen och att lämna in en slutrapport om den slutliga analysen av OS från den randomiserade, dubbelblinda fas 3-studien C16010 på vuxna patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom.	December 2019

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14a(4) i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
C16014: För att ytterligare undersöka effekten ska innehavaren av godkännandet för försäljning utföra en randomiserad, dubbelblind multicenterstudie i fas 3 som jämför ixazomib plus lenalidomid och dexametason med placebo plus lenalidomid och dexametason hos vuxna patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom för vilka stamcellstransplantation (SCT) inte är lämplig och lämna in slutrapporten för det primära effektmåttet PFS.	December 2020
C16019: För att ytterligare undersöka effekten ska innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahålla vidare OS/PFS2-data då cirka 200 dödsfall har inträffat från den randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblindade studien i fas 3 av ixazomib i underhållsbehandling hos patienter med multipelt myelom efter SCT.	December 2019
NSMM-5001: Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utföra en global, prospektiv, icke-interventionell observationsstudie på patienter med multipelt myelom och lämna in en rapport med beskrivande data för 1 000 patienter inkluderande 200 RRMM-patienter behandlade med ixazomib.	December 2019

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

3 förpackningar à 1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1094/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NINLARO 2,3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1094/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NINLARO 2,3 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Kapslarna får inte krossas, öppnas eller tuggas. NINLARO-kapseln ska sväljas hel med vatten samma tid varje vecka, minst en timme före eller minst två timmar efter måltid.

Ta inte ut kapseln ur förpackningen förrän du ska ta en dos.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PLÅNBOKSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 3 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

3 förpackningar à 1 hård kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1094/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NINLARO 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 3 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1094/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NINLARO 3 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 3 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Kapslarna får inte krossas, öppnas eller tuggas. NINLARO-kapseln ska sväljas hel med vatten samma tid varje vecka, minst en timme före eller minst två timmar efter måltid.

Ta inte ut kapseln ur förpackningen förrän du ska ta en dos.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PLÅNBOKSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 4 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

3 förpackningar à 1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1094/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NINLARO 4 mg

17. UNIK IDENTITETS BETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETS BETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 4 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/16/1094/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

NINLARO 4 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN

PLÅNBOKSFÖRPACKNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 4 mg hårda kapslar
ixazomib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hård kapsel

1 hård kapsel

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Kapslarna får inte krossas, öppnas eller tuggas. NINLARO-kapseln ska sväljas hel med vatten samma tid varje vecka, minst en timme före eller minst två timmar efter måltid.

Ta inte ut kapseln ur förpackningen förrän du ska ta en dos.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Takeda Pharma A/S

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

PLÅNBOKSBLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar
NINLARO 3 mg hårda kapslar
NINLARO 4 mg hårda kapslar
ixazomib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad NINLARO är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar NINLARO
3. Hur du tar NINLARO
4. Eventuella biverkningar
5. Hur NINLARO ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad NINLARO är och vad det används för

Vad NINLARO är

NINLARO är ett cancerläkemedel som innehåller ixazomib, en ”proteasomhämmare”.

NINLARO används för att behandla en cancer i benmärgen som kallas multipelt myelom. Dess aktiva substans ixazomib verkar genom att blockera funktionen hos proteasomer. Dessa är strukturer inne i cellen som bryter ned proteiner och är viktiga för cellernas överlevnad. Eftersom myelomceller producerar mycket proteiner kan de dödas med proteasomhämmare genom att proteasomernas funktion blockeras.

Vad NINLARO används för

NINLARO används för att behandla vuxna med multipelt myelom. NINLARO kommer att ges till dig tillsammans med lenalidomid och dexametason, som är andra läkemedel som används för att behandla multipelt myelom.

Vad multipelt myelom är

Multipelt myelom är en blodcancer som påverkar en typ av cell som kallas för plasmacell. En plasmacell är en blodcell som normalt producerar proteiner för att bekämpa infektioner. Människor med multipelt myelom har cancerartade plasmaceller, som även kallas för myelomceller, och de kan skada skelettet. Protein som produceras av myelomceller kan skada njurarna. Behandling mot multipelt myelom inkluderar att man dödar myelomceller och minskar sjukdomens symtom.

2. Vad du behöver veta innan du tar NINLARO

Ta inte NINLARO:

- om du är allergisk mot ixazomib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du är osäker på om det som nämns ovan gäller dig, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar NINLARO.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar NINLARO om:

- du tidigare har haft blödningar
- du har ihållande illamående, kräkningar eller diarré
- du tidigare har haft nervproblem som t.ex. stickningar eller domningar
- du tidigare har haft svullnader
- du har ett långvarigt hudutslag
- du har eller har haft problem med lever eller njurar, eftersom din dos kan behöva justeras.

Din läkare kommer att undersöka dig och du kommer att övervakas noga under behandlingen. Innan du börjar ta NINLARO och under behandlingen kommer du att ta blodprover för att kontrollera om du har tillräckligt med blodceller.

Barn och ungdomar

NINLARO rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och NINLARO

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även eventuella receptfria läkemedel, t.ex. vitaminer eller naturläkemedel. Detta beror på att andra läkemedel kan påverka hur NINLARO fungerar. Tala särskilt om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar något av följande läkemedel: karbamazepin, fenytoin, rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*). Dessa läkemedel ska undvikas eftersom de kan minska NINLAROs effekt.

Graviditet och amning

NINLARO rekommenderas inte under graviditet eftersom det kan skada det ofödda barnet. Amning ska avbrytas när man tar NINLARO.

Undvik att bli gravid eller amma när du behandlas med NINLARO. Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Vare sig du är kvinna eller man måste du om du är fertil använda ett effektivt preventivmedel under pågående behandling och i 90 dagar efter behandlingen. Kvinnor som använder hormonella preventivmedel ska även använda barriärpreventivmedel. Tala omedelbart om för din läkare om du eller din partner blir gravid under behandlingen med NINLARO.

Eftersom NINLARO ges i kombination med lenalidomid ska du följa preventivmedelsprogrammet för lenalidomid då lenalidomid kan vara skadligt för det ofödda barnet.

Se bipacksedeln för lenalidomid och dexametason för mer information om graviditet och amning.

Körförmåga och användning av maskiner

NINLARO kan ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Du kan känna dig trött och yr när du har tagit NINLARO. Framför inte fordon och använd inte maskiner om du får dessa biverkningar.

3. Hur du tar NINLARO

NINLARO måste ordinerats åt dig av en läkare med erfarenhet av att behandla multipelt myelom. Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar.

NINLARO används med lenalidomid (ett läkemedel som påverkar hur ditt immunförsvar fungerar) och dexametason (ett antiinflammatoriskt läkemedel).

NINLARO, lenalidomid och dexametason tas i 4-veckorsbehandlingscykler. NINLARO tas en gång i veckan (på samma veckodag) under de första 3 veckorna av denna cykel.

Den rekommenderade dosen är en 4 mg-kapsel som tas genom munnen.

Den rekommenderade dosen lenalidomid är 25 mg som tas varje dag de första 3 veckorna i cykeln.

Den rekommenderade dosen dexametason är 40 mg som tas en gång i veckan, på samma dag under alla 4 veckorna av cykeln.

Doseringsschema: NINLARO tillsammans med lenalidomid och dexametason

✓ Ta läkemedlet

	Vecka 1		Vecka 2		Vecka 3		Vecka 4	
	Dag 1	Dag 2 till 7	Dag 8	Dag 9 till 14	Dag 15	Dag 16 till 21	Dag 22	Dag 23 till 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Dagligen	✓	✓ Dagligen	✓	✓ Dagligen		
Dexametason	✓		✓		✓		✓	

Du bör läsa bipacksedlarna för dessa andra läkemedel för ytterligare information om deras användning och effekter.

Om du har lever eller njurproblem kan din läkare komma att förskriva NINLARO kapslar som innehåller 3 mg. Om du har biverkningar kan din läkare komma att förskriva NINLARO kapslar som innehåller 3 mg eller 2,3 mg. Läkaren kan också justera doserna på dina andra läkemedel.

Hur och när du tar NINLARO

- Ta NINLARO minst en timme före eller minst två timmar efter måltid.
- Svälj kapseln hel med vatten. Kapseln får inte krossas, tuggas eller öppnas.
- Låt inte kapselns innehåll komma i kontakt med din hud. Om pulvret av misstag kommer i kontakt med din hud, tvätta noga med tvål och vatten. Om en kapsel går sönder, undvik dammspridning under rengöring.

Om du har tagit för stor mängd av NINLARO

Om du har tagit för stor mängd av NINLARO ska du tala med läkare eller omedelbart uppsöka sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Längden på behandlingen med NINLARO

Du ska fortsätta med behandlingen tills läkaren säger att du ska sluta.

Om du har glömt att ta NINLARO

Om du glömt en dos eller en dos försenats ska du ta dosen så länge som det är mer än 3 dagar eller 72 timmar kvar till nästa schemalagda dos. Ta inte en glömd dos om det är mindre än 3 dagar eller 72 timmar kvar till nästa schemalagda dos.

Om du kräks efter att ha tagit en dos ska du inte ta en extra dos. Ta nästa dos som vanligt när det är dags.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande mycket vanliga och allvarliga biverkningar som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- lågt antal blodplättar (trombocytopeni) som kan öka risken för näsblödningar och du kan lättare få blåmärken
- illamående, kräkningar och diarré
- domningar, stickande eller brännande känsla i händer eller fötter (perifer neuropati)
- svullnad i ben eller fötter (perifert ödem)
- hudutslag som kan klia och förekomma såväl på några få områden på kroppen som över hela kroppen.

Tala också omedelbart om för läkare om du får någon av följande sällsynta biverkningar som kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare:

- allvarliga hudutslag som röda eller lila knölar (Sweet's syndrom) eller utslag med hudflagor och sår i munhåla (Stevens-Johnsons syndrom)
- muskelsvaghet, känselbortfall i tår och fötter eller svårt att röra på benen (transversell myelit)
- synförändringar, förändrat medvetandetillstånd eller krampanfall (posteriort reversibelt encefalopati syndrom)
- cancerceller som dör snabbt och kan orsaka yrsel, minskad urinering, förvirring, kräkningar, illamående, svullnad, andfåddhet eller hjärtrytmrubbningar (tumörlyssyndrom)
- sällsynt blodsjukdom orsakad av blodkoagel och kan orsaka trötthet, feber, blåmärken, näsblödningar, minskad urinering (trombotisk trombocytopen purpura).

Andra möjliga biverkningar

Tala om för läkare eller apotekspersonal om någon av biverkningarna nedan blir allvarlig.

Mycket vanliga biverkningar som kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare:

- förstoppning
- ryggsmärta
- förkylningssymtom (övre luftvägsinfektion)
- trötthet eller svaghet
- minskat antal vita blodkroppar som kallas neutrofiler (neutropeni), vilket kan öka risken för infektion
- ingen lust att äta (minskad aptit)
- oregelbunden hjärtrytm (arytmi)
- synproblem, inklusive dimsyn, torra ögon och röda ögon (konjunktivit)

Vanliga biverkningar som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare:

- reaktivering av vattkoppsvirus (bältros) som kan orsaka hudutslag och smärta (herpes zoster)
- sänkt blodtryck (hypotoni)
- andfåddhet eller ihållande hosta eller väsande andning (hjärtsvikt)
- gulfärgning av ögon och hud (gulsot som kan vara ett symtom på nedsatt leverfunktion)
- låga kaliumnivåer i blodet (hypokalemi)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur NINLARO ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterförpackningar, plånboksförpackningen och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Ta inte ut kapslarna ur förpackningen förrän du ska ta en dos.

Använd inte detta läkemedel om du ser skador eller tecken på att läkemedelsförpackningen har öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

NINLARO 2,3 mg hård kapsel:

- Den aktiva substansen är ixazomib. Varje kapsel innehåller 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - I kapseln: mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat och talk.
 - Kapselns skal innehåller: gelatin, titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172)
 - Tryckfärgen innehåller: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

NINLARO 3 mg hård kapsel:

- Den aktiva substansen är ixazomib. Varje kapsel innehåller 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - I kapseln: mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat och talk
 - Kapselns skal innehåller: gelatin, titandioxid (E171) och svart järnoxid (E172)
 - Tryckfärgen innehåller: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

NINLARO 4 mg hård kapsel:

- Den aktiva substansen är ixazomib. Varje kapsel innehåller 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat).
- Övriga innehållsämnen är:
 - I kapseln: mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat och talk.
 - Kapselns skal innehåller: gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172)
 - Tryckfärgen innehåller: shellack, propylenglykol, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

NINLARO 2,3 mg hård kapsel: Ljusrosa, storlek 4, märkt med ”Takeda” på överdelen och ”2.3 mg” på underdelen av höljet med svart färg.

NINLARO 3 mg hård kapsel: Ljusgrå, storlek 4, märkt med ”Takeda” på överdelen och ”3 mg” på underdelen av höljet med svart färg.

NINLARO 4 mg hård kapsel: Ljusorange, storlek 3, märkt med ”Takeda” på överdelen och ”4 mg” på underdelen av höljet med svart färg.

Varje förpackning innehåller 3 hårda kapslar (tre enskilda kartonger som vardera innehåller en blisterkarta i plånboksförpackning. Varje blister innehåller en kapsel).

Innehavare av godkännande för försäljning

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Tillverkare

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

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

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

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti
Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

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

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

France
Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

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

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

Ísland
Vistor hf.
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

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

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

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

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

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

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

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

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

Suomi/Finland
Takeda 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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.