

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde
NINLARO 3 mg kapsler, hårde
NINLARO 4 mg kapsler, hårde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde

Hver kapsel indeholder 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat)

NINLARO 3 mg kapsler, hårde

Hver kapsel indeholder 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat)

NINLARO 4 mg kapsler, hårde

Hver kapsel indeholder 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsler, hårde.

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde

Lyserrød hård gelatinekapsel, størrelse 4, mærket med "Takeda" på overdel og "2.3 mg" på underdel med sort farve.

NINLARO 3 mg kapsler, hårde

Lysegrå hård gelatinekapsel, størrelse 4, mærket med "Takeda" på overdel og "3 mg" på underdel med sort farve.

NINLARO 4 mg kapsler, hårde

Lysorange hård gelatinekapsel, størrelse 3, mærket med "Takeda" på overdel og "4 mg" på underdel med sort farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

NINLARO i kombination med lenalidomid og dexamethason er indiceret til behandling af voksne patienter med myelomatose, som har fået mindst én tidligere behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes og superviseres af en læge med erfaring i behandling af myelomatose.

Dosering

Den anbefalede startdosis af ixazomib er 4 mg, som gives oralt én gang om ugen på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages behandlingscyklus.

Den anbefalede startdosis af lenalidomid er 25 mg, som gives dagligt dag 1 til 21 i en 28-dages behandlingscyklus.

Den anbefalede startdosis af dexamethason er 40 mg, som indgives dag 1, 8, 15 og 22 i en 28-dages behandlingscyklus.

Doseringskema: ixazomib taget sammen med lenalidomid og dexamethason

| 28-dages cyklus (en 4-ugers cyklus) | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------|-------------|-------|--------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | Uge 1 | | Uge 2 | | Uge 3 | | Uge 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 |
| Ixazomib | ✓ | | ✓ | | ✓ | | | |
| Lenalidomid | ✓ | ✓ Dagligt | ✓ | ✓ Dagligt | ✓ | ✓ Dagligt | | |
| Dexamethason | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | |

✓ = Indtagelse af lægemidlet

For yderligere information om lenalidomid og dexamethason, se produktresuméet for disse lægemidler.

Før en ny behandlingscyklus påbegyndes:

- Det absolutte neutrofiltal skal være $\geq 1\ 000/\text{mm}^3$
- Trombocytaltal skal være $\geq 75\ 000/\text{mm}^3$
- Ikke-hæmatologiske toksiciteter skal generelt være restitueret til patientens *baseline*-niveau eller \leq grad 1, efter lægens skøn

Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandling med ixazomib i kombination med lenalidomid og dexamethason i mere end 24 cyklusser bør ske på grundlag af en individuel benefit/risk-vurdering, da data vedr. tolerabilitet og toksicitet ud over 24 cyklusser er begrænsede (se pkt. 5.1).

Forsinkede eller manglende doser

Hvis en ixazomib-dosis forsinkes eller glemmes, må dosis kun tages, hvis der er ≥ 72 timer til den næste planlagte dosis. En manglende dosis må ikke tages inden for 72 timer før den næste planlagte dosis. Tag ikke dobbeltdosis som kompensation for en manglende dosis.

Hvis en patient kaster op efter at have taget en dosis, skal patienten ikke tage en ny dosis, men genoptage doseringen på tidspunktet for den næste planlagte dosis.

Dosisjustering

Dosisreduktionstrinnene for ixazomib kan ses i Tabel 1, og retningslinjerne for dosisjustering ses i Tabel 2.

Tabel 1: Dosisreduktionstrin for ixazomib

| Anbefalet startdosis* | Første reduktion til | Anden reduktion til | Seponer |
|-----------------------|----------------------|---------------------|---------|
| 4 mg | 3 mg | 2,3 mg | |

*Anbefalet reduceret startdosis på 3 mg i tilfælde af moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion, alvorligt nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende terminal nyresygdom (ESRD).

Der anbefales en successiv dosisjustering for henholdsvis ixazomib og lenalidomid i tilfælde af overlappende toksicitet i form af trombocytopeni, neutropeni og udslæt. Ved disse bivirkninger er første dosisjustering at pausere/reducere lenalidomid. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for lenalidomid vedrørende dosisreduktionstrin ved disse bivirkninger.

Tabel 2: Retningslinjer for dosisjustering for ixazomib i kombination med lenalidomid og dexamethason

| Hæmatologiske toksiciteter | Anbefalede handlinger |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trombocytopeni (trombocytaltal) | |
| Trombocytaltal < 30 000/mm ³ | <ul style="list-style-type: none"> • Udsæt ixazomib og lenalidomid, indtil trombocytaltallet er $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Efter restitution, genoptag dosering af lenalidomid ved den næste lavere dosis i henhold til produktresuméet og af ixazomib ved den senest givne dosis. • Hvis trombocytaltallet atter falder til < 30 000/mm³, udsættes ixazomib og lenalidomid, indtil trombocytaltallet er $\geq 30\ 000/\text{mm}^3$. • Efter restitution, genoptag dosering af ixazomib ved den næste lavere dosis og af lenalidomid ved den senest givne dosis.* |
| Neutropeni (absolut neutrofilital) | |
| Absolut neutrofilital < 500/mm ³ | <ul style="list-style-type: none"> • Udsæt ixazomib og lenalidomid, indtil det absolutte neutrofilital er $\geq 500/\text{mm}^3$. Overvej at tilføje G-CSF i henhold til de kliniske retningslinjer. • Efter restitution, genoptag dosering af lenalidomid ved den næste lavere dosis i henhold til ordinationsoplysningerne og ixazomib ved den senest givne dosis. • Hvis det absolutte neutrofilital atter falder til < 500/mm³, udsæt ixazomib og lenalidomid, indtil det absolutte neutrofilital er $\geq 500/\text{mm}^3$. • Efter restitution, genoptag dosering af ixazomib ved den næste lavere dosis og af lenalidomid ved den senest givne dosis.* |

| Ikke-hæmatologiske toksiciteter | Anbefalede handlinger |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Udslæt | |
| Grad †2 eller 3 | <ul style="list-style-type: none"> • Udsæt lenalidomid, indtil udslættet er bedret til ≤ grad 1. • Efter restitution, genoptag dosering af lenalidomid ved den næste lavere dosis i henhold til produktresuméet. • Hvis der atter opstår udslæt af grad 2 eller 3, udsæt ixazomib og lenalidomid, indtil udslættet er bedret til ≤ grad 1. • Efter restitution, genoptag dosering af ixazomib ved den næste lavere dosis og af lenalidomid ved den senest givne dosis.* |
| Grad 4 | Seponer behandlingen. |
| Perifer neuropati | |
| Grad 1 perifer neuropati med smerter og grad 2 perifer neuropati | <ul style="list-style-type: none"> • Udsæt ixazomib, indtil perifer neuropati er bedret til ≤ grad 1 uden smerter eller til patientens <i>baseline</i>-niveau. • Efter restitution, genoptag dosering af ixazomib ved den senest givne dosis. |
| Grad 2 perifer neuropati med smerter og grad 3 perifer neuropati | <ul style="list-style-type: none"> • Udsæt ixazomib. Generelt skal toksiciteten bedres til patientens <i>baseline</i>-niveau eller ≤ grad 1 efter lægens skøn, før dosering af ixazomib genoptages. • Efter restitution, genoptag dosering af ixazomib ved den næste lavere dosis. |
| Grad 4 perifer neuropati | Seponer behandlingen. |
| Andre ikke-hæmatologiske toksiciteter | |
| Andre grad 3 eller 4 ikke-hæmatologiske toksiciteter | <ul style="list-style-type: none"> • Udsæt ixazomib. Generelt skal toksiciteten bedres til patientens <i>baseline</i>-niveau eller højst grad 1 efter lægens skøn, før dosering af ixazomib genoptages. • Hvis toksiciteten tilskrives ixazomib, genoptag dosering af ixazomib ved den næste lavere dosis. |

*Ved yderligere forekomster justeres skiftevis dosis for lenalidomid og ixazomib.

†Klassificering baseret på *National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) version 4.03*

Samtidig brug af lægemidler

Antiviral profylakse skal overvejes hos patienter, der behandles med ixazomib, for at reducere risikoen for reaktivering af herpes zoster. I studier med ixazomib havde patienter, som fik antiviral profylakse, en lavere forekomst af herpes zoster-infektion sammenlignet med patienter, som ikke fik profylakse.

Tromboseprofylakse anbefales til patienter, der er i behandling med ixazomib i kombination med lenalidomid og dexamethason, og skal baseres på en vurdering af patientens underliggende risici og kliniske status.

Se de aktuelle produktresuméer for lenalidomid og dexamethason vedrørende eventuel nødvendig samtidig behandling med andre lægemidler.

Særlige patientpopulationer

Ældre

Dosisjustering af ixazomib er ikke nødvendig for patienter over 65 år.

Blandt patienter > 75 år blev det rapporteret, at 13 patienter (28%) i ixazomib-gruppen og 10 patienter (16%) i placebogruppen seponerede behandlingen. Blandt patienter > 75 år blev der observeret hjertearytmier hos 10 patienter (21%) i ixazomib-gruppen og hos 9 patienter (15%) i placebogruppen.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering af ixazomib er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin \leq øvre grænse for normalområdet (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT) $>$ ULN eller total-bilirubin $>$ 1-1,5 x ULN og enhver ASAT). Den reducerede dosis på 3 mg anbefales til patienter med moderat nedsat leverfunktion (total-bilirubin $>$ 1,5-3 x ULN) eller alvorligt nedsat leverfunktion (total-bilirubin $>$ 3 x ULN) (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af ixazomib er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance \geq 30 ml/min.). Den reducerede dosis på 3 mg anbefales til patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance $<$ 30 ml/min.) eller dialysekrævende terminal nyresygdom (ESRD). ixazomib er ikke dialyserbart og kan derfor gives uden hensyntagen til tidsplanen for dialyse (se pkt. 5.2).

Se produktresuméet for lenalidomid vedrørende anbefalede doser til patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population

Ixazomibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ixazomib er til oral anvendelse.

Ixazomib skal tages på omtrent samme tidspunkt dag 1, 8 og 15 i hver behandlingscyklus og mindst 1 time før eller 2 timer efter indtagelse af føde (se pkt. 5.2). Kapslen skal sluges hel sammen med vand og må ikke knuses, tygges eller åbnes (se pkt. 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Da ixazomib gives i kombination med lenalidomid og dexamethason, henvises der til disse lægemidlers produktresuméer vedrørende yderligere kontraindikationer.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Da ixazomib anvendes i kombination med lenalidomid og dexamethason, henvises der til disse lægemidlers produktresuméer vedrørende yderligere særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen.

Trombocytopeni

Der er rapporteret trombocytopeni i forbindelse med ixazomib (se pkt. 4.8), typisk med laveste trombocytniveau mellem dag 14 og 21 i hver 28-dages cyklus og med restitution til *baseline*-niveau ved starten af den næste cyklus (se pkt. 4.8).

Trombocytter skal monitoreres mindst en gang om måneden under behandling med ixazomib. Hyppigere monitorering skal overvejes i de første tre cykluser i henhold til produktresuméet for lenalidomid. Trombocytopeni kan håndteres med dosisjusteringer (se pkt. 4.2) og trombocyttransfusioner i henhold til gældende kliniske retningslinjer.

Gastrointestinal toksicitet

Der er rapporteret om diarré, obstipation, kvalme og opkastning med ixazomib, hvilket lejlighedsvis kræver brug af antiemetika og lægemidler mod diarré samt understøttende behandling (se pkt. 4.8). Dosis skal justeres ved alvorlige (grad 3-4) symptomer (se pkt. 4.2). I tilfælde af alvorlige gastrointestinale bivirkninger anbefales monitorering af serum-kalium.

Perifer neuropati

Der er blevet rapporteret perifer neuropati i forbindelse med ixazomib (se pkt. 4.8). Patienten skal overvåges for symptomer på perifer neuropati. Dosisjustering kan være nødvendig hos patienter med nyopstået eller forværring af perifer neuropati (se pkt. 4.2).

Perifert ødem

Der er blevet rapporteret perifert ødem i forbindelse med ixazomib (se pkt. 4.8). Patienten skal vurderes med henblik på underliggende årsager og eventuelt gives understøttende pleje. Ved grad 3- eller 4-symptomer skal dosis af dexamethason (i henhold til doseringsvejledningen) eller af ixazomib justeres (se pkt. 4.2).

Kutane reaktioner

Der er blevet rapporteret udslæt i forbindelse med ixazomib (se pkt. 4.8). Udslæt skal håndteres med understøttende pleje og med dosisændringer ved grad 2 eller højere (se pkt. 4.2). Der er også i sjældne tilfælde rapporteret svære kutane bivirkninger (SCAR), herunder toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan være livstruende eller letale, i forbindelse med behandling med ixazomib (se pkt. 4.8).

På tidspunktet for ordinerings skal patienten informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der forekommer tegn og symptomer, som tyder på disse reaktioner, skal ixazomib seponeres med det samme, og en alternativ behandling overvejes (efter behov).

Hvis patienten har udviklet en alvorlig reaktion, som for eksempel SJS eller TEN, ved anvendelse af ixazomib, må behandling med ixazomib ikke genstartes hos denne patient på noget tidspunkt.

Trombotisk mikroangiopati

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati (TMA), herunder trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP), er rapporteret hos patienter, som fik ixazomib. Nogle af disse hændelser har været letale. Der skal monitoreres for tegn og symptomer på TMA. Ved mistanke om denne diagnose skal ixazomib seponeres, og patienter skal evalueres for eventuel TMA. Hvis TMA-diagnosen udelukkes, kan ixazomib startes igen. Sikkerheden ved genstart af behandling med ixazomib hos patienter med TMA i anamnesen kendes ikke.

Levertoksicitet

Lægemeddelinducerede leverskader, hepatocellulære skader, hepatisk steatose, kolestatisk hepatitis og levertoksicitet er i sjældne tilfælde blevet rapporteret i forbindelse med ixazomib (se pkt. 4.8). Leverenzymer skal monitoreres regelmæssigt, og dosis skal justeres ved grad 3- eller 4-symptomer (se pkt. 4.2).

Graviditet

Kvinder skal undgå at blive gravide, mens de er i behandling med ixazomib. Hvis ixazomib anvendes under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager ixazomib, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraktion, mens de tager ixazomib, og i mindst 90 dage efter behandlingsophør (se pkt. 4.5 og 4.6). Kvinder, der anvender hormonel kontraktion, skal derudover anvende en barrieremetode.

Posterioort reversibelt encefalopati-syndrom

Posterioort reversibelt encefalopati-syndrom (PRES) er forekommet hos patienter, der fik ixazomib. PRES er en sjælden, reversibel neurologisk lidelse, som kan vise sig med krampeanfald, hypertension, hovedpine, ændret bevidsthedsniveau og synsforstyrrelser. Billeddiagnostisk undersøgelse af hjernen (MR-scanning bør foretrækkes) anvendes til at bekræfte diagnosen. Ixazomib skal seponeres hos patienter, som udvikler PRES.

Potente CYP3A-induktorer

Potente induktorer kan reducere effektiviteten af ixazomib. Derfor skal samtidig brug af potente CYP3A-induktorer, f.eks. carbamazepin, phenytoin, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*), undgås (se pkt. 4.5 og 5.2). Hvis samtidig administration af en potent CYP3A-induktor ikke kan undgås, skal patienten monitoreres tæt med henblik på sygdomskontrol.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

CYP-hæmmere

Samtidig behandling med ixazomib og clarithromycin, en potent CYP3A-hæmmer, resulterede ikke i en klinisk relevant ændring i den systemiske eksponering af ixazomib. Ixazomib- C_{max} blev reduceret med 4%, og AUC blev øget med 11%. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved samtidig behandling med ixazomib og potente CYP3A-hæmmere.

Baseret på resultaterne af en farmakokinetisk (PK) populationsanalyse resulterer samtidig behandling med ixazomib og potente CYP1A2-hæmmere ikke i en klinisk relevant ændring i den systemiske eksponering af ixazomib. Dosisjustering er derfor ikke nødvendig ved samtidig behandling med ixazomib og potente CYP1A2-hæmmere.

CYP-induktorer

Samtidig behandling med ixazomib og rifampicin reducerede ixazomib- C_{max} med 54% og AUC med 74%. Derfor frarådes samtidig behandling med potente CYP3A-induktorer og ixazomib (se pkt. 4.4).

Ixazomibs indvirkning på andre lægemidler

Ixazomib er ikke en reversibel eller tidsafhængig hæmmer af CYP'erne 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4/5. Ixazomib inducerede ikke CYP1A2-, CYP2B6- og CYP3A4/5-aktivitet eller tilhørende immunreaktive proteinniveauer. Ixazomib forventes ikke at forårsage lægemiddelinteraktioner via CYP-hæmning eller -induktion.

Transportørbaserede interaktioner

Ixazomib er et P-gp-substrat med lav affinitet. Ixazomib er ikke substrat for BCRP, MRP2 eller hepatiske OATP'er. Ixazomib hæmmer ikke P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2-K. Ixazomib forventes ikke at forårsage transportørbaserede lægemiddelinteraktioner.

Orale kontraktiva

Når ixazomib anvendes i kombination med dexamethason, en svag til moderat induktor af CYP3A4 og andre enzymer og transportører, skal risikoen for reduceret effektivitet af orale kontraktiva tages i betragtning. Kvinder, der bruger hormonel kontraktion, skal derudover anvende en barrieremetode.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Da ixazomib anvendes i kombination med lenalidomid og dexamethason, henvises der til produktresuméet for disse lægemidler vedrørende oplysninger om fertilitet, graviditet og amning.

Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Fertile mandlige og kvindelige patienter skal benytte sikker kontraktion under behandling og i mindst 90 dage efter behandlingsophør. ixazomib frarådes til kvinder i den fertile alder, som ikke benytter kontraktion.

Når ixazomib anvendes i kombination med dexamethason, en svag til moderat induktor af CYP3A4 og andre enzymer og transportører, skal risikoen for reduceret effektivitet af orale kontraktiva tages i betragtning. Kvinder, der bruger p-piller, skal derfor også anvende en barrieremetode.

Fertilitet

Der er ikke udført fertilitetsstudier med ixazomib (se pkt. 5.3).

Graviditet

Ixazomib anbefales ikke under graviditet, da det kan forårsage fosterskader, når det anvendes til en gravid kvinde. Derfor skal kvinder undgå at blive gravide, mens de er i behandling med ixazomib.

Der er ingen data fra anvendelse af ixazomib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ixazomib gives i kombination med lenalidomid. Lenalidomid er strukturelt beslægtet med thalidomid. Thalidomid er et aktivt stof, som er teratogent hos mennesker, og som forårsager alvorlige livstruende medfødte misdannelser. Der forventes en teratogen virkning hos mennesker, hvis lenalidomid tages under graviditet. Betingelserne i graviditetsforebyggelsesprogrammet for lenalidomid skal overholdes hos alle patienter, medmindre der er pålidelig evidens for, at patienten ikke er fertil. Der henvises til det aktuelle produktresumé for lenalidomid.

Amning

Det er ukendt, om ixazomib eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Der foreligger ingen data fra dyreforsøg. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes, og derfor skal amning ophøre.

Ixazomib gives i kombination med lenalidomid, og amning skal ophøre på grund af lenalidomid.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ixazomib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er observeret træthed og svimmelhed i kliniske studier. Patienterne skal informeres om ikke at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis de oplever nogen af disse -bivirkninger.

4.8 Bivirkninger

Da ixazomib anvendes i kombination med lenalidomid og dexamethason, henvises til disse lægemidlers produktresuméer vedrørende yderligere bivirkninger.

Resumé af sikkerhedsprofilen

NINLARO's sikkerhedsprofil er baseret på forhåndenværende data fra kliniske forsøg og erfaringer efter markedsføring til dato. Hyppigheder af bivirkninger, der er beskrevet nedenfor og i tabel 3, er fastlagt ud fra data, der er genereret fra kliniske studier.

Medmindre andet er angivet, udgør data præsenteret herunder de puljede sikkerhedsdata fra det pivotale globale C16010 fase 3-studie (N = 720) og det dobbeltblinde, placebokontrollerede C16010 China Continuation Study (n = 115). De hyppigst rapporterede bivirkninger ($\geq 20\%$) blandt de 418 patienter, der blev behandlet i ixazomib-gruppen og de 417 patienter i placebogruppen, var diarré (47% mod 38%), trombocytopeni (41% mod 24%), neutropeni (37% mod 36%), obstipation (31% mod 24%), infektion i de øvre luftveje (28% mod 24%), perifer neuropati (28% mod 22%), kvalme (28% mod 20%), rygsmerter (25% mod 21%), udslæt (25% mod 15%), perifert ødem (24% mod 19%), opkastning (23% mod 12%) og bronkitis (20% mod 15%). Alvorlige bivirkninger er rapporteret hos $\geq 2\%$ af patienterne og omfattede diarré (3%), trombocytopeni (2%) og bronkitis (2%).

Tabel over bivirkninger

Der anvendes følgende konventioner til klassificering af hyppigheden af bivirkninger (ADR): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver systemorganklasse er bivirkningerne anført efter hyppighed. De hyppigste bivirkninger er anført først. Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne anført efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Bivirkninger hos patienter, der fik ixazomib i kombination med lenalidomid og dexamethason (alle grader, grad 3 og grad 4)

| Systemorganklasse/bivirkning | Bivirkninger (alle grader) | Grad 3-bivirkninger | Grad 4-bivirkninger |
|------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | | | |
| Infektion i de øvre luftveje | Meget almindelig | Almindelig | |
| Bronkitis | Meget almindelig | Almindelig | |
| Herpes zoster | Almindelig | Almindelig | |
| Blod og lymfesystem | | | |
| Trombocytopeni* | Meget almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Neutropeni* | Meget almindelig | Meget almindelig | Almindelig |
| Trombotisk mikroangiopati | Sjælden | | Sjælden |
| Trombotisk trombocytopenisk purpura [†] | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Immunsystemet | | | |
| Anafylaktisk reaktion [†] | Sjælden | Meget sjælden | Meget sjælden |
| Angioødem [†] | Sjælden | Sjælden | |
| Metabolisme og ernæring | | | |
| Tumorlysesyndrom [†] | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Nervesystemet | | | |
| Perifere neuropatier* | Meget almindelig | Almindelig | |
| Posteriore reversible encefalopati-lidelser** [†] | Sjælden | Sjælden | Sjælden |
| Transversel myelitis [†] | Sjælden | Sjælden | |

| Systemorganklasse/bivirkning | Bivirkninger (alle grader) | Grad 3-bivirkninger | Grad 4-bivirkninger |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| Mave-tarm-kanalen | | | |
| Diarré | Meget almindelig | Almindelig | |
| Obstipation | Meget almindelig | Ikke almindelig | |
| Kvalme | Meget almindelig | Almindelig | |
| Opkastning | Meget almindelig | Ikke almindelig | |
| Hud og subkutane væv | | | |
| Udslæt* | Meget almindelig | Almindelig | |
| Stevens-Johnsons syndrom† | Sjælden | Sjælden | |
| Akut febril neutrofil dermatose | Sjælden | Sjælden | |
| Toksisk epidermal nekrolyse† | Sjælden | | Sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | | | |
| Rygsmærter | Meget almindelig | Ikke almindelig | |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | | | |
| Perifert ødem | Meget almindelig | Almindelig | |

*Repræsenterer en sammenlægning af foretrukne termer

†Rapporteret uden for fase 3-studierne

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Seponering

For hver bivirkning blev et eller flere af de tre lægemidler seponeret hos $\leq 3\%$ af patienterne i ixazomib-gruppen.

Trombocytopeni

2% af patienterne i både ixazomib-gruppen og placebogruppen havde trombocytaltal $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ under behandlingen. I begge grupper havde under 1% af patienterne trombocytaltal $\leq 5\,000/\text{mm}^3$ under behandlingen. Trombocytopeni resulterede i seponering af et eller flere af de tre lægemidler hos 2% af patienterne i ixazomib-gruppen og 3% af patienterne i placebogruppen. Trombocytopeni resulterede ikke i en stigning i blødningstilfælde eller trombocyttransfusioner.

Gastrointestinal toksicitet

Diarré resulterede i seponering af et eller flere af de tre lægemidler hos 2% af patienterne i ixazomib-gruppen og 1% af patienterne i placebogruppen.

Udslæt

Udslæt forekom hos 25% af patienterne i ixazomib-gruppen sammenlignet med 15% i placebogruppen. Den hyppigste form for udslæt rapporteret i begge grupper var makulopapuløst og makuløst udslæt. Udslæt af grad 3 blev rapporteret hos 3% af patienterne i ixazomib-gruppen og hos 2% i placebogruppen. Udslæt resulterede i seponering af et eller flere af de tre lægemidler hos $< 1\%$ af patienterne i begge grupper.

Perifer neuropati

Perifer neuropati forekom hos 28% af patienterne i ixazomib-gruppen sammenlignet med 22% i placebogruppen. Perifer neuropati blev rapporteret som grad 3-bivirkning hos 2% af patienterne i ixazomib-gruppen sammenlignet med 1% i placebogruppen. Den hyppigst rapporterede bivirkning var perifer sensorisk neuropati (21% og 15% i henholdsvis ixazomib- og placebogruppen). Perifer motorisk neuropati blev rapporteret hos < 1% i begge grupper. Perifer neuropati resulterede i seponering af et eller flere af de tre lægemidler hos 3% af patienterne i ixazomib-gruppen mod < 1% i placebo-gruppen.

Øjne

Øjenlidelser blev indberettet under mange forskellige foretrukne termer, men samlet under et var hyppigheden 34% i ixazomib-gruppen og 28% i placebogruppen. De hyppigste øjenbivirkninger var sløret syn (6% i ixazomib-gruppen og 5% i placebogruppen), tørre øjne (6% i ixazomib-gruppen og 1% i placebogruppen) og konjunktivitis (8% i ixazomib-gruppen og 2% i placebogruppen) og katarakt (13% i ixazomib-gruppen og 17% i placebogruppen). Bivirkninger af grad 3 blev rapporteret hos 6% af patienterne i ixazomib-gruppen og hos 8% af patienterne i placebogruppen.

Andre bivirkninger

I det puljede datasæt fra det pivotale globale C16010 fase 3-studie (N = 720) og det dobbeltblindede, placebokontrollerede C16010 China Continuation Study (n = 115) forekom følgende bivirkninger med en sammenlignelig hyppighed i ixazomib- og placebogrupperne: træthed (28% mod 26%), appetitløshed (13% mod 11%), hypotension (5% mod 4%), hjertesvigt[†] (5% for begge), arytm[†] (17% mod 16%) og nedsat leverfunktion, herunder enzymændringer[†] (11% mod 9%).

Hyppigheden af alvorlige (grad 3-4) hændelser med hypokaliæmi var højere i ixazomib-gruppen (7%) end i placebogruppen (2%).

Fungal og viral pneumoni med dødelig udgang blev sjældent rapporteret hos patienter, der fik en kombination af ixazomib, lenalidomid og dexamethason.

[†] Standardiserede MedDRA-retningslinjer (SMQ'er)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er rapporteret overdosering hos patienter i behandling med NINLARO.

Symptomer på overdosering er generelt i overensstemmelse med de kendte risici forbundet med NINLARO (se pkt. 4.8). Overdosering med 12 mg (taget på én gang) har resulteret i alvorlige bivirkninger, såsom svær kvalme, aspirationspneumoni, multipel organsvigt og død.

Der er ingen kendt specifik antidot mod overdosering af ixazomib. I tilfælde af en overdosis skal patienten overvåges nøje for bivirkninger (se pkt. 4.8), og der skal ydes passende understøttende behandling. Ixazomib er ikke dialyserbart (se pkt. 5.2).

Overdosering var mest almindelig hos patienter, ved opstart på behandling med NINLARO. Vigtigheden af at følge alle doseringsvejledninger nøje bør diskuteres med patienter ved opstart på behandling. Patienterne skal instrueres i at tage den anbefalede dosis som anvist, da overdosering har ført til dødsfald.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XG03.

Virkningsmekanisme

Ixazomibcitrat er et pro-drug, der under fysiologiske betingelser hurtigt hydrolyseres til dets biologisk aktive form, ixazomib.

Ixazomib er en oral, meget selektiv og reversibel proteasomhæmmer. Ixazomib binder fortrinsvist til og hæmmer den kymotrypsinlignende aktivitet af beta 5-underenheden af 20S-proteasomet.

Ixazomib inducerede apoptose i flere typer tumorceller *in vitro*. Ixazomib udviste *in vitro*-cytotoksicitet over for myelomceller fra patienter, som havde fået tilbagefald efter flere tidligere behandlinger, herunder bortezomib, lenalidomid og dexamethason. Kombinationen af ixazomib og lenalidomid udviste synergistiske cytotoxiske virkninger i myelomatosecellelinjer. *In vivo* udviste ixazomib antitumoraktivitet i forskellige tumor-xenograftmodeller, herunder modeller af myelomatose. *In vitro* påvirkede ixazomib celletyper, der blev fundet i knoglemarvens mikromiljø, herunder vaskulære endotelceller, osteoklaster og osteoblaster.

Hjerteelektrofysiologi

Baseret på resultaterne fra en farmakokinetisk-farmakodynamisk analyse af data fra 245 patienter forlænger ixazomib ikke QTc-intervallet ved klinisk relevante eksponeringer. Ved 4 mg-dosen blev den gennemsnitlige ændring i QTcF i forhold til *baseline* estimeret til 0,07 ms (90% CI 90% -0,22; 0,36) i den modelbaserede analyse. Der kunne ikke konstateres nogen sammenhæng mellem ixazomibkoncentration og RR-interval, hvilket tyder på, at ixazomib ikke har nogen klinisk relevant indvirkning på hjerterytmen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Ixazomibs effekt og sikkerhed i kombination med lenalidomid og dexamethason blev evalueret i et internationalt randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret fase 3-multicenterstudie (C16010) hos patienter med recidiverende og/eller refraktær myelomatose, som havde fået mindst én tidligere behandling. I alt 722 patienter (*intent-to-treat*-population) (ITT-population) blev randomiseret i forholdet 1:1 og fik enten kombinationen af ixazomib, lenalidomid og dexamethason (N = 360, ixazomib-gruppen) eller placebo plus lenalidomid og dexamethason (N = 362, placebogruppen) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. De patienter, der deltog i studiet, havde myelomatose, der var refraktær, herunder primær refraktær, havde recidiveret efter tidligere behandling eller havde recidiveret og var refraktær over for enhver tidligere behandling. Patienter, der skiftede behandling før sygdomsprogression, var kvalificerede til at deltage, ligesom patienter med kontrolleret kardiovaskulær sygdom var det. Fase 3-studiet udelukkede patienter, der var refraktære over for lenalidomid eller proteasomhæmmere, og patienter, der havde fået mere end tre tidligere behandlinger. I dette studie blev refraktær sygdom defineret som sygdomsprogression under behandling eller progression inden for 60 dage efter den sidste dosis af lenalidomid eller en proteasomhæmmer. Da der foreligger begrænsede data for disse patienter, anbefales en omhyggelig risk/benefit-vurdering, før et ixazomib-regime påbegyndes.

Tromboseprofylakse blev anbefalet til alle patienter i de to behandlingsgrupper i henhold til produktresuméet for lenalidomid. Efter lægens skøn fik patienterne samtidig lægemidler, f.eks. antiemetika, antivirale midler og antihistaminer, som forebyggelse mod og/eller håndtering af symptomer.

Patienterne fik ixazomib 4 mg eller placebo på dag 1, 8 og 15 samt lenalidomid (25 mg) på dag 1 til 21 og dexamethason (40 mg) på dag 1, 8, 15 og 22 i en 28-dages cyklus. Patienter med nedsat nyrefunktion fik en startdosis af lenalidomid i henhold til produktresuméet. Behandlingen fortsatte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

De demografiske data og sygdomskaraktistika ved *baseline* var afbalancerede og sammenlignelige mellem de to forsøgsgrupper. Medianalderen var 66 år (38-91 år); 58% af patienterne var over 65 år. 57% af patienterne var mænd. 85% af populationen var hvide, 9% asiater og 2% sorte. 93% af patienterne havde ECOG-performancestatus 0-1, og 12% havde ISS-stadie III ved *baseline* (N = 90). 25% af patienterne havde kreatininclearance på < 60 ml/min. 23% af patienterne havde *light chain disease*, og 12% havde kun målbar sygdom ved *free light chain assay*. 19% havde højrisiko cytogenetiske abnormiteter (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10% havde del(17) (N = 69), og 34% havde 1q amplifikation (1q21) (N = 247). Patienterne havde gennemgået et til tre tidligere behandlingsregimer (median på 1), herunder med bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), thalidomid (45%), lenalidomid (12%) og melphalan (81%). 57% af patienterne havde gennemgået stamcelletransplantation. 77% af patienterne reciderede efter tidligere behandlinger, og 11% var refraktære over for tidligere behandlinger. Primær refraktær, defineret som bedste respons af stabil sygdom eller sygdomsprogression på alle tidligere behandlinger, blev dokumenteret hos 6% af patienterne.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS) i henhold til de standardiserede responskriterier fra IMWG (*International Myeloma Working Group*) fra 2011 efter vurdering af et uafhængigt bedømmelsesudvalg (IRC) baseret på centrallaboratorie-resultater. Responsen blev vurderet hver 4. uge indtil sygdomsprogression. Ved den primære analyse (median opfølgning på 14,7 måneder og et median antal cyklusser på 13) var PFS statistisk signifikant forskellig mellem de to behandlingsarme. Resultaterne for PFS er opsummeret i tabel 4 og figur 1. Forbedringen i PFS i ixazomib-gruppen blev understøttet af forbedringer i den samlede responsrate.

Tabel 4: Progressionsfri overlevelse og responsresultater hos patienter med myelomatose behandlet med ixazomib eller placebo i kombination med lenalidomid og dexamethason (ITT-population, primær analyse)

| | ixazomib + lenalidomid og dexamethason (N = 360) | Placebo + lenalidomid og dexamethason (N = 362) |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Progressionsfri overlevelse | | |
| Tilfælde, n (%) | 129 (36) | 157 (43) |
| Median (måneder) | 20,6 | 14,7 |
| p-værdi* | 0,012 | |
| Hazard ratio [†] (CI 95%) | 0,74 (0,59; 0,94) | |
| Overordnet responsrate[‡], n (%) | 282 (78,3) | 259 (71,5) |
| Responskategori, n (%) | | |
| Komplet respons | 42 (11,7) | 24 (6,6) |
| Meget god partiel respons | 131 (36,4) | 117 (32,3) |
| Partiel respons | 109 (30,3) | 118 (32,6) |
| Tid til respons, måneder | | |
| Median | 1,1 | 1,9 |
| Responsvarighed[§], måneder | | |
| Median | 20,5 | 15,0 |

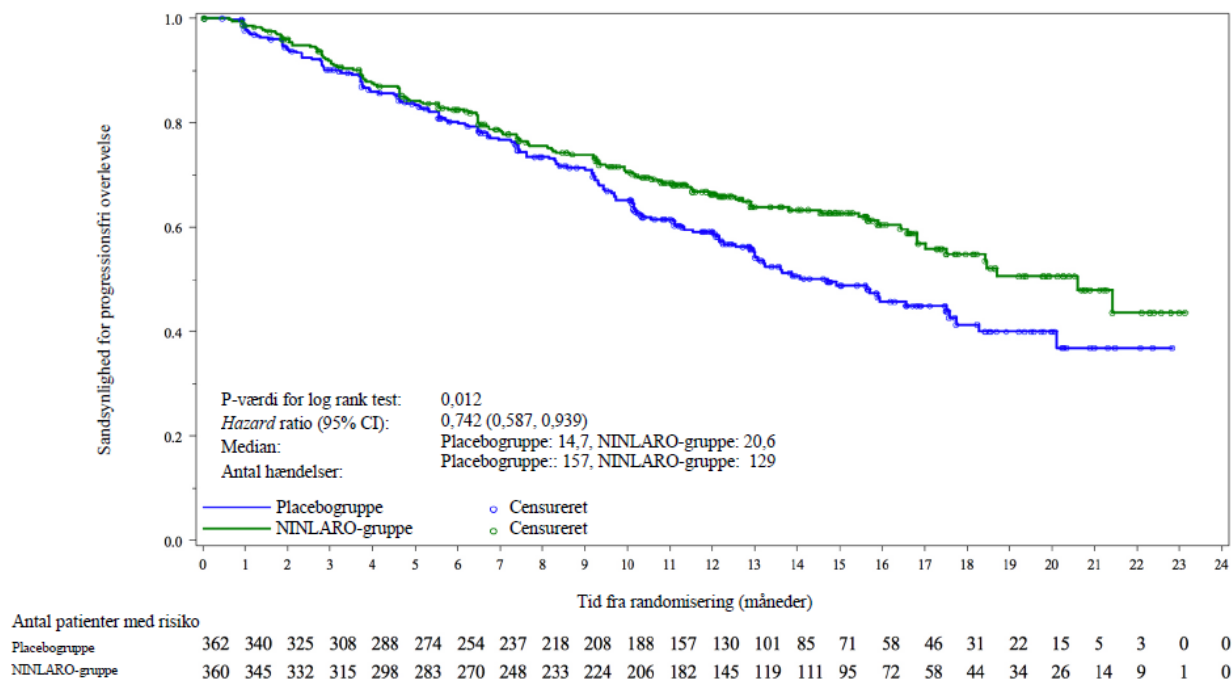
*p-værdien er baseret på den stratificerede log rank test.

[†]Hazard ratio er baseret på den stratificerede Cox-regressionsmodel. En hazard ratio under 1 indikerer en fordel for ixazomib-regimet.

[‡]ORR = CR+VGPR+PR

[§]Baseret på *responders* i den respons-evaluerbare population

Figur 1: Kaplan-Meier kurver over progressionsfri overlevelse i ITT-populationen, primær analyse



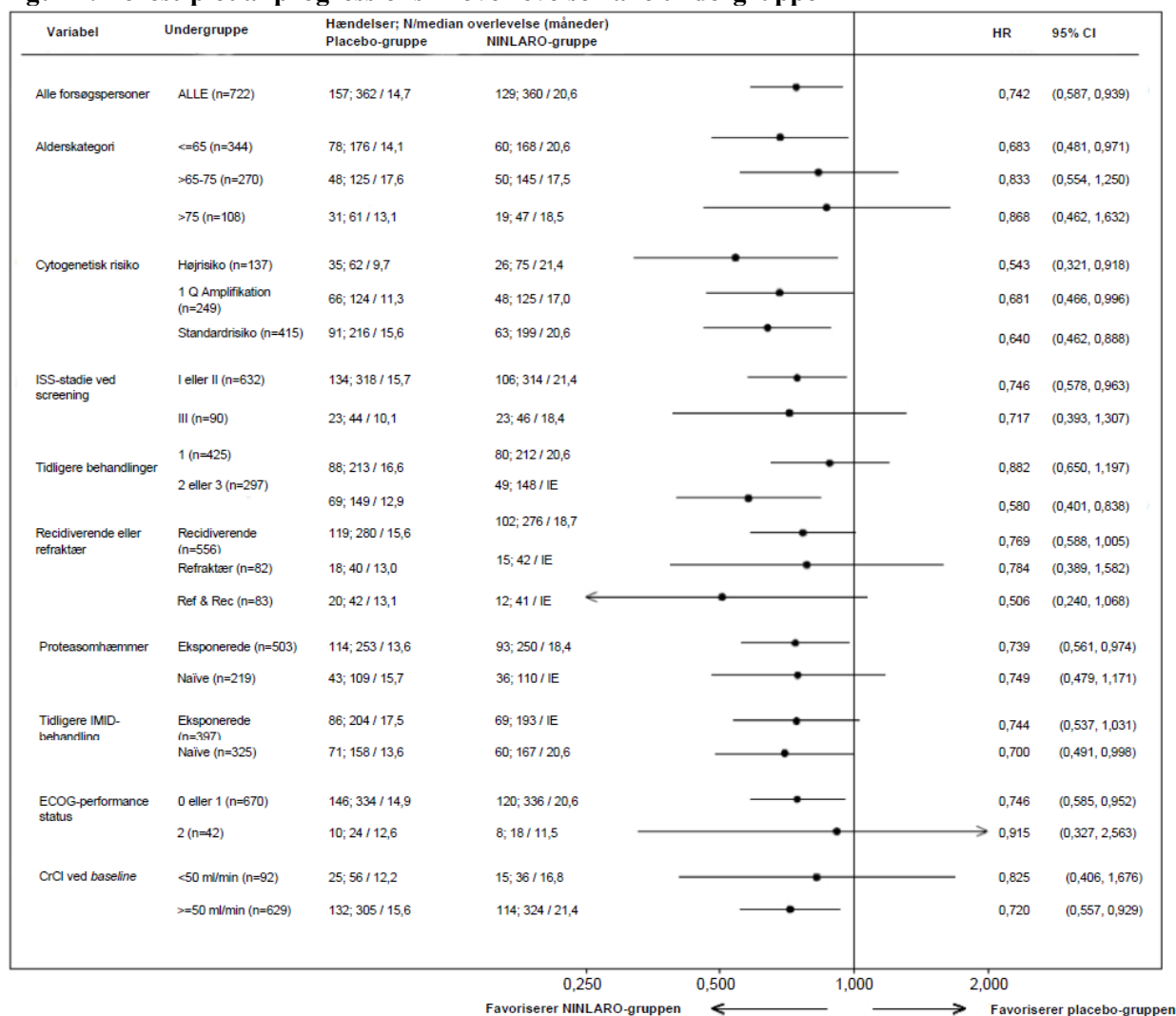
En anden ikke-inferentiel PFS-analyse blev udført med en median opfølgning på 23 måneder. Ved denne analyse var den estimerede mediane PFS 20 måneder i ixazomib-gruppen og 15,9 måneder i placebogruppen (HR = 0,82 [95% CI (0,67; 1,0)]) i ITT-populationen. For patienter med én tidligere behandling var median PFS 18,7 måneder i ixazomib-gruppen og 17,6 måneder i placebogruppen (HR = 0,99). For patienter med 2 eller 3 tidligere behandlinger var PFS 22,0 måneder i ixazomib-gruppen og 13,0 måneder i placebogruppen (HR = 0,62).

Ved den endelige analyse for OS med en median varighed af opfølgning på ca. 85 måneder var median OS i ITT-populationen 53,6 måneder for patienter i ixazomib-gruppen og 51,6 måneder for patienter i placebogruppen (HR = 0,94 [95% CI: 0,78, 1,13; p = 0,495]). For patienter med én tidligere behandling var median OS 54,3 måneder i ixazomib-gruppen og 58,3 måneder i placebogruppen (HR = 1,02 [95% CI: 0,80, 1,29]). For patienter med 2 eller 3 tidligere behandlinger var median OS 53,0 måneder i ixazomib-gruppen og 43,0 måneder i placebogruppen (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,11]).

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie blev udført i Kina (N = 115) med samme studiedesign og egnethedskriterier. Mange af de patienter, der var inkluderet i forsøget, havde fremskreden sygdom med Durie-Salmon stadie III (69%) ved den initialt stillede diagnose og en behandlingshistorik med mindst to foregående behandlinger (60%) samt status som thalidomidrefraktær (63%). Ved den primære analyse (median for opfølgning var 8 måneder og en median på 6 behandlingsserier) var median PFS 6,7 måneder i ixazomib-gruppen mod 4 måneder i placebogruppen (p-værdi = 0,035, HR = 0,60). Ved den endelige analyse for OS, med en median for opfølgning på 19,8 måneder var OS forbedret for patienter, der blev behandlet i ixazomib-gruppen sammenlignet med placebo [p-værdi = 0,0014, HR = 0,42, 95% CI: 0,242, 0,726]).

Da myelomatose er en heterogen sygdom, kan fordelene variere i de forskellige undergrupper i fase 3-studiet (se Figur 2).

Figur 2: Forest-plot af progressionsfri overlevelse i alle undergrupper



I fase 3-studiet (C16010) havde 10 patienter (5 i hver behandlingsgruppe) svært nedsat nyrefunktion ved *baseline*. Af de 5 patienter i ixazomib-gruppen havde én patient bekræftet delvis respons og 3 bekræftet stabil sygdom (2 havde dog ikke-bekræftet delvis respons, og 1 havde ikke-bekræftet meget god delvis respons). Af de 5 patienter i placebogruppen havde 2 bekræftet meget god delvis respons.

Livskvaliteten, vurderet på grundlag af score for overordnet helbredsstatus (EORTC QLQ-C30 og MY-20), blev bevaret under behandlingen og var sammenlignelig i de to grupper i fase 3-studiet (C16010).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med ixazomib i alle undergrupper af den pædiatriske population ved myelomatose (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral indgivelse blev maksimal ixazomib-plasmakoncentration nået ca. en time efter dosering. Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 58%. Ixazomib-AUC øges proportionalt med dosis i et dosisområde på 0,2-10,6 mg.

Indgivelse sammen med et fedtrigt måltid reducerede ixazomib-AUC med 28% sammenlignet med indgivelse efter faste natten over (se pkt. 4.2).

Fordeling

Ixazomib er 99% bundet til plasmaproteiner og fordeles i røde blodlegemer med en blod:plasma AUC-ratio på 10. Ved *steady state* er fordelingsvolumenet 543 l.

Biotransformation

Efter oral indgivelse af en radioaktivt mærket dosis udgjorde ixazomib 70% af de samlede lægemiddelrelaterede stoffer i plasma. Metabolisering via flere CYP-enzymers og ikke-CYP-proteiner forventes at være den vigtigste clearancemekanisme for ixazomib. Ved klinisk relevante ixazomib-koncentrationer tyder *in vitro*-studier med humane cDNA-udtrykte CYP-isozymer på, at der ikke er et specifikt CYP-isozym, der fortrinsvist bidrager til metaboliseringen af ixazomib, og at ikke-CYP-proteiner bidrager til den samlede metabolisme. Ved koncentrationer, der er højere end de klinisk observerede, blev ixazomib metaboliseret af flere CYP-isoformer med anslået relative bidrag fra 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) og 2C9 (< 1%).

Elimination

Ixazomib udviser en multiekspontiel fordelingsprofil. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er den systemiske clearance (CL) ca. 1,86 l/time med en inter-individuel variation på 44%. Den terminale halveringstid ($t_{1/2}$) for ixazomib er 9,5 dage. Ved ugentlig oral dosering blev der dag 15 observeret ca. 2-fold akkumulering i AUC.

Udskillelse

Efter indgivelse af en enkelt oral dosis ^{14}C -ixazomib til 5 patienter med fremskreden cancer blev 62% af den indgivne radioaktivitet udskilt i urinen og 22% i fæces. Umdannet ixazomib udgjorde < 3,5% af den indgivne dosis, der blev genfundet i urinen.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Baseret på resultaterne fra en populationsfarmakokinetisk analyse er farmakokinetikken (PK) for ixazomib sammenlignelig hos patienter med normal leverfunktion og patienter med let nedsat leverfunktion (total-bilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN eller total-bilirubin $>$ 1-1,5 x ULN og enhver ASAT).

PK for ixazomib blev bestemt hos patienter med normal leverfunktion ved en dosis på 4 mg (N = 12). Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (total-bilirubin $>$ 1,5-3 x ULN, N = 13) blev PK for ixazomib bestemt ved en dosis på 2,3 mg og hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (total-bilirubin $>$ 3 x ULN, N = 18) ved en dosis på 1,5 mg. Ikke-bundet dosis-normaliseret AUC var 27% højere hos patienter med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Baseret på resultaterne af en populationsfarmakokinetisk analyse er PK for ixazomib sammenlignelig hos patienter med normal nyrefunktion og patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance \geq 30 ml/min.).

Ixazomibs PK blev bestemt ved en dosis på 3 mg hos patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance \geq 90 ml/min., N = 18), alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance $<$ 30 ml/min., N = 14) eller dialysekrævende ESRD (N = 6). Ikke-bundet dosis-normaliseret AUC var

38% højere hos patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion eller dialysekrævende ESRD sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Ixazomib-koncentrationerne før og efter dialysatoren, målt under hæmodialysesessionen, var stort set ens, hvilket tyder på, at ixazomib ikke er dialyserbart (se pkt. 4.2).

Alder, køn og race

Baseret på resultaterne af en populationsfarmakokinetisk analyse har alder (23-91 år), køn, kropsoverfladeareal (1,2-2,7 m²) og race ingen klinisk relevant indvirkning på ixazomibs clearance. Det gennemsnitlige AUC var 35% højere hos asiatiske patienter, men der var overlap i AUC for ixazomib på tværs af hvide og asiatiske patienter.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Mutagenicitet

Ixazomib var ikke mutagent i en bakteriel tilbage mutationstest (Ames' test) eller klastogent i en mikronukleus test i knoglemarv fra mus. Ixazomib var positiv i en *in vitro* klastogenicitetstest i humane perifere blodlymfocytter. Derimod var ixazomib negativ i en *in vivo* comet-metode, i hvilken procent DNA i halen blev vurderet i celler fra mave og lever hos mus. Evidensen vurderes følgelig at indikere, at ixazomib ikke repræsenterer en genotoksisk risiko.

Reproduktiv og embryo-føtal udvikling

Ixazomib forårsagede kun embryo-føtal toksicitet hos drægtige rotter og kaniner ved maternelt toksiske doser og ved eksponeringer, som var lidt højere end observeret hos patienter, der fik den anbefalede dosis. Der er ikke udført studier af fertilitet og tidlig fosterudvikling eller præ- og postnatal toksikologiske studier med ixazomib, men reproduktionsvæv blev evalueret i de generelle toksicitetsstudier. Ixazomibbehandling havde ingen indvirkning på hanlige eller hunlige forplantningsorganer i studier af op til 6 måneders varighed hos rotter og af op til 9 måneders varighed hos hunde.

Toksikologiske og/eller farmakologiske studier hos dyr

I toksicitetsstudier hos rotter og hunde med gentagen dosering og flere cyklusser omfattede de vigtigste målorganer mave-tarm-kanalen, lymfevæv og nervesystemet. I 9-måneders studiet (10 cyklusser), hvor hunde fik lægemidlet oralt efter et doseringsskema, der efterlignede det kliniske regime (28-dages cyklus), var de mikroskopiske neuronale fund generelt minimale og blev kun observeret ved 0,2 mg/kg (4 mg/m²). De fleste fund for målorganerne viste delvis til fuld restitution efter seponering med undtagelse af neuronale fund i den lumbale dorsale rodganglie og rygsøjlen.

Efter oral indgivelse viste et studie af vævsfordelingen af ixazomib hos rotter, at hjernen og rygmarven var blandt de væv, der havde de laveste niveauer, hvilket tyder på, at penetrationen af ixazomib gennem blod-hjerne-barrieren synes at være begrænset. Relevansen for mennesker er dog ukendt.

Ikke-kliniske farmakologiske sikkerhedsstudier, både *in vitro* (på hERG-kanaler) og *in vivo* (på telemetriovervågede hunde efter en enkelt oral indgivelse) viste ingen indvirkning af ixazomib på kardiovaskulære og respiratoriske funktioner ved AUC på mere end 8 gange den kliniske værdi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Talcum

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Rød jernoxid (E 172)

Prægeblæk

Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E 172)

NINLARO 3 mg kapsler, hårde

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Talcum

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Sort jernoxid (E 172)

Prægeblæk

Shellac
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Sort jernoxid (E 172)

NINLARO 4 mg kapsler, hårde

Kapselindhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat
Talcum

Kapselskal

Gelatine
Titandioxid (E 171)
Gul jernoxid (E 172)
Rød jernoxid (E 172)

Prægeblæk

Shellac

Propylenglycol

Kaliumhydroxid

Sort jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC-aluminiums-/aluminiumsblisterkort forseget i en mappe, der indeholder én kapsel.

Tre mapper i karton med hver én enkelt blister pakket i en yderpakning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ixazomib er cytotoxisk. Kapslen må først tages ud af emballagen lige før dosering. Kapslerne må ikke åbnes eller knuses. Undgå direkte kontakt med kapslens indhold. Hvis en kapsel går itu, undgå at hvirvle støv op under oprydningen. Vask grundigt med sæbe og vand, hvis der opstår kontakt.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbæk Strand

Danmark

medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. november 2016

Dato for seneste fornyelse: 1. september 2023

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNING MED BLISTERMAPPER I KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

3 pakker af 1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NINLARO 2,3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

KARTON MED BLISTERMAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NINLARO 2,3 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

BLISTERMAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kapslerne må ikke knuses, åbnes eller tygges. Tag hver NINLARO-kapsel hel sammen med vand på samme tidspunkt hver uge, mindst én time før eller mindst to timer efter indtagelse af føde.

Kapslen må først tages ud af emballagen lige inden dosering.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL MAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNING MED BLISTERMAPPER I KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 3 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

3 pakker af 1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NINLARO 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

KARTON MED BLISTERMAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO® 3 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NINLARO 3 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

BLISTERMAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 3 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kapslerne må ikke knuses, åbnes eller tygges. Tag hver NINLARO-kapsel hel sammen med vand på samme tidspunkt hver uge, mindst én time før eller mindst to timer efter indtagelse af føde.

Kapslen må først tages ud af emballagen lige inden dosering.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL MAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

PAKNING MED BLISTERMAPPER I KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 4 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

3 pakker af 1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NINLARO 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

EMBALLAGE MED KARTON MED BLISTERMAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 4 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

1 hård kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1094/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

NINLARO 4 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN MELLEMLAGE

BLISTERMAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 4 mg kapsler, hårde
ixazomib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hård

1 hård kapsel

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Kapslerne må ikke knuses, åbnes eller tygges. Tag hver NINLARO-kapsel hel sammen med vand på samme tidspunkt hver uge, mindst én time før eller mindst to timer efter indtagelse af føde.

Kapslen må først tages ud af emballagen lige inden dosering.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL MAPPE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

NINLARO 2,3 mg kapsler, hårde

NINLARO 3 mg kapsler, hårde

NINLARO 4 mg kapsler, hårde

ixazomib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse af NINLARO
2. Det skal du vide, før du begynder at tage NINLARO
3. Sådan skal du tage NINLARO
4. Bivirkninger
5. Opbevaring af NINLARO
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse af NINLARO

Virkning af NINLARO

NINLARO er et lægemiddel mod kræft, der indeholder ixazomib, som er en såkaldt proteasomhæmmer.

NINLARO anvendes til behandling af en kræfttype i knoglemarven, der hedder myelomatose. Det aktive stof ixazomib virker ved at blokere proteasomers virkning. Proteasomer er strukturer inde i cellen, der nedbryder proteiner, og er vigtige for cellens overlevelse. Da myelomceller danner mange proteiner, kan blokering af proteasomers virkning slå kræftcellerne ihjel.

Anvendelse af NINLARO

NINLARO anvendes til behandling af voksne med myelomatose. Du vil få NINLARO sammen med lenalidomid og dexamethason, som også er lægemidler, der bruges til behandling af myelomatose.

Om myelomatose

Myelomatose er en type kræft i blodet, som påvirker en celletype, kaldet plasmaceller. En plasmacelle er en blodcelle, der normalt danner proteiner for at bekæmpe infektioner. Personer med myelomatose har kræftramte plasmaceller, også kaldet myelomceller, som kan beskadige knoglerne. Protein dannet af myelomceller kan beskadige nyrerne. Behandling af myelomatose skal slå myelomcellerne ihjel og reducere sygdommens symptomer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage NINLARO

Tag ikke NINLARO

- hvis du er allergisk over for ixazomib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager NINLARO, hvis du er i tvivl, om dette gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du tager eller under behandlingen med NINLARO, hvis:

- du tidligere har haft problemer med blødning
- du har vedvarende kvalme, opkastning eller diarré
- du tidligere har haft nerveproblemer, herunder en prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i huden
- du tidligere har lidt af hævelser
- du har et vedvarende udslæt eller et alvorligt udslæt med hudafskalning og sår i munden (Stevens-Johnsons syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse, se punkt 4)
- du har eller har haft problemer med leveren eller nyrerne, da din dosis måske skal justeres
- du har eller har haft skader på de mindste blodkar, også kaldet trombotisk mikroangiopati eller trombotisk trombocytopenisk purpura. Fortæl det til din læge, hvis du udvikler træthed, feber, blå mærker, blødning, nedsat vandladning, hævelser, forvirring, synstab og krampeanfald.

Lægen undersøger dig, og du vil blive overvåget nøje under behandlingen. Før du begynder at tage NINLARO og under behandlingen, vil der blive taget blodprøver for at sikre, at du har blodceller nok.

Børn og unge

NINLARO anbefales ikke til børn og unge på under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med NINLARO

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Det gælder også al håndkøbsmedicin, f.eks. vitaminer og naturlægemidler. Det skyldes, at andre lægemidler kan påvirke den måde, NINLARO fungerer på. Husk især at fortælle lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager et af følgende lægemidler: carbamazepin, phenytoin, rifampicin og perikon (*Hypericum perforatum*). Disse lægemidler skal undgås, da de kan nedsætte virkningen af NINLARO.

Graviditet og amning

NINLARO anbefales ikke under graviditet, da det kan skade dit ufødte barn. Du skal stoppe med at amme, når du tager NINLARO.

Undgå at blive gravid eller amme, mens du får NINLARO. Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder eller en mand, der kan blive far til et barn, skal du benytte sikker prævention under behandlingen og i mindst 90 dage efter, behandlingen er afsluttet. Kvinder, der bruger hormonel prævention, skal derudover bruge en barrieremetode som prævention. Fortæl straks lægen, hvis du eller din partner bliver gravid under behandlingen med NINLARO. Da NINLARO anvendes i kombination med lenalidomid, skal du overholde programmet for forebyggelse af graviditet, der gælder for lenalidomid, fordi lenalidomid kan være skadeligt for det ufødte barn.

Læs indlægssedlen for lenalidomid og dexamethason for at få yderligere oplysninger om graviditet og amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

NINLARO kan påvirke din evne til at køre motorkøretøj og betjene maskiner. Du kan føle dig træt og svimmel, mens du tager NINLARO. Undgå at køre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du får disse bivirkninger.

3. Sådan skal du tage NINLARO

NINLARO skal ordineres af en læge med erfaring i behandling af myelomatose. Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning.

NINLARO anvendes sammen med lenalidomid (et lægemiddel, som påvirker den måde, immunsystemet fungerer på) og dexamethason (et lægemiddel mod inflammation (betændelseslignende reaktioner)).

NINLARO, lenalidomid og dexamethason tages i behandlingscyklusser på 4 uger. NINLARO tages én gang om ugen (på samme ugedag) i de første 3 uger i denne cyklus. Den anbefalede dosis er én 4 mg kapsel, der skal indtages gennem munden.

Den anbefalede dosis af lenalidomid er 25 mg, der skal tages hver dag i de første 3 uger af cyklussen. Den anbefalede dosis af dexamethason er 40 mg, der skal tages én gang om ugen på den samme ugedag i alle 4 uger i cyklussen.

Doseringskema: NINLARO taget sammen med lenalidomid og dexamethason

✓ Tag lægemidlet

| 28-dages cyklus (en 4-ugers cyklus) | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-------|-------------|-------|--------------|--------|---------------|--------|---------------|
| | Uge 1 | | Uge 2 | | Uge 3 | | Uge 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 | ✓ | ✓ Dagligt | ✓ | ✓ Dagligt | ✓ | ✓ Dagligt | | |
| Dexamethason | ✓ | | ✓ | | ✓ | | ✓ | |

Du skal læse indlægssedlerne for de to andre lægemidler for at få yderligere oplysninger om deres anvendelse og virkning.

Hvis du har lever- eller nyreproblemer, kan lægen udskrive NINLARO-kapsler, der indeholder 3 mg. Hvis du får bivirkninger, kan lægen udskrive NINLARO-kapsler, der indeholder 3 mg eller 2,3 mg. Lægen kan også justere dosis af de to andre lægemidler.

Sådan skal du tage NINLARO

- Tag NINLARO mindst én time før eller mindst to timer efter indtagelse af føde.
- Slug kapslen hel sammen med vand. Kapslen må ikke knuses, tygges eller åbnes.
- Lad ikke indholdet i kapslen komme i kontakt med din hud. Hvis pulveret ved et uheld kommer i kontakt med din hud, skal du vaske huden grundigt med vand og sæbe. Hvis kapslen går i stykker, skal du tørre pulveret op og passe på, at det ikke hvirvles op i luften.

Hvis du har taget for meget NINLARO

Utilsigtet overdosering kan forårsage alvorlige bivirkninger. Hvis du har taget for meget NINLARO, skal du straks tale med en læge eller tage direkte på hospitalet. Medbring emballagen til lægemidlet.

Varighed af behandlingen med NINLARO

Du skal fortsætte behandlingen, indtil lægen siger, du skal stoppe.

Hvis du glemmer at tage NINLARO

Hvis du glemmer en dosis eller ikke kan tage den til tiden, skal du tage dosis, hvis der er mindst 3 dage eller 72 timer til den næste planlagte dosis. Du må ikke tage en manglende dosis, hvis der er under 3 dage eller 72 timer til den næste planlagte dosis.

Hvis du kaster op efter at have taget en dosis, skal du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis som planlagt, når det er tid.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hold op med at tage ixazomib, og søg læge med det samme, hvis du bemærker et eller flere af nedenstående symptomer:

- rødlige, flade, skydeskivelignende eller runde pletter på overkroppen, ofte med blærer i midten, hudafskalning, sår i munden, svælget, øjnene eller på næsen eller kønsorganerne. Før disse alvorlige hududslæt forekommer, kan der være feber og influenzalignende symptomer (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, som kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

Fortæl det straks til din læge eller på apoteket, hvis du får nogen af følgende alvorlige meget almindelige bivirkninger, som kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer:

- lavt antal trombocytter (trombocytopeni), hvilket kan øge risikoen for næseblod, og at du nemt får blå mærker
- kvalme, opkastning og diarré
- følelsesløshed eller en prikkende eller brændende fornemmelse i hænder eller fødder (perifer neuropati)
- hævede ben og fødder (perifert ødem)
- hududslæt, der kan klø og forekommer pletvist på kroppen eller over hele kroppen
- hoste, ømhed eller smerter i brystkassen eller stoppet næse (bronkitis).

Fortæl det også straks til en læge, hvis du bemærker nogen af følgende sjældne bivirkninger, som kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer:

- alvorligt hududslæt som røde til lilla knopper (Sweets syndrom)
- muskelsvaghed, manglende følesans i tær og fødder eller lammelse af benene (transversel myelitis)
- synsforstyrrelser, ændringer i mental tilstand eller krampeanfald (posteriort reversibelt encefalopati-syndrom)
- hurtig død af kræftceller, der kan forårsage svimmelhed, nedsat vandladning, forvirring, opkastning, kvalme, hævelse, åndenød eller forstyrrelser i hjerterytmen (tumorlysesyndrom)
- sjælden blodsygdom som følge af blodpropper, hvilket kan forårsage træthed, feber, blå mærker, blødning, f.eks. næseblod, nedsat vandladning, hævelser, forvirring, synstab og krampeanfald (trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopenisk purpura)
- hævelser af ansigt, læber, tunge eller svælg, åndedrætsbesvær eller synkebesvær, hiven efter vejret, sammensnøring i brystet eller svimmelhed, kløe og udslæt på huden (angioødem eller anafylaktisk reaktion).

Andre bivirkninger

Fortæl det til din læge eller apotekspersonalet, hvis nogen af nedenstående bivirkninger bliver svære.

Meget almindelige: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- forstoppelse
- rygsmerter
- influenzalignende symptomer (infektion i øvre luftveje)
- træthed eller svaghed
- nedsat antal af de hvide blodlegemer, der kaldes neutrofiler (neutropeni). Det kan øge risikoen for infektioner.
- manglende lyst til at spise (appetitløshed)
- uregelmæssig hjerterytme (arytmi)
- problemer med øjnene, herunder sløret syn, tørre øjne og øjenbetændelse.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- hvilende (latent) skoldkoppevirus bliver aktivt, hvilket kan forårsage hududslæt og smerter (helvedesild)
- lavt blodtryk (hypotension)
- stakåndethed, vedvarende hoste eller pibende vejrtrækning (hjertesvigt)
- gulfarvning af øjne og hud (gulsot, hvilket kan være symptom på nedsat leverfunktion)
- nedsat indhold af kalium i blodet (hypokaliæmi).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren, blistermappen og pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Kapslen må først tages ud af emballagen lige inden, at du skal tage en dosis.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker eventuelle skader eller tegn på, at emballagen har været åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

NINLARO indeholder

NINLARO 2,3 mg kapsel, hård:

- Det aktive stof er ixazomib. Hver kapsel indeholder 2,3 mg ixazomib (som 3,3 mg ixazomibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapsel: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og talcum.
 - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E 171) og rød jernoxid (E 172)
 - Prægeblæk: shellak, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E 172).

NINLARO 3 mg kapsel, hård:

- Det aktive stof er ixazomib. Hver kapsel indeholder 3 mg ixazomib (som 4,3 mg ixazomibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapsel: mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumstearat og talcum.
 - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E 171) og sort jernoxid (E 172)
 - Prægeblæk: shellak, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E 172).

NINLARO 4 mg kapsel, hård:

- Det aktive stof er ixazomib. Hver kapsel indeholder 4 mg ixazomib (som 5,7 mg ixazomibcitrat).
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapsel: mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumstearat og talcum.
 - Kapselskal: gelatine, titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172) og rød jernoxid (E 172)
 - Prægeblæk: shellak, propylenglycol, kaliumhydroxid og sort jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

NINLARO 2,3 mg kapsel, hård: Lyserød, størrelse 4, mærket med "Takeda" på overdel og "2.3 mg" på underdelen med sort farve.

NINLARO 3 mg kapsel, hård: Lysegrå, størrelse 4, mærket med "Takeda" på overdel og "3 mg" på underdel med sort farve.

NINLARO 4 mg kapsel, hård: Lysorange, størrelse 3, mærket med "Takeda" på overdel og "4 mg" på underdel med sort farve.

Hver pakning indeholder 3 hårde kapsler (tre enkeltpakninger, som hver indeholder et blisterkort forseglet i en mappe. Hvert blisterkort indeholder én kapsel).

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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 AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for ixazomib er PRAC nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I lyset af de tilgængelige data om toksisk epidermal nekrolyse (TEN) fra spontane indberetninger, herunder 6 tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, og i lyset af, at Stevens-Johnsons syndrom (SJS) allerede findes i produktinformationen, anser PRAC's rapporteur en årsagssammenhæng mellem ixazomib og TEN for at være i det mindste en rimelig mulighed. PRAC's rapporteur konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder ixazomib, skal ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af det tilgængelige data om anafylaktisk reaktion og angioødem fra kliniske forsøg og spontane indberetninger, herunder 23 tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng og 10 tilfælde med positiv dechallenge, anser PRAC's rapporteur en årsagssammenhæng mellem ixazomib og disse hændelser for at være i det mindste en rimelig mulighed. PRAC's rapporteur konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder ixazomib, skal ændres i overensstemmelse hermed.

CHMP har gennemgået af PRAC's anbefaling og er enig i de overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ixazomib er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidlet/lægemidlerne indeholdende ixazomib, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse bør ændres.