

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde
NINLARO 3 mg kapsler, harde
NINLARO 4 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde

Hver kapsel inneholder 2,3 mg iksazomib (som 3,3 mg iksazomibsitrat)

NINLARO 3 mg kapsler, harde

Hver kapsel inneholder 3 mg iksazomib (som 4,3 mg iksazomibsitrat)

NINLARO 4 mg kapsler, harde

Hver kapsel inneholder 4 mg iksazomib (som 5,7 mg iksazomibsitrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde

Lys rosa, størrelse 4 hard gelatinkapsel, merket "Takeda" på overdelen og "2.3 mg" på underdelen med svart blekk.

NINLARO 3 mg kapsler, harde

Lys grå, størrelse 4 hard gelatinkapsel, merket "Takeda" på overdelen og "3 mg" på underdelen med svart blekk.

NINLARO 4 mg kapsler, harde

Lys orange, størrelse 3 hard gelatinkapsel, merket "Takeda" på overdelen og "4 mg" på underdelen med svart blekk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason er indisert til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst én tidligere behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og overvåkes av en lege med erfaring i håndtering av myelomatose.

Dosering

Anbefalt startdose av iksazomib er 4 mg administrert oralt én gang i uken på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers behandlingssyklus.

Anbefalt startdose for lenalidomid er 25 mg administrert daglig på dag 1 til 21 i en 28-dagers behandlingssyklus.

Anbefalt startdose for deksametason er 40 mg administrert på dag 1, 8, 15 og 22 i en 28-dagers behandlingssyklus.

Doseringsskjema: iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason

28-dagers syklus (en 4-ukers syklus)								
	Uke 1		Uke 2		Uke 3		Uke 4	
	Dag 1	Dag 2 til 7	Dag 8	Dag 9 til 14	Dag 15	Dag 16 til 21	Dag 22	Dag 23 til 28
Iksazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Daglig	✓	✓ Daglig	✓	✓ Daglig		
Deksametason	✓		✓		✓		✓	

✓ = inntak av legemiddel

For ytterligere informasjon angående lenalidomid og deksametason henvises det til preparatomtalen for disse legemidlene.

Før oppstart av en ny behandlingssyklus:

- Absolutt antall nøytrofile bør være $\geq 1\,000/\text{mm}^3$
- Antall blodplater bør være $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- Ikke-hematologisk toksisitet bør, basert på legens vurdering, generelt være gjenopprettet til pasientens baseline eller $\leq$ grad 1

Behandling bør fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandling med iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason i mer enn 24 sykluser skal baseres på en individuell nytte-risikovurdering, siden data for toleranse og toksisitet utover 24 sykluser er begrenset (se pkt. 5.1).

Forsinkede eller uteblitte doser

Ved tilfeller av forsinket eller uteblitt iksazomib-dose, bør dosen kun tas hvis det er ≥ 72 timer til neste planlagte dose. En uteblitt dose skal ikke tas innenfor 72 timer før neste planlagte dose. Det skal ikke tas en dobbelt dose som erstatning for en uteblitt dose.

Hvis pasienten kaster opp etter å ha tatt en dose, bør ikke pasienten ta en ny dose, men fortsette med dosering ved tidspunkt for neste planlagte dose.

Doseendringer

Dosereduksjonstrinn for iksazomib presenteres i tabell 1 og retningslinjer for doseendringer angis i tabell 2.

Tabell 1: Dosereduksjonstrinn for iksazomib

Anbefalt startdose*	Første reduksjon til	Andre reduksjon til	Avbryt behandling
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Anbefalt redusert dose på 3 mg ved tilfeller av moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon, alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse.

En alternerende doseendring anbefales for iksazomib og lenalidomid ved overlappende toksisitet med trombocytopeni, nøytropeni og utslett. For disse toksisitetene er første doseendringstrinn å holde

tilbake/ redusere lenalidomid. Det henvises til preparatomtalen for lenalidomid, pkt. 4.2 for dosereduksjon ved disse toksisitetene.

Tabell 2: Retningslinjer for doseendringer for iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason

Hematologisk toksisitet	Anbefalte tiltak
Trombocytopeni (antall blodplater)	
Antall blodplater < 30 000/mm ³	• Hold tilbake iksazomib og lenalidomid til antall blodplater $\geq$ 30 000/mm³. • Ved bedring, gjenoppta lenalidomid på neste lavere dosenivå i henhold til preparatomtalen og gjenoppta iksazomib på samme dosenivå. • Hvis antall blodplater faller til < 30 000 mm³ igjen, hold tilbake iksazomib og lenalidomid til antall blodplater $\geq$ 30 000/mm³. • Ved bedring, gjenoppta iksazomib på neste lavere dosenivå og gjenoppta lenalidomid på samme dosenivå.*
Nøytropeni (absolutt antall nøytrofile)	
Absolutt antall nøytrofile < 500/mm ³	• Hold tilbake iksazomib og lenalidomid til absolutt antall nøytrofile $\geq$ 500/mm³. Vurder å legge til G-CSF i henhold til kliniske retningslinjer. • Ved bedring, gjenoppta lenalidomid på neste lavere dosenivå i henhold til preparatomtalen og gjenoppta iksazomib på samme dosenivå. • Hvis absolutt antall nøytrofile faller til < 500/mm³ igjen, hold tilbake iksazomib og lenalidomid til absolutt antall nøytrofile er $\geq$ 500/mm³. • Ved bedring, gjenoppta iksazomib på neste lavere dosenivå og gjenoppta lenalidomid på samme dosenivå.*
Ikke-hematologisk toksisitet	
Utslett	
Grad [†] 2 eller 3	• Hold tilbake lenalidomid til utslett bedres til $\leq$ grad 1. • Ved bedring, gjenoppta lenalidomid på neste lavere dosenivå i henhold til preparatomtalen. • Hvis utslett av grad 2 eller 3 oppstår igjen, hold tilbake iksazomib og lenalidomid til utslettet bedres til $\leq$ grad 1. • Ved bedring, gjenoppta iksazomib på neste lavere dosenivå og gjenoppta lenalidomid på samme dosenivå.*
Grad 4	Avbryt behandlingsregimet.
Perifer nevropati	
Grad 1 perifer nevropati med smerte eller Grad 2 perifer nevropati	• Hold tilbake iksazomib til perifer nevropati bedres til $\leq$ grad 1 uten smerte eller til pasientens baseline. • Ved bedring, gjenoppta iksazomib på samme dosenivå.
Grad 2 perifer nevropati med smerte eller Grad 3 perifer nevropati	• Hold tilbake iksazomib. Toksisitet bør, etter legens vurdering, generelt bedres til pasientens baseline eller $\leq$ grad 1 før iksazomib gjenopptas. • Ved bedring, gjenoppta iksazomib på neste lavere dosenivå.
Grad 4 perifer nevropati	Avbryt behandlingsregimet.

Hematologisk toksisitet	Anbefalte tiltak
Annen ikke-hematologisk toksisitet	
Annen Grad 3 eller 4 ikke-hematologisk toksisitet	• Hold tilbake iksazomib. Toksisitet bør, etter legens vurdering, generelt bedres til pasientens baseline eller høyst grad 1 før iksazomib gjenopptas. • Hvis det tilskrives iksazomib, gjenoppta iksazomib på neste lavere dosenivå etter bedring.

*Ved ytterligere tilfeller, alterner doseendring av lenalidomid og iksazomib

*Gradering basert på National Cancer Institute Common Technology Criteria (CTCAE) versjon 4.03

Samtidig inntak av andre legemidler

Antiviral profylakse bør vurderes hos pasienter som behandles med iksazomib for å redusere risikoen for herpes zoster-reakivering. Pasienter inkludert i studier med iksazomib som fikk antiviral profylakse hadde lavere forekomst av herpes zoster-infeksjon sammenlignet med pasienter som ikke fikk profylakse.

Tromboseprofylakse anbefales hos pasienter som behandles med iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, og skal baseres på en vurdering av pasientens underliggende risiko og kliniske status.

For andre legemidler som det kan være nødvendig å ta samtidig, henvises det til preparatomtalen for lenalidomid og deksametason.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Dosejustering av iksazomib er ikke nødvendig hos pasienter over 65 år.

Avbrutt behandling hos pasienter > 75 år ble rapportert hos 13 pasienter (28 %) i iksazomib-regimet og 10 pasienter (16 %) i placeboregimet. Hjerterytmier hos pasienter > 75 år ble observert hos 10 pasienter (21 %) i iksazomib-regimet og 9 pasienter (15 %) i placeboregimet.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering av iksazomib er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $\leq$ øvre normalgrense (ULN) og aspartataminotransferase (ASAT) > ULN eller total bilirubin > 1-1,5 x ULN og enhver ASAT). Den reduserte dosen på 3 mg anbefales hos pasienter med moderat (total bilirubin > 1,5-3 x ULN) eller alvorlig (total bilirubin > 3 x ULN) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering av iksazomib er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\geq$ 30 ml/min). Den reduserte dosen på 3 mg anbefales hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller terminal nyresykdom (ESRD) som krever dialyse. iksazomib er ikke dialyserbart og kan derfor administreres uten å ta hensyn til tidspunkt for dialyse (se pkt. 5.2).

Det henvises til preparatomtalen for lenalidomid for doseanbefalinger hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av iksazomib hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Iksazomib er til oral bruk.

Iksazomib bør tas til omtrent samme tidspunkt på dag 1, 8 og 15 i hver behandlingssyklus, minst 1 time før eller minst 2 timer etter mat (se pkt. 5.2). Kapselen skal svelges hel med vann. Den skal ikke knuses, tygges eller åpnes (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Siden iksazomib administreres i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, henvises det til preparatomtalene for disse legemidlene for ytterligere kontraindikasjoner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Siden iksazomib administreres i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, henvises det til preparatomtalene for disse legemidlene for ytterligere advarsler og forsiktighetsregler.

Trombocytopeni

Trombocytopeni har vært rapportert med iksazomib (se pkt. 4.8) med blodplatenadir typisk sett mellom dag 14-21 i hver 28-dagers syklus, med bedring til baseline blodplatetall ved starten av neste syklus (se pkt. 4.8).

Antall blodplater skal måles minst månedlig under behandling med iksazomib. Hyppigere målinger skal overveies i løpet av de tre første syklusene i henhold til preparatomtalen for lenalidomid. Trombocytopeni kan håndteres med doseendringer (se pkt. 4.2) og blodplateoverføringer i henhold til gjeldende medisinske retningslinjer.

Gastrointestinal toksisitet

Diaré, forstoppelse, kvalme og oppkast har vært rapportert med iksazomib, noen ganger med behov for antiemetika og antidiarroika, og støttebehandling (se pkt. 4.8). Dosen bør justeres ved alvorlige (grad 3-4) symptomer (se pkt. 4.2). Ved alvorlige gastrointestinale tilfeller anbefales overvåking av serumkalium-nivåer.

Perifer nevropati

Perifer nevropati har vært rapportert med iksazomib (se pkt. 4.8). Pasienten skal overvåkes med tanke på symptomer på perifer nevropati. Pasienter som opplever ny eller forverret perifer nevropati, kan ha bruk for doseendringer (se pkt. 4.2).

Perifert ødem

Perifert ødem har vært rapportert med iksazomib (se pkt. 4.8). Pasienten skal evalueres med tanke på underliggende årsaker og motta støttebehandling etter behov. Dosen av deksametason skal justeres i henhold til preparatomtalen eller iksazomib ved symptomer av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Kutane reaksjoner

Utslett har vært rapportert med iksazomib (se pkt. 4.8). Utslett skal håndteres med støttebehandling eller med doseendring ved grad 2 eller høyere (se pkt. 4.2). Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR) inkludert toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være

livstruende eller dødelig, har i sjeldne tilfeller også vært rapportert i forbindelse med behandling med iksazomib (se pkt. 4.8).

På forskrivningstidspunktet skal pasienten gjøres oppmerksom på tegn og symptomer og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner. Dersom tegn og symptomer på disse reaksjonene oppstår, skal behandling med iksazomib avbrytes umiddelbart og en alternativ behandling bør vurderes (etter behov).

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig reaksjon som SJS eller TEN ved bruk av iksazomib, skal behandling med iksazomib ikke på noe tidspunkt gjenopptas hos denne pasienten.

Trombotisk mikroangiopati

Tilfeller av trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), er rapportert hos pasienter som fikk iksazomib. Noen av disse hendelsene har vært dødelige. Tegn og symptomer på TMA må overvåkes. Hvis det er mistanke om denne diagnosen, må iksazomib seponeres og pasienten vurderes for mulig TMA. Hvis diagnosen TMA er utelukket, kan bruk av iksazomib startes på nytt. Sikkerheten ved å starte iksazomib-behandling på nytt hos pasienter som tidligere har opplevd TMA, er ikke kjent.

Hepatotoksisitet

Legemiddelinduserte leverskader, hepatocellulær skade, hepatisk steatose, cholestatisk hepatitt og hepatotoksisitet har vært rapportert med iksazomib i mindre vanlige tilfeller (se pkt. 4.8). Hepatiske enzymer skal overvåkes jevnlig, og dosen skal justeres ved symptomer av grad 3 eller 4 (se pkt. 4.2).

Graviditet

Kvinner skal unngå å bli gravide under behandling med iksazomib. Hvis iksazomib brukes under graviditet eller hvis pasienten blir gravid under behandling med iksazomib, skal pasienten informeres om den potensielle faren for fosteret.

Fertile kvinner må bruke sikker prevensjon under og opp til 90 dager etter behandling med iksazomib (se pkt. 4.5 og 4.6). Kvinner som bruker hormonell prevensjon, må bruke barriereprevensjon i tillegg.

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom

Posterior reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) har forekommet hos pasienter som har fått iksazomib. PRES er en sjelden, reversibel nevrologisk sykdom som kan føre til kramper, hypertensjon, hodepine, endret bevissthet og synsforstyrrelser. Avbildning av hjernen, fortrinnsvis MR-scanning, brukes for å bekrefte diagnose. Hos pasienter som utvikler PRES, skal behandling med iksazomib avbrytes.

Sterke CYP3A-induktorer

Sterke induktorer kan redusere effekten av iksazomib. Samtidig inntak av sterke CYP3A-induktorer som karbamazepin, fenytoin, rifampicin og johannesurt (*Hypericum perforatum*) bør unngås (se pkt. 4.5 og 5.2). Pasienter skal overvåkes nøye for sykdomskontroll dersom samtidig inntak av sterke CYP3A-induktorer ikke kan unngås.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

CYP-hemmere

Samtidig inntak av iksazomib og klaritromycin, en sterk CYP3A-hemmer, resulterte ikke i klinisk betydningsfull endring i systemisk eksponering for iksazomib. C_{max} for iksazomib ble redusert med

4 % og AUC økte med 11 %. Dosejustering er derfor ikke nødvendig for iksazomib i kombinasjon med sterke CYP3A-hemmere.

Samtidig inntak av iksazomib og sterke CYP1A2-hemmere resulterte ikke i klinisk betydningsfull endring i systemisk eksponering for iksazomib basert på resultater fra farmakokinetiske populasjonsanalyser. Dosejustering er derfor ikke nødvendig for iksazomib i kombinasjon med sterke CYP1A2-hemmere.

CYP-induktorer

Samtidig inntak av iksazomib og rifampicin reduserte $C_{\max}$ for iksazomib med 54 % og AUC med 74 %. Samtidig inntak av sterke CYP3A-induktorer og iksazomib anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

Effekten av iksazomib på andre legemidler

Iksazomib er ikke en reversibel eller tidsavhengig hemmer av CYP-isoenzymene 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5. Iksazomib induserer ikke CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5-aktivitet eller tilsvarende immunreaktive proteinnivå. Det er ikke forventet at iksazomib genererer legemiddelinteraksjoner via CYP-hemming eller -induksjon.

Transportørbaserte interaksjoner

Iksazomib er et substrat for P-gp med lav affinitet. Iksazomib er ikke substrat for BCRP, MRP2 eller hepatisk OATP. Iksazomib hemmer ikke P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K. Iksazomib forventes ikke å forårsake transportørmedierte legemiddelinteraksjoner.

Orale antikonsepsjonsmidler

Når iksazomib tas samtidig med deksametason, som er kjent for å være en svak til moderat induktor av CYP3A4 i tillegg til andre enzymer og transportører, skal risikoen for redusert effekt av orale antikonsepsjonsmidler vurderes. Kvinner som bruker hormonell prevensjon, må bruke barriereprevensjon i tillegg.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Siden iksazomib tas i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, henvises det til preparatomtalene for disse legemidlene for ytterligere informasjon om fertilitet, graviditet og amming.

Fertile kvinner/prevensjon hos menn og kvinner

Mannlige og kvinnelige pasienter som er fertile må bruke effektiv prevensjon under og i 90 dager etter behandling. Iksazomib anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Når iksazomib gis sammen med deksametason, som er kjent for å være en svak til moderat induktor av CYP3A4 i tillegg til andre enzymer og transportører, skal risikoen for redusert effekt av orale antikonsepsjonsmidler vurderes. Kvinner som bruker hormonell prevensjon, må derfor bruke barriereprevensjon i tillegg.

Graviditet

Iksazomib er ikke anbefalt under graviditet, da den kan forårsake føtal skade dersom det administreres til gravide kvinner. Kvinner skal derfor unngå å bli gravide under behandling med iksazomib.

Det er ingen data på bruk av iksazomib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3).

Iksazomib blir gitt i kombinasjon med lenalidomid. Lenalidomid er strukturelt beslektet med talidomid. Talidomid er et kjent teratogent virkestoff hos mennesker og forårsaker alvorlige og livstruende fostermisdannelser. Dersom lenalidomid tas under graviditet, er en teratogen effekt forventet hos mennesker. Betingelsene i det graviditetsforebyggende programmet for lenalidomid må følges av alle pasienter, såfremt det ikke er pålitelig evidens for at pasienten ikke kan få barn. Se den gjeldende preparatomtalen for lenalidomid.

Amming

Det er ukjent om iksazomib og/eller metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Studier på dyr foreligger ikke. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal derfor opphøre ved behandling.

Iksazomib vil bli gitt i kombinasjon med lenalidomid, og amming skal derfor avsluttes på grunn av bruken av lenalidomid.

Fertilitet

Det er ikke utført fertilitetsstudier med iksazomib (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Iksazomib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Tretthet (Fatigue) og svimmelhet har vært observert i kliniske studier. Pasienter skal rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner hvis de opplever noen av disse symptomene.

4.8 Bivirkninger

Siden iksazomib tas i kombinasjon med lenalidomid og deksametason, henvises det til preparatomtalene for disse legemidlene for ytterligere bivirkninger.

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen for NINLARO er basert på tilgjengelige data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring til dags dato. Bivirkningsfrekvensene som er beskrevet nedenfor og i tabell 3, er fastslått på bakgrunn av data generert fra kliniske studier.

Med mindre annet er angitt er dataene nedenfor samlede sikkerhetsdata fra den sentrale, globale fase 3-studien C16010 (n = 720) og den dobbeltblinde, placebokontrollerte C16010-oppfølgingsstudien «China Continuation Study» (n = 115). De hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 20\%$) hos 418 pasienter behandlet i iksazomib-regimet og 417 pasienter behandlet i placeboregimet var diaré (47 % vs. 38 %), trombocytopeni (41 % vs. 24 %), nøytropeni (37 % vs. 36 %), forstoppelse (31 % vs. 24 %), infeksjon i øvre luftveier (28 % vs. 24 %), perifer nevropati (28 % vs. 22 %), kvalme (28 % vs. 20 %), ryggsmarter (25 % vs. 21 %), utslett (25 % vs. 15 %), perifert ødem (24 % vs. 19 %), oppkast (23 % vs. 12 %) og bronkitt (20 % vs. 15 %). Alvorlige bivirkninger rapportert hos $\geq 2\%$ av pasienter inkluderte diaré (3 %), trombocytopeni (2 %) og bronkitt (2 %).

Tabell over bivirkninger

Følgende konvensjon brukes for klassifisering av bivirkningsfrekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innen hver organklasse rangeres bivirkningene etter frekvens, med svært vanlige bivirkninger først. Innen hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter avtagende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger hos pasienter behandlet med iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (alle grader, grad 3 og grad 4)

Organklasse / Bivirkning	Bivirkninger (alle grader)	Bivirkninger grad 3	Bivirkninger grad 4
Infeksiøse og parasittære sykdommer			
Øvre luftveisinfeksjon	Svært vanlige	Vanlige	
Bronkitt	Svært vanlige	Vanlige	
Herpes zoster	Vanlige	Vanlige	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Trombocytopeni*	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Nøytropeni*	Svært vanlige	Svært vanlige	Vanlige
Trombotisk mikroangiopati	Sjeldne		Sjeldne
Trombotisk trombocytopenisk purpura [†]	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			
Anafylaktisk reaksjon [†]	Sjeldne	Svært sjeldne	Svært sjeldne
Angioødem [†]	Sjeldne	Sjeldne	
Stoffskifte-og ernæringsbetingede sykdommer			
Tumorlysesyndrom [†]	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer			
Perifer nevropati*	Svært vanlige	Vanlige	
Posterior reversibelt encefalopati-syndrom* [†]	Sjeldne	Sjeldne	Sjeldne
Transvers myelitt [†]	Sjeldne	Sjeldne	
Gastrointestinale sykdommer			
Diaré	Svært vanlige	Vanlige	
Forstoppelse	Svært vanlige	Mindre vanlige	
Kvalme	Svært vanlige	Vanlige	
Oppkast	Svært vanlige	Mindre vanlige	
Hud- og underhudssykdommer			
Utslett*	Svært vanlige	Vanlige	
Stevens-Johnsons syndrom [†]	Sjeldne	Sjeldne	
Akutt febril nøytrofil dermatose	Sjeldne	Sjeldne	
Toksisk epidermal nekrolyse [†]	Sjeldne		Sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			
Ryggsmerter	Svært vanlige	Mindre vanlige	
Artralgi	Svært vanlige	Vanlige	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Perifert ødem	Svært vanlige	Vanlige	
Feber	Svært vanlige	Mindre vanlige	

*Representerer en sammenslåing av foretrukket terminologi

[†]Rapportert utenfor fase 3-studiene

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Avbrutte behandlinger

For hver bivirkning ble ett eller flere av de tre legemidlene seponert hos $\leq 3\%$ av pasientene i iksazomib-regimet.

Trombocytopeni

To prosent av pasientene i både iksazomib-regimet og placeboregimet hadde et blodplatetall $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ under behandling. Mindre enn 1 % av pasientene i begge regimene hadde et blodplatetall $\leq 5\,000/\text{mm}^3$ under behandling. Trombocytopeni resulterte i seponering av en eller flere av de tre legemidlene hos 2 % av pasientene i iksazomib-regimet og 3 % av pasientene i placeboregimet. Trombocytopeni resulterte ikke i økning av blødningstilfeller eller blodplateoverføringer.

Gastrointestinal toksisitet

Diaré resulterte i seponering av ett eller flere av de tre legemidlene hos 2 % i iksazomib-regimet og 1 % av pasientene i placeboregimet.

Utslett

Utslett forekom hos 25 % av pasientene i iksazomib-regimet sammenlignet med 15 % av pasientene i placeboregimet. Den vanligste typen utslett i begge regimene var makulopapuløse og makuløse utslett. Grad 3 utslett ble rapportert hos 3 % av pasientene i iksazomib-regimet sammenlignet med 2 % av pasientene i placeboregimet. Utslett resulterte i seponering av ett eller flere av de tre legemidlene hos < 1 % av pasienten i begge regimene.

Perifer nevropati

Perifer nevropati forekom hos 28 % av pasientene i iksazomib-regimet sammenlignet med 22 % av pasientene i placeboregimet. Bivirkninger av grad 3 perifer nevropati ble rapportert hos 2 % av pasientene i iksazomib-regimet sammenlignet med 1 % i placeboregimet. Den vanligst rapporterte bivirkningen var perifer sensorisk nevropati (21 % og 15 % i henholdsvis iksazomib- og placeboregimet). Perifer motorisk nevropati var ikke hyppig rapportert i noen av regimene (< 1 %). Perifer nevropati resulterte i seponering av ett eller flere av de tre legemidlene hos 3 % av pasientene i iksazomib-regimet sammenlignet med < 1 % av pasientene i placeboregimet.

Øyesykdommer

Det ble rapportert øyesykdommer under mange forskjellige foretrukne termer, men totalt sett var frekvensen 34 % hos pasienter i iksazomib-regimet og 28 % hos pasienter i placeboregimet. De vanligste bivirkningene var tåkesyn (6 % i iksazomib-regimet og 5 % i placeboregimet), tørt øye (6 % i iksazomib-regimet og 1 % i placeboregimet), konjunktivitt (8 % i iksazomib-regimet og 2 % i placeboregimet) og katarakt (13 % i iksazomib-regimet og 17 % i placeboregimet). Bivirkninger av grad 3 ble rapportert hos 6 % av pasientene i iksazomib-regimet og 8 % av pasientene i placeboregimet.

Andre bivirkninger

I de samlede dataene fra den sentrale, globale fase 3-studien C16010 (n = 720) og den dobbeltblinde, placebokontrollerte C16010-oppfølgingsstudien «China Continuation Study» (n = 115) forekom følgende bivirkninger med lignende frekvens mellom iksazomib og placebo: tretthet (fatigue) (28 % vs. 26 %), nedsatt appetitt (13 % vs. 11 %), hypotensjon (5 % vs. 4 %), hjertesvikt[†] (5 % i hver), arytm[†] (17 % vs. 16 %) og nedsatt leverfunksjon inklusiv enzymforandringer[†] (11 % vs. 9 %).

Frekvensen av alvorlige (grad 3-4) tilfeller av hypokalemi var høyere i iksazomib-regimet (7 %) enn i placeboregimet (2 %).

Fungal og viral lungebetennelse som resulterte i fatalt utfall ble sjeldent rapportert hos pasienter som fikk iksazomib, lenalidomid og deksametason i kombinasjon.

[†] Standardiserte MedDRA-spørreskjema (SMQ)

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er rapportert om overdosering hos pasienter som tar NINLARO. Symptomer på overdosering er generelt overensstemmende med de kjente risikoene ved NINLARO (se pkt. 4.8). Overdosering på 12 mg (tatt på én gang) har resultert i alvorlige bivirkninger, som alvorlig kvalme, aspirasjonspneumoni, flerorgansvikt og død.

Det er ingen kjent motgift ved overdosering av iksazomib. Ved tilfeller av overdosering, overvåk pasienten nøye for bivirkninger (se pkt. 4.8) og gi egnet støttende behandling. Iksazomib er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2).

Overdosering var vanligst hos pasienter som startet behandling med NINLARO. Viktigheten av å følge alle doseringsanvisningene nøye bør tas opp med pasienter som starter behandlingen. Be pasientene ta den anbefalte dosen som angitt, ettersom overdosering har ført til dødsfall.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler,
ATC-kode: L01XG03

Virkningsmekanisme

Iksazomibsitrat, et prodrug, er en substans som raskt hydrolyseres under fysiologiske betingelser til dets aktive form, iksazomib.

Iksazomib er en oral, høyselektiv og reversibel proteasomhemmer. Iksazomib binder og hemmer fortrinnsvis chymotrypsinlignende aktivitet av beta 5-subenheten av 20S-proteasomet.

Iksazomib induserer apoptose av flere typer tumorceller *in vitro*. Iksazomib viste *in vitro* cytotoxisitet mot myelomceller fra pasienter som hadde fått tilbakefall etter flere tidligere behandlinger, inklusiv bortezomib, lenalidomid og deksametason. Kombinasjonen av iksazomib og lenalidomid viste synergistiske cytotoxiske effekter i myelomcellelinjer. Iksazomib viste *in vivo* antitumoraktivitet i forskjellige xenograft tumor modeller, inklusive modeller av myelomatose. Iksazomib påvirket *in vitro* celletyper som finnes i benmargens mikromiljø inklusiv vaskulære endotelceller, osteoklaster og osteoblaster.

Kardial elektrofysiologi

Iksazomib forlenget ikke QTc-intervallet ved klinisk relevante eksponeringer basert på resultater fra en farmakokinetikk-farmakodynamikkanalyse av data fra 245 pasienter. Ved dosering av 4 mg ble gjennomsnittlig endring i QTcF fra baseline estimert til å være 0,07 millisekund (90 % KI; -0,22, 0,36) fra den modellbaserte analysen. Det var ingen merkbar sammenheng mellom iksazomibkonsentrasjon og RR-intervallet, noe som antyder at det ikke er noen klinisk betydningsfull effekt av iksazomib på hjerterytmen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av iksazomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason ble evaluert i en internasjonal randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3 multisenter superioritetsstudie (C16010) hos pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som hadde fått minst en tidligere behandling. Totalt 722 pasienter (intent-to-treat [ITT]-populasjon) ble randomisert 1:1 for å få enten kombinasjonen av iksazomib, lenalidomid og deksametason (N = 360; iksazomib-regimet) eller placebo, lenalidomid og deksametason (N = 362; placeboregimet) inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som ble inkludert i studien hadde myelomatose som var refraktær inklusiv primær refraktær, residiverende etter tidligere behandling eller residiverende og refraktær til enhver tidligere behandling. Pasienter som endret behandling før sykdomsprogresjon var kvalifisert for deltakelse, i tillegg til de med velregulerte kardiovaskulære tilstander. Fase 3-studien ekskluderte pasienter som var refraktære mot lenalidomid eller proteasomhemmere og pasienter som fikk mer enn tre tidligere behandlinger. I forbindelse med denne studien defineres refraktær sykdom som sykdomsprogresjon under behandling eller progresjon innen 60 dager etter den siste dosen med lenalidomid eller en proteasomhemmer. Siden data er begrenset hos disse pasientene, anbefales en nøye nytte-risikovurdering før oppstart med iksazomib-regimet.

Tromboseprofylakse ble anbefalt hos alle pasientene i begge behandlingsgruppene i henhold til preparatomtalen for lenalidomid. Samtidige legemidler som antiemetika, antivirale legemidler og antihistaminer ble gitt til pasienter etter legens vurdering som profylakse og/eller behandling av symptomer.

Pasienter fikk 4 mg iksazomib eller placebo på dag 1, 8 og 15 pluss lenalidomid (25 mg) på dag 1 til 21 og deksametason (40 mg) på dag 1, 8, 15 og 22 i 28-dagers syklusen. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon fikk en startdose av lenalidomid i henhold til preparatomtalen. Behandling fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Demografi og sykdomskarakteristika ved baseline var balansert og sammenlignbar mellom studieregimene. Median alder var 66 år (38-91 år); 58 % av pasientene var eldre enn 65 år. Femtisju prosent (57 %) av pasientene var menn, 85 % av populasjonen var hvite, 9 % var asiatiske og 2 % var svarte. Nittitre prosent (93 %) av pasientene hadde en ECOG funksjonsstatus på 0-1 og 12 % hadde baseline ISS-stadium III-sykdom (N = 90). Tjuefem prosent (25 %) av pasientene hadde kreatininclearance < 60 ml/minutt. Tjuetre prosent (23 %) av pasientene hadde «lett kjede sykdom» og 12 % av pasientene hadde kun målbar sykdom ved bestemmelse av frie lette kjeder. Nitten prosent (19 %) hadde høyrisiko cytogenetiske abnormiteter (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10 % hadde del(17) (N = 69) og 34 % hadde 1q forsterking (1q21) (N = 247). Pasienter fikk én til tre tidligere behandlinger (median 1) inklusiv tidligere behandling med bortezomib (69 %), karfilzomib (< 1 %), talidomid (45 %), lenalidomid (12 %), melfalan (81 %). Femtisju prosent (57 %) av pasientene hadde gjennomgått tidligere stamcelletransplantasjon. Syttisju prosent (77 %) av pasientene fikk tilbakefall etter tidligere behandlinger, og 11 % var refraktære mot tidligere behandlinger. Primær refraktær sykdom, definert som stabil sykdom eller sykdomsprogresjon som beste respons i alle tidligere behandlinger, var dokumentert hos 6 % av pasientene.

Primært endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til standardiserte objektive responskriterier fastsatt av en internasjonal arbeidsgruppe for myelom (IMWG) i 2011, og vurdert av en uavhengig granskingskomité (IRC) basert på sentrale laboratorieresultater. Respons ble utredet hver 4. uke inntil sykdomsprogresjon. Ved den primære analysen (median oppfølging på 14,7 måneder og en median på 13 sykluser) var PFS statistisk signifikant forskjellig mellom behandlingsarmene. Resultater for progresjonsfri overlevelse er oppsummert i tabell 4 og figur 1. Forbedring av PFS i iksazomib-regimet ble støttet av forbedringer i total responsrate.

Tabell 4: Progresjonsfri overlevelse og responsresultater for pasienter med myelomatose behandlet med iksazomib eller placebo i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (ITT-populasjon, primæranalyse)

	Iksazomib + lenalidomid og deksametason (N = 360)	Placebo + lenalidomid og deksametason (N = 362)
Progresjonsfri overlevelse		
Utfall, n (%)	129 (36)	157 (43)
Median (måneder)	20,6	14,7
p-verdi*	0,012	
Hasardratio [†] (95 % KI)	0,74 (0,59, 0,94)	
Total responsrate[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Responskategori, n (%)		
Fullstendig respons (CR)	42 (11,7)	24 (6,6)
Svært god partiell respons (VGPR)	131 (36,4)	117 (32,3)
Partiell respons (PR)	109 (30,3)	118 (32,6)
Tid til respons, måneder		
Median	1,1	1,9
Responsvarighet[§], måneder		
Median	20,5	15,0

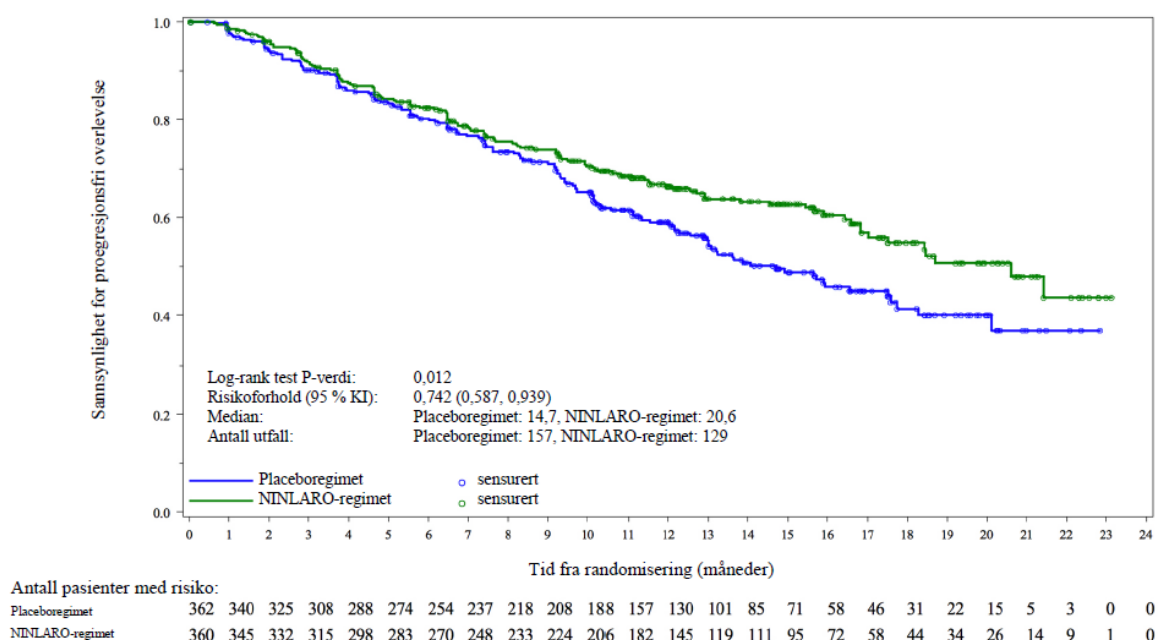
*P-verdi er basert på stratifisert log-rank test.

[†]Hasardratio er basert på stratifisert Cox proporsjonal risikoregresjonsmodell. En hasardratio mindre enn 1 indikerer en fordel for iksazomib-regimet.

[‡]ORR = CR+VGPR+PR

[§]Basert på respondere i den responsvurderbare populasjonen

Figur 1: Kaplan-Meier-plott av progresjonsfri overlevelse i ITT-populasjonen (primæranalyse)



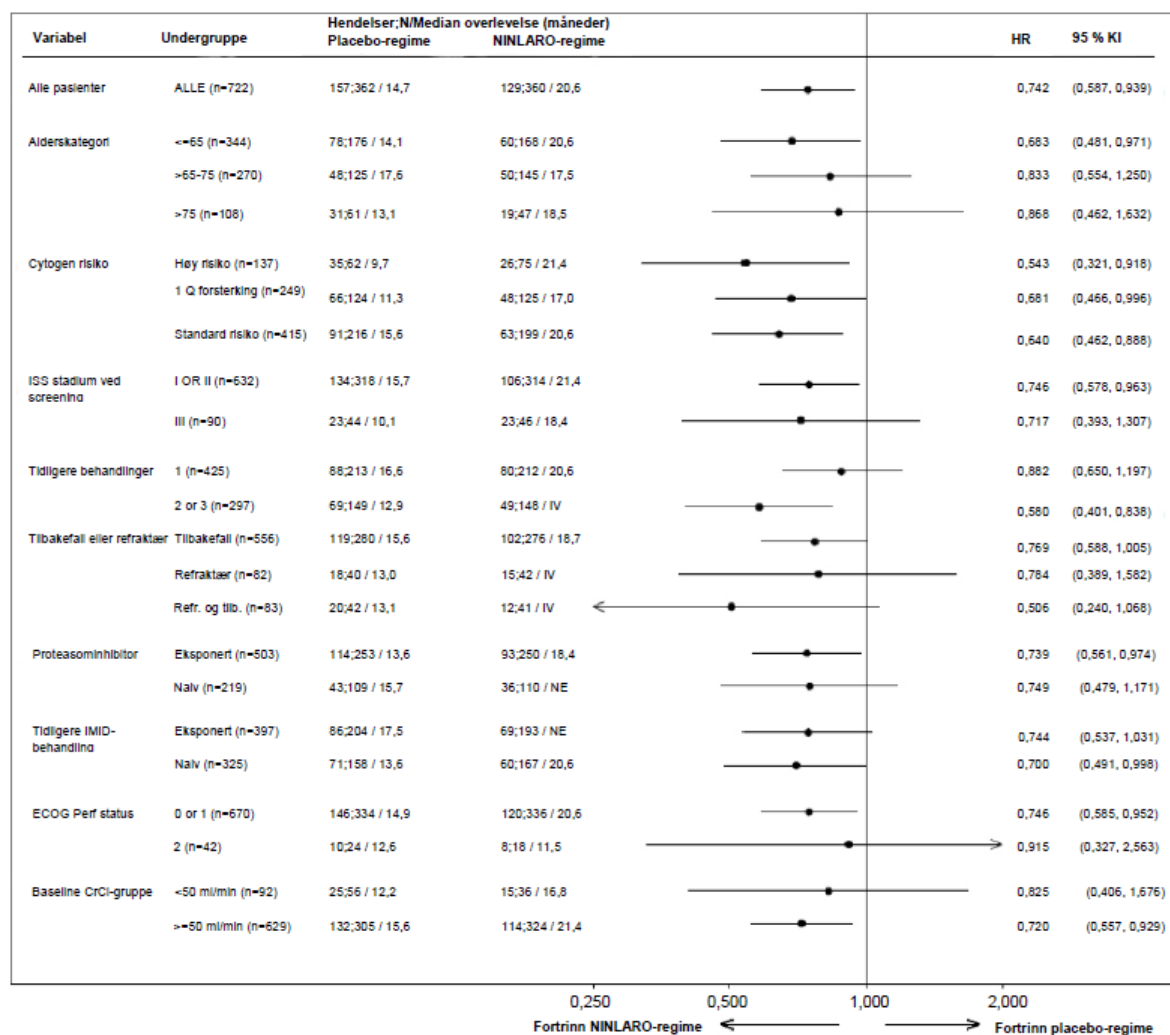
Det ble utført en annen, ikke-inferensiell PFS-analyse med en median oppfølging på 23 måneder. I denne analysen var estimert median PFS 20 måneder i iksazomib-regimet og 15,9 måneder i placeboregimet (HR = 0,82 [95 % KI (0,67, 1,0)]) i ITT-populasjonen. For pasienter som hadde fått én tidligere behandling, var PFS 18,7 måneder i iksazomib-regimet og 17,6 måneder i placeboregimet (HR = 0,99). For pasienter som hadde fått 2 eller 3 tidligere behandlinger, var PFS 22,0 måneder i iksazomib-regimet og 13,0 måneder i placeboregimet (HR = 0,62).

Ved den endelige analysen av OS ved en median oppfølgingsvarighet på omtrent 85 måneder, var median OS i ITT-populasjonen 53,6 måneder for pasienter i iksazomib-regimet og 51,6 måneder for pasienter i placeboregimet (HR = 0,94 [95 % KI: 0,78, 1,13; p = 0,495]). For pasienter som hadde fått én tidligere behandling, var median OS 54,3 måneder i iksazomib-regimet og 58,3 måneder i placeboregimet (HR = 1,02 [95 % KI: 0,80, 1,29]). For pasienter som hadde fått 2 eller 3 tidligere behandlinger, var median OS 53,0 måneder i iksazomib-regimet og 43,0 måneder i placeboregimet (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64, 1,11]).

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie ble utført i Kina (N = 115), med lignende studiedesign og utvalgsriterier. Mange av pasientene som var med i studien hadde fremskreden sykdom med Durie-Salmon stadium III (69 %) ved innledende diagnose, en behandlingshistorikk med minst 2 tidligere behandlinger (60 %) og var refraktære mot talidomid (63 %). Ved den primære analysen (median oppfølging på 8 måneder og en median på 6 sykluser), var median PFS 6,7 måneder i iksazomib-regimet sammenlignet med 4 måneder i placeboregimet (p-verdi = 0,035, HR = 0,60). Ved endelig analyse av OS ved en median oppfølging på 19,8 måneder var OS forbedret for pasienter som ble behandlet med iksazomib sammenlignet med placebo [p-verdi = 0,0014, HR = 0,42, 95 % KI: 0,242, 0,726]).

Siden myelomatose er en heterogen sykdom, kan nytten variere mellom undergrupper i fase 3-studien (C16010) (se figur 2).

Figur 2: “Forest plot” av progresjonsfri overlevelse i undergrupper



I fase 3-studien (C16010) hadde 10 pasienter (5 i hvert behandlingsregime) alvorlig nedsatt nyrefunksjon ved baseline. Av de 5 pasientene i iksazomib-regimet hadde én pasient bekreftet partiell

respons, og 3 bekreftet stabil sykdom (imidlertid hadde 2 pasienter ubekreftet partiell respons og 1 ubekreftet svært god partiell respons). Av de 5 pasientene i placeboregimet hadde 2 bekreftet svært god partiell respons.

Livskvalitet fastsatt ved altomfattende helsescore (EORTC QLQ-C30 og MY-20) ble opprettholdt under behandling og var lik i begge behandlingsregimene i fase 3-studien (C16010).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med iksazomib i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved myelomatose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon ble maksimal plasmakonsentrasjon for iksazomib nådd cirka 1 time etter dosering. Gjennomsnittelig absolutt oral biotilgjengelighet er 58 %. Iksazomibs AUC øker doseproporsjonalt over et doseringsområde på 0,2-10,6 mg.

Administrasjon sammen med et måltid med høyt fettinnhold reduserte AUC for iksazomib med 28 % sammenlignet med administrasjon etter å ha fastet over natten (se pkt. 4.2).

Distribusjon

Iksazomib bindes 99 % til plasmaproteiner og distribueres inn i røde blodceller med et blod-plasma AUC-forhold på 10. Steady-state distribusjonsvolum er 543 l.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon av en radiomerket dose, ble 70 % av total legemiddelsubstans i plasma tilskrevet iksazomib. Metabolisme av multiple CYP-enzym og ikke-CYP-proteiner forventes å være hovedmekanismen for clearance av iksazomib. Ved klinisk relevante konsentrasjoner av iksazomib indikerer *in vitro*-studier, ved bruk av humant cDNA-uttrykt cytokrom P450-isoenzymer, at ikke noe spesifikt CYP-isoenzym dominerer i metabolismen av iksazomib, og at ikke-CYP-proteiner bidrar til generell metabolisme. Ved konsentrasjoner som overskrider klinisk observerte konsentrasjoner, ble iksazomib metabolisert av multiple CYP-isoformer med estimerte relative bidrag fra 3A4 (42 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %) og 2C9 (< 1 %).

Eliminasjon

Iksazomib viser en multiekspONENTIELL disposisjonsprofil. Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse var systemisk clearance (Cl) cirka 1,86 l/time med interindividuell variasjon på 44 %. Terminal halveringstid ($t_{1/2}$) for iksazomib var 9,5 dager. En omtrentlig dobbel akkumulasjon i AUC ble observert med ukentlig oral dosering på dag 15.

Utskillelse

Etter administrasjon av en oral enkeltdose av ^{14}C -iksazomib til 5 pasienter med fremskreden kreft, ble 62 % av den administrerte radioaktiviteten utskilt i urin og 22 % i feces. Uforandret iksazomib sto for < 3,5 % av den administrerte dosen gjenfunnet i urinen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til iksazomib er sammenlignbar hos pasienter med normal leverfunksjon og lett nedsatt leverfunksjon (total bilirubin $\leq$ ULN og ASAT $>$ ULN eller total bilirubin $>$ 1-1,5 x ULN og enhver ASAT) basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Farmakokinetikken til iksazomib ble beskrevet hos pasienter med normal leverfunksjon ved 4 mg (N = 12), moderat nedsatt leverfunksjon ved 2,3 mg (total bilirubin $>$ 1,5-3 x ULN, N = 13) eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ved 1,5 mg (total bilirubin $>$ 3 x ULN, N = 18). Ubundet dosenormalisert AUC var 27 % høyere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til iksazomib er sammenlignbar hos pasienter med normal nyrefunksjon og lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $\geq$ 30 ml/minutt) basert på resultater fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Farmakokinetikken til iksazomib ble beskrevet ved en dose på 3 mg hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance $\geq$ 90 ml/minutt, N = 18), alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance $<$ 30 ml/minutt, N = 14) eller terminal nyresykdom som krever dialyse (N = 6). Ubundet AUC var 38 % høyere hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom som krever dialyse sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Iksazomibkonsentrasjoner før og etter dialyse målt ved hemodialyse var sammenlignbare, noe som antyder at iksazomib ikke er dialyserbart (se pkt. 4.2).

Alder, kjønn, rase

Det var ingen klinisk betydningsfull effekt av alder (23-91 år), kjønn, kroppsoverflate (1,2-2,7 m²) eller rase på clearance av iksazomib basert på resultater fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Gjennomsnittelig AUC var 35 % høyere hos asiatiske pasienter. Det var imidlertid overlapp i AUC for iksazomib på tvers av hvite og asiatiske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Mutagenisitet

Iksazomib var ikke mutagent i Ames-test (bacterial reverse mutation assay) eller klastogent i en mikronukleustest med benmarg fra mus. Iksazomib var positiv i en *in vitro* klastogenitetstest i humane lymfocytter fra perifert blod. Iksazomib var imidlertid negativ i et *in vivo* comet-assay i mus, hvor prosent DNA med hale ble undersøkt i mage og lever. Samlet sett indikerer dette at iksazomib ikke anses å utgjøre en gentoksisk risiko.

Reproduksjon og embryo-føtal utvikling

Iksazomib forårsaket embryo-føtal toksisitet hos drektige rotter og kaniner kun ved maternale toksiske doser og ved eksponeringer som var noe høyere enn de observert hos pasienter som får anbefalt dose. Fertilitetsstudier, studier på tidlig embryoutvikling og pre- og postnatal toksikologi er ikke gjennomført for iksazomib, men evaluering av reproduksjonsvev ble gjort i de generelle toksisitetsstudiene. Det var ingen effekt av iksazomib-behandling på reproduksjonsorganer hos hanner eller hunner i studier på opptil 6 måneders varighet hos rotter og 9 måneder hos hunder.

Toksikologi og/eller farmakologi hos dyr

I multisyklus toksisitetstester ved gjentatt dosering hos rotter og hunder, inkluderte de viktigste målorganene mage-tarmkanalen, lymfevev og nervesystemet. I 9-måneders studien (10 sykluser) hos hunder administrert oralt med et doseringsskjema tilsvarende det kliniske regimet (28-dagers syklus) var mikroskopiske nevronale effekter generelt minimale i karakter og kun observert ved 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Majoriteten av målorganfunnene viste delvis til fullstendig bedring etter avbrutt behandling, med unntak av nevronale funn i det lumbale dorsalrotgangliet og ryggspylen.

Etter oral administrasjon viste en vevsfordistributionsstudie hos rotter at hjernen og ryggmargen var blant vevene med lavest nivå, noe som antyder begrenset passering av iksazomib over blod-hjernebarrieren. Relevans hos mennesker er imidlertid ukjent.

Prekliniske sikkerhetsfarmakologiske studier både *in vitro* (på hERG-kanaler) og *in vivo* (hos telemtriøverbåkede hunder etter oral enkeltdosering) viste ingen effekt av iksazomib på kardiovaskulære eller respiratoriske funksjoner ved AUC mer enn 8 ganger høyere enn den kliniske verdien.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat
Talkum

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

Trykksverte

Skjellakk
Propylenglykol
Kaliumhydroksid
Jernoksid, svart (E172)

NINLARO 3 mg kapsler, harde

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat
Talkum

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Jernoksid, svart (E172)

Trykksverte

Skjellakk
Propylenglykol
Kaliumhydroksid

Jernoksid, svart (E172)

NINLARO 4 mg kapsler, harde

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Magnesiumstearat

Talkum

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

Trykksverte

Skjellakk

Propylenglykol

Kaliumhydroksid

Jernoksid, svart (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-aluminium/aluminium-blisterkort med tre kapsler, forseget i en lommepakning.

En lommepakning er pakket i én eske.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Iksazomib er cytotoxisk. Kapselen skal ikke tas ut før rett før dosering. Kapslene skal ikke åpnes eller knuses. Direkte kontakt med kapselinnholdet skal unngås. Dersom kapslene ødelegges, unngå å spre pulver under opprydning. Dersom kontakt med huden forekommer, vask nøye med såpe og vann.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Danmark

medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2016

Dato for siste fornyelse: 1. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE MED LOMMEPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde
iksazomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 2,3 mg iksazomib (som 3,5 mg iksazomibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

1 pakning med 3 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/16/1094/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

NINLARO 2,3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**LOMMEPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde
iksazomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

3 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kapslene skal ikke knuses, åpnes eller tygges. Ta hver NINLARO kapsel hel sammen med vann til samme tidspunkt hver uke. Ta kapselen minst én time før eller ikke senere enn to timer etter mat.

Ikke ta ut kapselen før du skal innta den.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Takeda Pharma A/S

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/16/1094/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

Trykk forsiktig på den blå markeringen for å få kapselen ut av blisteren.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg
iksazomib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE MED LOMMEPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NINLARO 3 mg kapsler, harde
iksazomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 3 mg iksazomib (som 4,3 mg iksazomibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

1 pakning med 3 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/16/1094/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

NINLARO 3 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**LOMMEPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NINLARO 3 mg kapsler, harde
iksazomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

3 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kapslene skal ikke knuses, åpnes eller tygges. Ta hver NINLARO kapsel hel sammen med vann til samme tidspunkt hver uke. Ta kapselen minst én time før eller ikke senere enn to timer etter mat.

Ikke ta ut kapselen før du skal innta den.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Takeda Pharma A/S

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/16/1094/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

Trykk forsiktig på den blå markeringen for å få kapselen ut av blisteren.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER TIL LOMMEPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

NINLARO 3 mg
iksazomib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE MED LOMMEPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NINLARO 4 mg kapsler, harde
iksazomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver kapsel inneholder 4 mg iksazomib (som 5,7 mg iksazomibsitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

1 pakning med 3 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/16/1094/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

NINLARO 4 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**LOMMEPAKNING****1. LEGEMIDLETS NAVN**

NINLARO 4 mg kapsler, harde
iksazomib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsler, harde

3 kapsler, harde

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kapslene skal ikke knuses, åpnes eller tygges. Ta hver NINLARO kapsel hel sammen med vann til samme tidspunkt hver uke. Ta kapselen minst én time før eller ikke senere enn to timer etter mat.

Ikke ta ut kapselen før du skal innta den.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Takeda Pharma A/S

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/16/1094/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING
--

15. BRUKSANVISNING

Trykk forsiktig på den blå markeringen for å få kapselen ut av blisteren.

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER TIL LOMMEPAKNING

1. LEGEMIDLETS NAVN

NINLARO 4 mg
iksazomib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde

NINLARO 3 mg kapsler, harde

NINLARO 4 mg kapsler, harde

iksazomib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva NINLARO er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker NINLARO
3. Hvordan du bruker NINLARO
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer NINLARO
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva NINLARO er og hva det brukes mot

Hva NINLARO er

NINLARO er et legemiddel mot kreft som inneholder iksazomib, en “proteasomhemmer”.

NINLARO brukes til å behandle en type benmargskreft kalt myelomatose. Virkestoffet iksazomib virker ved å blokkere virkningen til proteasomer. Dette er strukturer inne i cellen som bryter ned proteiner og som er viktig for celleoverlevelse. Fordi myelomceller produserer mye proteiner, kan blokkering av virkningen til proteasomer drepe kreftcellene.

Hva NINLARO brukes mot

NINLARO brukes til å behandle voksne med myelomatose. Du vil få NINLARO sammen med lenalidomid og deksametason, som er andre legemidler som brukes til å behandle myelomatose.

Hva myelomatose er

Myelomatose er en kreftsykdom i blodet som påvirker en type blodceller kalt plasmaceller. Plasmaceller er blodceller som normalt produserer proteiner for å bekjempe infeksjoner. Mennesker med myelomatose har ukontrollert vekst av plasmaceller, som også kalles myelomceller, som kan skade bena i kroppen. Protein produsert av myelomceller kan skade nyrene. Behandling av myelomatose betyr å drepe myelomceller og redusere symptomer på sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker NINLARO

Bruk ikke NINLARO

- dersom du er allergisk overfor iksazomib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar NINLARO dersom du er usikker på om tilstandene ovenfor gjelder for deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker eller mens du får behandling med NINLARO hvis:

- du tidligere har hatt blødninger
- du har vedvarende kvalme, oppkast eller diaré
- du tidligere har hatt nevrologiske problemer, med blant annet prikking eller nummenhet
- du tidligere har hatt hevelser
- du har vedvarende utslett eller et alvorlig hudutslett med hudavskalling og munnsår (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, se avsnitt 4)
- du har eller har hatt lever- eller nyreproblemer, siden det kan være nødvendig å justere dosen din
- du har eller har hatt skade på de minste blodkarene, som også kalles trombotisk mikroangiopati eller trombotisk trombocytopenisk purpura. Si fra til legen din hvis du utvikler tretthet (fatigue), feber, blåmerker, blødning, nedsatt vannlating, hevelse, forvirring, synstap og anfall.

Legen din vil undersøke deg og du vil bli nøye overvåket under behandling. Før du starter opp med NINLARO og under behandling, vil det bli tatt blodprøver for å sjekke om du har nok blodceller.

Barn og ungdom

NINLARO anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og NINLARO

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler, som vitaminer eller urtemidler. Dette fordi andre legemidler kan påvirke måten NINLARO virker på. Informer lege, apotek eller sykepleier spesielt hvis du tar noen av følgende legemidler: karbamazepin (brukes bl.a. mot epilepsi), fenytoin (brukes mot epilepsi), rifampicin (brukes mot tuberkulose) og johannesurt (*Hypericum perforatum*) (brukes mot depresjon). Disse legemidlene bør unngås da de kan redusere effekten av NINLARO.

Graviditet og amming

NINLARO anbefales ikke under graviditet, da det kan skade det ufødte barnet. Du må slutte å amme mens du tar NINLARO.

Unngå å bli gravid eller amme mens du behandles med NINLARO. Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du må bruke sikker prevensjon under og i opptil 90 dager etter at behandlingen er avsluttet, hvis du er en kvinne som kan bli gravid eller en mann som kan gjøre en kvinne gravid. Kvinner som bruker hormonprevensjon (f.eks. p-piller) skal bruke en barrieremetode (pessar, kondom) i tillegg. Informer lege øyeblikkelig dersom du eller partneren din blir gravid mens du tar NINLARO.

Siden NINLARO tas i kombinasjon med lenalidomid, skal du følge programmet for forebygging av graviditet ved bruk av lenalidomid, fordi lenalidomid kan være skadelig for fosteret.

Se pakningsvedlegget for lenalidomid og deksametason for mer informasjon om graviditet og amming.

Kjøring og bruk av maskiner

NINLARO kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det kan være du føler tretthet og svimmelhet etter å ha tatt NINLARO. Du skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner dersom du har disse bivirkningene.

3. Hvordan du bruker NINLARO

NINLARO må foreskrives til deg av en lege med erfaring i behandling av myelomatose.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg.

NINLARO brukes sammen med lenalidomid (et legemiddel som påvirker immunforsvaret ditt) og deksametason (et legemiddel mot betennelse).

NINLARO, lenalidomid og deksametason tas i en 4-ukers behandlingssyklus. NINLARO tas én gang i uken (på samme ukedag) de første 3 ukene av denne syklusen.

Den anbefalte dosen er én kapsel med 4 mg som svelges hel.

Den anbefalte dosen av lenalidomid er 25 mg tatt hver dag i de første 3 ukene av en 4-ukers syklus.

Den anbefalte dosen av deksametason er 40 mg tatt én gang i uken på samme dag alle 4 ukene av syklusen.

Doseringsskjema: NINLARO sammen med lenalidomid og deksametason

✓ Ta medisin

28-dagers syklus (en 4-ukerssyklus)								
	Uke 1		Uke 2		Uke 3		Uke 4	
	Dag 1	Dag 2 til 7	Dag 8	Dag 9 til 14	Dag 15	Dag 16 til 21	Dag 22	Dag 23 til 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomid	✓	✓ Daglig	✓	✓ Daglig	✓	✓ Daglig		
Deksametason	✓		✓		✓		✓	

Du bør lese pakningsvedlegget for de andre legemidlene for ytterligere informasjon om bruken og effekten av disse legemidlene.

Hvis du har lever- eller nyreproblemer, kan legen din forskrive NINLARO kapsler som inneholder 3 mg. Hvis du får bivirkninger, kan legen din forskrive kapsler inneholdende 3 mg eller 2,3 mg. Legen din kan også justere dosen til de andre legemidlene

Hvordan og når du skal ta NINLARO

- Ta NINLARO minst én time før eller minst to timer etter mat.
- Svelg kapselen hel med vann. Ikke knus, tygg eller åpne kapselen.
- Ikke la kapselens innhold komme i kontakt med huden din. Dersom pulveret ved et uhell kommer i kontakt med huden din, vask nøye med såpe og vann. Hvis kapselen går i stykker, vask bort pulveret uten at det spres i luften.

Dersom du tar for mye av NINLARO

Utilsiktet overdosering kan forårsake alvorlige bivirkninger. Hvis du tar mer NINLARO enn du skal, kontakt lege straks eller dra til sykehuset umiddelbart. Ta legemiddelpakningen med deg.

Varighet av behandling med NINLARO

Du skal fortsette med behandling inntil legen din sier du skal slutte.

Dersom du har glemt å ta NINLARO

Dersom en dose blir forsinket eller glemt, skal du likevel ta dosen dersom det er mer enn 3 dager eller 72 timer til neste planlagte dose. Du må ikke ta en glemt dose hvis det er mindre enn 3 dager eller 72 timer til neste planlagte dose.

Hvis du kaster opp etter å ha tatt en dose, skal du ikke ta en ny dose. Ta neste dose ved neste doseringstidspunkt.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Slutt å bruke iksazomib og kontakt lege øyeblikkelig hvis du merker noen av følgende symptomer:

- rødlige ikke-forhøyede, målskiveformede eller sirkulære flekker på overkroppen, ofte med blemme i midten, hudavskalling, sår i munn, svelg, nese, kjønnsorganer og øyne. Disse alvorlige hudutslettene kan komme etter feber og influensalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, som kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer).

Snakk med lege eller apotek med det samme hvis du oppdager noen av følgende svært vanlige alvorlige bivirkninger som kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer:

- lavt antall blodplater (trombocytopeni), som kan øke risikoen for neseblødning og at blåmerker oppstår
- kvalme, oppkast og diaré
- nummenhet, prikking eller svie i hender og føtter (perifer nevropati)
- hovne ben eller føtter (perifert ødem)
- hudutslett, som kan klø og som er på noen få områder eller over hele kroppen
- hoste, sårhet eller smerte i brystet eller nesetetthet (bronkitt)

Rådfør deg også med lege med det samme hvis du oppdager noen av følgende sjeldne bivirkninger som kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer:

- alvorlige hudutslett, som røde til lilla blemmer (Sweets syndrom)
- muskelsvakhet, følelsesløshet i tær og føtter og lammelse i ben (transvers myelitt)
- synsforandringer, endringer i mental status eller kramper (posteriort reversibelt encefalopati-syndrom)
- rask nedbrytning av kreftceller som kan forårsake svimmelhet, redusert urinmengde, forvirring, oppkast, kvalme, hevelser, kortpustethet eller hjerterytmeforstyrrelser (tumorlysesyndrom)
- sjeldne tilstander i blodet som et resultat av blodpropper som kan forårsake utmattelse, feber, blåmerker, blødning, f.eks. neseblødning, redusert urinmengde, hevelser, forvirring, synstap og anfall (trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg, vansker med å puste eller svelge, hvesing, tetthet i brystet eller svimmelhet, kløe i huden og elveblest (angioødem eller anafylaktisk reaksjon)

Andre mulige bivirkninger

Informér lege eller apotek dersom noen av bivirkningene nedenfor blir alvorlige.

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- forstoppelse
- ryggsmarter
- forkjølelseslignende symptomer (øvre luftveisinfeksjon)
- følelse av tretthet eller svakhet (fatigue)
- feber
- leddsmarter (artralgi)
- redusert antall hvite blodceller som kalles nøytrofile (nøytropeni), som kan øke risikoen for infeksjon
- dårlig matlyst (nedsatt appetitt)
- uregelmessige hjerteslag (arytmi)
- øyetilstander, inkludert tåkesyn, tørre øyne og øyekatarr (konjunktivitt)

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- reaktivering av vannkoppevirus (helvetesild), som kan forårsake utslett og smerter (herpes zoster)
- redusert blodtrykk (hypotensjon)

- kortpustethet eller vedvarende hoste eller pipende pust (hjertesvikt)
- gulfarging av det hvite i øynene og huden (gulsott som kan være et symptom på nedsatt leverfunksjon)
- lavt kaliumnivå i blodet (hypokalemi)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer NINLARO

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret, lommepakningen og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Ikke ta ut kapselen før du skal innta den.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader eller synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av NINLARO

NINLARO 2,3 mg kapsler, harde:

- Virkestoffet er iksazomib. Hver kapsel inneholder 2,3 mg iksazomib (som 3,3 mg iksazomibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - I kapselen: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og talkum.
 - Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171) og rødt jernoksid (E172).
 - Trykksverten inneholder: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

NINLARO 3 mg kapsler, harde:

- Virkestoffet er iksazomib. Hver kapsel inneholder 3 mg iksazomib (som 4,3 mg iksazomibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - I kapselen: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og talkum.
 - Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171) og svart jernoksid (E172).
 - Trykksverten inneholder: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

NINLARO 4 mg kapsler, harde:

- Virkestoffet er iksazomib. Hver kapsel inneholder 4 mg iksazomib (som 5,7 mg iksazomibsitrat).
- Andre innholdsstoffer er:
 - I kapselen: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og talkum.
 - Kapselskallet inneholder: gelatin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).
 - Trykksverten inneholder: skjellakk, propylenglykol, kaliumhydroksid og svart jernoksid (E172).

Hvordan NINLARO ser ut og innholdet i pakningen

NINLARO 2,3 mg kapsel, hard: Lys rosa, størrelse 4, merket "Takeda" på overdelen og "2.3 mg" på underdelen med svart blekk.

NINLARO 3 mg kapsel, hard: Lys grå, størrelse 4, merket "Takeda" på overdelen og "3 mg" på underdelen med svart blekk.

NINLARO 4 mg kapsel, hard: Lys orange, størrelse 3, merket "Takeda" på overdelen og "4 mg" på underdelen med svart blekk.

Hver pakning inneholder 3 harde kapsler (blisterkortet inneholder 3 kapsler, forsegleet i en lommepakning, En lommepakning er pakket i en eske.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Takeda GmbH
Takeda (Werk Singen)
Rogert Bosch Strasse 8
78224 Singen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Sverige

Takeda Pharma AB

Tel: 020 795 079

medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.