

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin  
NINLARO 3 mg kapsuli ibsin  
NINLARO 4 mg kapsuli ibsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 2.3 mg ta' ixazomib (bħala 3.3 mg ta' ixazomib citrate)

NINLARO 3 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 3 mg ta' ixazomib (bħala 4.3 mg ta' ixazomib citrate)

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula fiha 4 mg ta' ixazomib (bħala 5.7 mg ta' ixazomib citrate)

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsuli ibsin.

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa, ta' lewn roża ċar, ta' daqs 4, immarkata b'"Takeda" fuq l-għatu u "2.3 mg" fuq il-korp tal-kapsula bil-linka sewda.

NINLARO 3 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa, ta' lewn griża ċar, ta' daqs 4, immarkata b'"Takeda" fuq l-għatu u "3 mg" fuq il-korp tal-kapsula bil-linka sewda.

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin

Kapsula tal-ġelatina iebsa, ta' lewn oranġjo ċar, ta' daqs 3, immarkata b'"Takeda" fuq l-għatu u "4 mg" fuq il-korp tal-kapsula bil-linka sewda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

NINLARO flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'majeloma multipla li rċievemill-inqas terapija waħda fil-passat.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda u jkun immonitorjat taħt is-supervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fil-ġestjoni tal-majeloma multipla.

## Pozoloġija

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' ixazomib hija 4 mg mogħtija oralment darba fil-ġimgħa f'Jiem 1, 8, u 15 ta' ċiklu ta' trattament ta' 28 jum.

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' lenalidomide hija 25 mg mogħtija oralment kuljum f'Jiem 1 sa 21 ta' ċiklu ta' trattament ta' 28 jum.

Id-doża rakkomandata tal-bidu ta' dexamethasone hija 40 mg mogħtija oralment f'Jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċiklu ta' trattament ta' 28 jum.

### **Skeda tad-Dożaġġ: ixazomib meħud ma' lenalidomide u dexamethasone**

Ċiklu ta' 28 Jum (ċiklu ta' 4 ġimgħat)								
	Ġimgħa 1		Ġimgħa 2		Ġimgħa 3		Ġimgħa 4	
	Jum 1	Jiem 2 sa 7	Jum 8	Jiem 9 sa 14	Jum 15	Jiem 16 sa 21	Jum 22	Jiem 23 sa 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ Kuljum	✓	✓ Kuljum	✓	✓ Kuljum		
Dexamethasone	✓		✓		✓		✓	

✓ = teħid tal-prodott mediċinali

Għal aktar informazzjoni dwar lenalidomide u dexamethasone, irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SKP) għal dawn il-prodotti mediċinali.

Qabel tibda ċiklu ġdid ta' terapija:

- L-għadd totali ta' newtrofili għandu jkun ta'  $\geq 1\,000/\text{mm}^3$
- L-għadd ta' plejtlits għandu jkun ta'  $\geq 75\,000/\text{mm}^3$
- It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom, fid-diskrezzjoni tat-tabib, ġeneralment jirkupraw għall-kundizzjoni fil-linja bażi tal-pazjent jew  $\leq$  Grad 1

It-trattament għandu jitkompla sakemm ma jkunx hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. It-trattament b'ixazomib flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone għal iżjed minn 24 ċiklu għandu jkun ibbażat fuq evalwazzjoni tar-riskji u l-benefiċċji individwali, għaliex id-dejta dwar it-tollerabilità u t-tossiċità lil hinn minn 24 ċiklu hija limitata (ara t-taqsim 5.1).

### Jekk iddum ma tieħu jew taqbeż doża

Fil-każ li ddum ma' tieħu jew taqbeż doża ta' ixazomib, id-doża għandha tittiehed biss jekk id-doża skedata li jmiss ikun baqgħalha  $\geq 72$  siegħa. Doża li tinqabeż m'għandhiex tittiehed fi żmien 72 siegħa mid-doża skedata li jmiss. M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk pazjent jirremetti wara li jieħu doża, il-pazjent m'għandux jirrepeti d-doża iżda għandu jkompli bid-dożaġġ fil-hin tad-doża skedata li jmiss.

### Modifiki għad-doži

Il-passi għad-tnaqqis fid-doża ta' ixazomib huma pprezentati f'Tabella 1 u l-linji gwida għall-modifika tad-doża huma mogħtija f'Tabella 2.

**Tabella 1: Passi għat-tnaqqis fid-doża ta' ixazomib**

Doża rakkomandata tal-bidu*	L-ewwel tnaqqis fid-doża għal	It-tieni tnaqqis fid-doża għal	Waqqaf
4 mg	3 mg	2.3 mg	

\*Doża rakkomandata mnaqqsa ta' 3 mg fil-preżenza ta' indeboliment moderat jew sever tal-fwied, indeboliment sever tal-kliwi jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju (ESRD, *end-stage renal disease*) li jehtieg dijaliżi.

Approċċ ta' modifika fid-doża alternanti huwa rakkomandat għal ixazomib u lenalidomide għal tossiċitajiet f'daqqa' ta' tromboċitopenija, newtrogenija u raxx. Għal dawn it-tossiċitajiet, l-ewwel pass ta' modifika fid-doża huwa li wieħed jieqaf jiehū/inaqqas lenalidomide. Irreferi għall-SmPC ta' lenalidomide, sezzjoni 4.2 għall-passi għat-tnaqqis fid-doża għal dawn it-tossiċitajiet.

**Tabella 2: Linji gwida għall-modifiki fid-doża għal ixazomib flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone**

Tossiċitajiet Ematoloġiċi	Azzjonijiet rakkomandati
<b>Tromboċitopenija (Għadd ta' plejtlits)</b>	
Għadd ta' plejtlits < 30 000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tkomplix tieħu ixazomib u lenalidomide sakemm l-għadd ta' plejtlits jilhaq <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Wara l-irkupru, erġa' ibda ħu lenalidomide fid-doża li jmiss aktar baxxa skont l-SmPC tiegħu u erġa' ibda ħu ixazomib fid-doża l-aktar riċenti li kont qed tieħu.</li> <li>• Jekk l-għadd ta' plejtlits jerġa' jaqa' taħt &lt; 30 000/mm<sup>3</sup>, tkomplix tieħu ixazomib u lenalidomide sakemm l-għadd ta' plejtlits jilhaq <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Wara l-irkupru, erġa' ibda ħu ixazomib fid-doża li jmiss aktar baxxa u erġa' ibda ħu lenalidomide fid-doża l-aktar riċenti li kont qed tieħu.*</li> </ul>
<b>Newtrogenija (Għadd totali ta' newtrofili)</b>	
Għadd totali ta' newtrofili < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tkomplix tieħu ixazomib u lenalidomide sakemm l-għadd assolut ta' newtrofili jkun <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Ikkunsidra żżid G-CSF skont il-linji gwida kliniċi.</li> <li>• Wara l-irkupru, erġa' ibda ħu lenalidomide fid-doża li jmiss aktar baxxa skont ir-riċetta tiegħu u erġa' ibda ħu ixazomib fid-doża l-aktar riċenti li kont qed tieħu.</li> <li>• Jekk l-għadd totali ta' newtrofili jerġa' jaqa' &lt; 500/mm<sup>3</sup>, tkomplix tieħu ixazomib u lenalidomide sakemm l-għadd totali ta' newtrofili jkun <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>• Wara l-irkupru, erġa' ibda ħu ixazomib fid-doża li jmiss aktar baxxa u erġa' ibda ħu lenalidomide fid-doża l-aktar riċenti li kont qed tieħu.*</li> </ul>
<b>Tossiċitajiet Mhux Ematoloġiċi</b>	<b>Azzjonijiet rakkomandati</b>
<b>Raxx</b>	
Grad <sup>†</sup> 2 jew 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tkomplix tieħu lenalidomide sakemm ir-raxx jinżel għal <math>\leq</math> Grad 1.</li> <li>• Wara l-irkupru, erġa' ibda ħu lenalidomide fid-doża li jmiss aktar baxxa skont l-SmPC tiegħu.</li> <li>• Jekk jerġa' jsehħ raxx ta' Grad 2 jew 3, tkomplix tieħu ixazomib u lenalidomide sakemm ir-raxx jinżel għal <math>\leq</math> Grad 1.</li> <li>• Wara l-irkupru, erġa' ibda ħu ixazomib fid-doża li jmiss aktar baxxa u erġa' ibda ħu lenalidomide fid-doża l-aktar riċenti li kont qed tieħu.*</li> </ul>
Grad 4	Waqqaf il-kors ta' trattament.

**Tabella 2: Linji gwida għall-modifiki fid-doża għal ixazomib flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone**

<b>Tossiċitajiet Ematoloġiċi</b>	<b>Azzjonijiet rakkomandati</b>
<b>Newropatija periferali</b>	
Newropatija Periferali ta' Grad 1 bl-Ugħigh jew Newropatija Periferali ta' Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tkomplix tieħu ixazomib sakemm in-newtopenija periferali tonqos għal <math>\leq</math> Grad 1 mingħajr ugħigh jew fil-linja bażi tal-pazjent.</li> <li>• Wara l-irkupru, erga' ibda hu ixazomib fid-doża l-aktar riċenti li kont qed tieħu.</li> </ul>
Newropatija Periferali ta' Grad 2 bl-Ugħigh jew Newropatija Periferali ta' Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tkomplix tieħu ixazomib. It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom, fid-diskrezzjoni tat-tabib, ġeneralment jirkupraw għall-kundizzjoni fil-linja bażi tal-pazjent jew għal <math>\leq</math> Grad 1 qabel ma terġa' tibda tieħu ixazomib.</li> <li>• Wara l-irkupru, erga' ibda hu ixazomib fid-doża li jmiss aktar baxxa.</li> </ul>
Newropatija Periferali ta' Grad 4	Waqqaf il-kors ta' trattament.
<b>Tossiċitajiet Mhux Ematoloġiċi Ohra</b>	
Tossiċitajiet Mhux Ematoloġiċi Ohra ta' Grad 3 jew 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tkomplix tieħu ixazomib. It-tossiċitajiet mhux ematoloġiċi għandhom, fid-diskrezzjoni tat-tabib, ġeneralment jirkupraw għall-kundizzjoni fil-linja bażi tal-pazjent jew l-aktar għal <math>\leq</math> Grad 1 qabel ma terġa' tibda tieħu ixazomib.</li> <li>• Jekk attribwibbli għal ixazomib, erga' ibda hu ixazomib fid-doża li jmiss aktar baxxa wara l-irkupru.</li> </ul>

\*Għal okkorrenzi addizzjonali, alterna l-modifika tad-doži ta' lenalidomide u ixazomib.

†Gradazzjoni bbażata fuq il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tan-National Cancer Institute Verżjoni 4.03

### Prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin

Għandha tiġi kkunsidrata l-profilassi antivirali f'pazjenti ttrattati b'ixazomib sabiex jonqos ir-riskju tal-attivazzjoni mill-ġdid tal-herpes zoster. Pazjenti inklużi fl-istudji b'ixazomib li rċievew profilassi antivirali kellhom inċidenza aktar baxxa tal-infezzjoni tal-herpes zoster meta mqabbla ma' pazjenti li ma rċievewx profilassi.

It-tromboprofilassi hija rakkomandata f'pazjenti li jkunu qed jiġu ttrattati b'ixazomib flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, u għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tar-riskji sottostanti u l-istat kliniku tal-pazjent.

Għal prodotti mediċinali oħrajn mogħtija fl-istess hin li jistgħu jkunu meħtieġa, irreferi għas-SKP kurrenti ta' lenalidomide u dexamethasone.

### Popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

#### *L-anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' ixazomib ma' lenalidomide u dexamethasone ma' għandha tkun meħtieġa għal pazjenti li għandhom iżjed minn 65 sena.

Twaqqif tad-doża f'pazjenti ta' > 75 sena kien irrappurtat fi 13-il pazjent (28%) fil-kors ta' ixazomib u 10 pazjenti (16%) fil-kors tal-placebo. Arritmiji kardijaċi f'pazjenti ta' > 75 sena kienu osservati f'10 pazjenti (21%) fil-kors ta' ixazomib u 9 pazjenti (15%) fil-kors tal-placebo.

### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' ixazomib ma hu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (bilirubina totali  $\leq$  limitu ta' fuq tan-normal (ULN, *upper limit of normal*) u aspartate aminotransferase (AST)  $>$  ULN jew bilirubina totali ta'  $>$  1-1.5 x ULN u kwalunkwe AST). Id-doża mnaqqa ta' 3 mg hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment moderat (bilirubina totali  $>$  1.5-3 x ULN) jew sever (bilirubina totali  $>$  3 x ULN) tal-fwied (ara t-taqsima 5.2).

### *Indeboliment tal-kliewi*

L-ebda aġġustament fid-doża ta' ixazomib ma hu meħtieġ għal pazjenti li għandhom indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina ta'  $\geq$  30 mL/min). Id-doża mnaqqa ta' 3 mg hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina ta'  $<$  30 mL/min) jew mard tal-kliewi fl-aħħar stadju (ESRD, end-stage renal disease) li jeħtieġ dijalisi. ixazomib mhuwiex dijallizzabbli u, għalhekk, jista' jingħata mingħajr kunsiderazzjoni taż-żmien meta tingħata d-dijalisi (ara t-taqsima 5.2).

Irreferi għall-SmPC ta' lenalidomide għal rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ixazomib fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ixazomib hu għal użu orali.

Ixazomib għandu jittiehed madwar l-istess hin f'Jiem 1, 8 u 15 ta' kull ċiklu ta' trattament mill-inqas siegħa qabel jew mill-inqas sagħtejn wara l-ikel (ara t-taqsima 5.2). Il-kapsula għandha tinbela' shiħa mal-ilma. M'għandekx tfarrakha, tomghodha jew tiftaħha (ara t-taqsima 6.6).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Ixazomib jingħata flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone; irreferi għas-SKP għal dawn il-prodotti mediċinali għal kontraindikazzjonijiet addizzjonali.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Minħabba li ixazomib jingħata flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, irreferi għas-SKP għal dawn il-prodotti mediċinali għal twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu addizzjonali.

### Tromboċitopenija

Tromboċitopenija kienet irrappurtata b'ixazomib (ara sezzjoni 4.8) b'livelli minimi tal-plejtlits li jseħhu tipikament bejn Jiem 14-21 ta' kull ċiklu ta' 28-jum u l-irkupru għal-linja bażi sal-bidu taċ-ċiklu li jmiss (ara sezzjoni 4.8).

L-għadd ta' plejtlits għandu jkun immonitorjat mill-inqas kull xahar matul it-trattament b'ixazomib. Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ aktar frekwenti matul l-ewwel tliet ċikli skont il-SmPC ta' lenalidomide. It-tromboċitopenija għandha tkun immaniġġjata b'modifiki fid-doži (ara sezzjoni 4.2) u trasfużjonijiet tal-plejtlits skont il-linji gwida mediċi standard. Huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ tal-potassju fis-serum f'każ li jseħhu każijiet gastrointestinali severi.

### Tossicitajiet gastrointestinali

Dijarea, stitikezza, nawsja u rimettar kienu rrapportati b'ixazomib, u okkażjonalment kienu jeħtieġu l-użu ta' prodotti mediċinali antiemetiċi u kontra d-dijarea u kura ta' appoġġ (ara sezzjoni 4.8). Id-doża għandha tkun aġġustata għal sintomi severi (Grad 3-4) (ara sezzjoni 4.2). F'każ ta' avvenimenti gastrointestinali severi, il-monitoraġġ tal-livell tal-potassium fis-serum hu rakkomandat.

### Newropatija periferali

Newropatija periferali kienet rapportata b'ixazomib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjent għandu jiġi monitorat għal sintomi ta' newropatija periferali. Pazjenti li jesperjenzaw newropatija periferali ġdida jew li tmur għall-aġħar għandu mnejn ikollhom bżonn modifikazzjoni tad-doża (ara sezzjoni 4.2).

### Edema periferali

Edema periferali kienet rapportata b'ixazomib (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjent għandu jiġi valutat għal kawzi sottostanti u jiġi provdut b'kura ta' appoġġ, kif meħtieġ. Id-doża ta' dexamethasone għandha tiġi aġġustata skont it-tagħrif tar-riċetta jew ixazomib għal sintomi ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.2).

### Reazzjonijiet tal-ġilda

Raxx ġie rapportat b'ixazomib (ara sezzjoni 4.8). Ir-raxx għandu jiġi ġestit b'kura t' appoġġ jew modifikazzjoni fid-doża jekk ikun ta' Grad 2 jew ogħla (ara sezzjoni 4.2). Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*) inklużi n-nekroliżi epidermali tossika (TEN) u s-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati wkoll b'mod rari b'rabta mat-trattament b'ixazomib (ara sezzjoni 4.8).

Fiz-żmien ta' preskrizzjoni il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar is-sinjali u s-sintomi u mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet tal-ġilda. Jekk iseħħu sinjali u sintomi li jissuggerixxu dawn ir-reazzjonijiet, ixazomib għandu jitwaqqaf minnufih u għandu jitqies trattament alternattiv (kif xieraq).

Jekk il-pazjent ikun żviluppa reazzjoni serja bħal SJS jew TEN bl-użu ta' ixazomib, it-trattament b'ixazomib fl-ebda ħin m'għandu jinbeda mill-ġdid f'dan il-pazjent.

### Mikroanġjopatija trombotika

Ġew irrappurtati każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika (TMA, thrombotic microangiopathy), inkluż purpura tromboċitopenika trombotika (TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura) f'pazjenti li rċevew ixazomib. Uħud minn dawn l-avvenimenti kienu fatali. Għandu jsir monitoraġġ għal sinjali u sintomi ta' TMA. Jekk tkun issuspettata d-dijanjosji, għandu jitwaqqaf ixazomib u jiġu evalwati l-pazjenti għal possibbiltà ta' TMA. Jekk d-dijanjosji ta' TMA tkun eskluża, ixazomib jista' jerga' jinbeda mill-ġdid. Is-sigurtà ta' għoti mill-ġdid ta' terapija b'ixazomib f'pazjenti li fil-passat kellhom TMA mhijiex magħrufa.

### Tossicità tal-fwied

Grieħi tal-fwied, grieħi epatoċellulari, steatosi epatika, epatite kolestatika u tossicità tal-fwied imqanqlin mill-mediċina ġew rapportati mhux komunement b'ixazomib (ara sezzjoni 4.8). Enzimi epatiċi għandhom jiġi monitorati regolarment u d-doża għandha tiġi aġġustata għal sintomi ta' Grad 3 jew 4 (ara sezzjoni 4.2).

### Tqala

Nisa għandhom jevitaw joħorġu tqal waqt li jkunu qed jiġu ttrattati b'ixazomib. Jekk ixazomib jintuża matul it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li qed tieħu ixazomib, il-pazjenta għandha tiġi avżata dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv ħafna waqt li jkunu qed jieħdu ixazomib u għal 90 jum wara li jwaqqfu t-trattament (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6). Nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu barriera ta' kontraċezzjoni.

#### Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli

Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) seħħew f'pazjenti li ħadu ixazomib. Il-PRES hija disturb newroloġiku reversibbli u rari li jista' jidher bħala attakk pupletiku, pressjoni għolja, ugiġħ ta' ras, kuxjenza alterata u disturbi viżwali. Id-dijanjsi tiġi kkonfermata bi xbiehat tal-moħħ, preferibbilment b'Magnetic Resonance Imaging. F'pazjenti li jiżviluppaw PRES, waqqaf ixazomib.

#### Indutturi qawwija ta' CYP3A

Indutturi qawwija jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' ixazomib, għalhekk l-użu fl-istess ħin ta' indutturi qawwija ta' CYP3A bħal carbamazepine, phenytoin, rifampicin u St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.2). Immonitorja mill-qrib pazjenti għal kontroll tal-marda jekk l-għoti kongunt ma' induttur qawwi ta' CYP3A ma jistax jiġi evitat.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### Interazzjonijiet farmakokinetiċi

##### *Inibituri ta' CYP*

L-għoti flimkien ta' ixazomib ma' clarithromycin, inibitur qawwi ta' CYP3A, ma rriżultax f'bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment sistematiku ta' ixazomib. Is- $C_{max}$  ta' ixazomib naqset b'4% u l-AUC naqset bi 11%. Għalhekk, ma hija meħtieġa l-ebda modifika fid-doża għal ixazomib bl-għoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP3A.

L-għoti flimkien ta' ixazomib ma' inibituri qawwija ta' CYP1A2, ma rriżultax f'bidla klinikament sinifikanti fl-esponiment sistematiku ta' ixazomib fuq il-baži tar-riżultati ta' analiżi farmakokinetika (PK, pharmacokinetic) tal-popolazzjoni. Għalhekk, ma hija meħtieġa l-ebda modifika fid-doża għal ixazomib bl-għoti flimkien ta' inibituri qawwija ta' CYP1A2.

##### *Indutturi ta' CYP*

L-għoti flimkien ta' ixazomib ma' rifampicin naqqas is- $C_{max}$  ta' ixazomib b'54% u l-AUC b'74%. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' indutturi qawwija ta' CYP3A ma' ixazomib mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### *L-effett ta' ixazomib fuq prodotti mediċinali oħrajn*

Ixazomib mhuwiex inibitur reversibbli, jew dipendenti fuq il-ħin, ta' CYPs 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, jew 3A4/5. Ixazomib ma induciex l-attività ta' CYP1A2, CYP2B6 u CYP3A4/5 jew livelli korrispondenti ta' proteini immunoreattivi. Ixazomib mhux mistenni li jipproduċi interazzjonijiet bejn mediċina u oħra permezz tal-inibizzjoni jew l-induzzjoni ta' CYP.

#### *Interazzjonijiet ibbażati fuq it-trasportaturi*

Ixazomib huwa sottostrat b'affinità baxxa ta' P-gp. Ixazomib mhuwiex sottostrat ta' BCRP, MRP2, jew OATPs epatiċi. Ixazomib mhuwiex inibitur ta' P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 jew MATE2-K. Ixazomib mhux mistenni li se jikkawża interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bil-medjazzjoni ta' trasportaturi.



## Kontraċettivi orali

Meta ixazomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, li hu magħruf li huwa induttur minn dgħajjed sa moderat ta' CYP3A4, kif ukoll ta' enzimi u trasportaturi oħrajn, ir-riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' kontraċettivi orali għandu jiġi kkunsidrat. Nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu barriera ta' kontraċezzjoni.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

Peress li ixazomib jingħata flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, irreferi għas-SKP ta' dawn il-prodotti mediċinali għal iżjed tagħrif fuq fertilità, tqala u treddiġh.

#### Nisa li jista' jkollhom tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pazjenti rġiel u nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw miżuri kontraċettivi effettivi waqt u sa 90 jum wara it-trattament. L-użu ta' ixazomib mhux irrikmandat fin-nisa li jista' jkollhom it-tfal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Meta ixazomib jingħata flimkien ma' dexamethasone, li hu magħruf li huwa induttur minn ħafif sa moderat ta' CYP3A4 kif ukoll ta' enzimi u trasportaturi oħrajn, ir-riskju ta' tnaqqis fl-effikaċja ta' kontraċettivi orali għandu jiġi kkunsidrat. Għalhekk, nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali orali għandhom jużaw ukoll metodu barriera ta' kontraċezzjoni.

#### Tqala

Ixazomib mhux rakkomandat waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala. Għalhekk, nn-nisa għandhom jevitaw joħorġu tqal waqt li qed jiġu ttrattati b'ixazomib.

Ma hemm l-ebda dejta dwar l-użu ta' ixazomib f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

Ixazomib jingħata flimkien ma' lenalidomide. Lenalidomide hu strutturalment relatat ma' thalidomide. Thalidomide hu sustanza attiva teratoġena umana magħrufa li tikkawża difetti tat-twelid severi u li huma ta' theddida għall-ħajja. Jekk lenalidomide jittiehed matul it-tqala, hu mistenni effett teratoġeniku fil-bnedmin. Il-kundizzjonijiet tal-Programm tal-Prevenzjoni tat-Tqala għal lenalidomide iridu jkunu ssodisfati mill-pazjenti kollha, ħlief jekk ikun hemm evidenza affidabbli li l-pazjenta ma jistax ikollha tfal. Jekk joġġbok irreferi għall-SKP kurrenti ta' lenalidomide.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk ixazomib jew il-metaboliti tiegħu humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ma hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-animali. Ir-riskju għal trabi tat-twelid/tfal żgħar mhux eskluż u għalhekk it-treddiġh għandu jitwaqqaf.

Ixazomib ser jingħata flimkien ma' lenalidomide u t-treddiġh għandu jitwaqqaf minħabba l-użu ta' lenalidomide.

#### Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-fertilità b'ixazomib (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Ixazomib għandu influwenza minuri fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. Għeja u sturdament kienu osservati fi provi kliniċi. Pazjenti għandhom ikunu avżati biex ma jsuqux jew iħaddmu magni jekk ikollhom kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

Billi ixazomib jinghata flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, irreferi ghas-SKP ghal dawn il-prodotti medicinali għall-effetti mhux mixtieqa addizzjonali.

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' NINLARO huwa bbażat fuq dejta disponibbli minn provi kliniċi u minn l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq sal-lum. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi deskritti hawn taħt u f' Tabella 3 ġew iddeterminati abbażi ta' dejta ġġenerata minn studji kliniċi.

Sakemm ma jkunx indikat mod ieħor, id-dejta pprezentata hawn taħt hi dejta miġbura dwar is-sigurtà mill-istudju globali pivotali ta' Fażi 3, studju C16010 (n = 720), u mill-Istudju ta' Kontinwazzjoni Ċina C16010, li kien studju double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (n = 115). Ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati l-aktar ta' spiss ( $\geq 20\%$ ) minn 418-il pazjent ittrattati fil-kors ta' ixazomib u 417-il pazjent fil-kors tal-plaċebo kienu dijarea (47% vs. 38%), tromboċitopenija (41% vs. 24%), newtrogenija (37% vs. 36%), stitikezza (31% vs. 24%), infezzjoni tal-pajp tan-nifs ta' fuq (28% vs. 24%), newropatija periferali (28% vs. 22%), nawsjja (28% vs. 20%), ugiġh fd-dahar (25% vs. 21%), raxx (25% vs. 15%), edema periferali (24% vs. 19%), rimettar (23% vs. 12%), u bronkite (20% vs. 15%). Reazzjonijiet avversi serji rrappurtati f' $\geq 2\%$  tal-pazjenti kienu jinkludu dijarea (3%), tromboċitopenija (2%) u bronkite (2%).

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Il-konvenzjoni li ġejja tintuża għall-klassifikazzjoni tal-frekwenza ta' reazzjoni avversa għall-medicina (ADR, *adverse drug reaction*): komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ); rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ ); mhux magħruf (ma tistax tinghata stima mid-data disponibbli). Fi hdan kull sistema ta' klassifikazzjoni tal-organi, l-ADRs huma gradati skont il-frekwenza, bl-aktar reazzjonijiet spissi jidhru l-ewwel. Fi hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni tal-aktar serji jiġu l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet Avversi f'Pazjenti Ttrattati b'ixazomib Flimkien ma' Lenalidomide u Dexamethasone (il-Gradi Kollha, Grad 3 u Grad 4)**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi/Reazzjoni Avversa	Reazzjonijiet Avversi (il-Gradi Kollha)	Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 3	Reazzjonijiet Avversi ta' Grad 4
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>			
Infezzjoni tal-apparat respiratorju ta' fuq	Komuni ħafna	Komuni	
Bronkite	Komuni ħafna	Komuni	
<i>Herpes zoster</i>	Komuni	Komuni	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			
Tromboċitopenija*	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Newtopenija	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni
Mikroanġjopatija trombotika	Rari		Rari
Purpura tromboċitopenika trombotika <sup>†</sup>	Rari	Rari	Rari
<b>Disturbi fis-sistema immunitarja</b>			
Reazzjoni anafilattika <sup>†</sup>	Rari	Rari ħafna	Rari ħafna
Anġjoedema <sup>†</sup>	Rari	Rari	
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>			
Sindrome ta' tkissir tat-tumur <sup>†</sup>	Rari	Rari	Rari
<b>Disturbi tas-sistema nervuza</b>			
Newropatiji periferali*	Komuni ħafna	Komuni	
Disturbi ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli* <sup>†</sup>	Rari	Rari	Rari
<i>Transverse myelitis</i>	Rari	Rari	
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>			
Dijarea	Komuni ħafna	Komuni	
Stitikezza	Komuni ħafna	Mhux komuni	
Nawsja	Komuni ħafna	Komuni	
Rimettar	Komuni ħafna	Mhux komuni	
<b>Disturbi tal-ġilda u tat-tessut ta' taħt il-ġilda</b>			
Raxx*	Komuni ħafna	Komuni	
Sindrome ta' Stevens-Johnson	Rari	Rari	
Dermatoži newtrofilika akuta bid deni	Rari	Rari	
Nekroliži epidermali tossika <sup>†</sup>	Rari		Rari
<b>Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Uġiġħ fid-dahar	Komuni ħafna	Mhux komuni	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>			
Edema periferali	Komuni ħafna	Komuni	

\*Jirrappreżenta ġabra ta' termini ppreferuti

<sup>†</sup>Irrappurtata barra mill-istudji ta' Fażi 3

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Twaqqif*

Għal kull reazzjoni avversa, wiehed jew iżjed mit-tliet prodotti mediċinali twaqqfu f'≤ 3% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib.

### Tromboċitopenija

Tnejn fil-mija tal-pazjenti kemm fil-kors ta' ixazomib u fil-kors tal-plaċebo kellhom għadd ta' plejtlits ta'  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$  matul it-trattament. Inqas minn 1% tal-pazjenti fiż-żewġ korsijiet kellhom għadd ta' plejtlits ta'  $\leq 5\,000/\text{mm}^3$  matul it-trattament. It-tromboċitopenija rriżultat fit-twaqqif ta' waħda jew iżjed mit-tliet prodotti mediċinali f'2% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib u 3% ta' pazjenti fil-kors tal-plaċebo. It-tromboċitopenija ma rriżultatx f'żieda f'avvenimenti emorraġiċi jew trasfużjonijiet ta' plejtlits.

### Tossicitajiet gastrointestinali

Id-dijarea rriżultat fit-twaqqif ta' waħda jew iżjed mit-tliet mediċini f'2% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib u 1% ta' pazjenti fil-kors tal-plaċebo.

### Raxx

Raxx seħħ f'25% ta' pazjenti fil-kors ta' ixazomib meta mqabbla ma' 15% ta' pazjenti fil-kors tal-plaċebo. It-tip l-aktar komuni ta' raxx irrappurtat fiż-żewġ korsijiet kien raxx makulopapulari u makulari. Raxx ta' Grad 3 kien irrappurtat fi 3% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib meta mqabbel ma' 2% tal-pazjenti fil-kors tal-plaċebo. Dan ir-raxx irriżulta fit-twaqqif ta' waħda jew iżjed mit-tliet mediċini f' $< 1\%$  tal-pazjenti fiż-żewġ korsijiet.

### Newropatija periferali

Newropatija periferali seħħet fi 28% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib meta mqabbla ma' 22% tal-pazjenti fil-kors tal-plaċebo. Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 ta' newropatija periferali kienu rrappurtati fi 2% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib meta mqabbla ma' 1% tal-pazjenti fil-kors tal-plaċebo. L-aktar reazzjoni rrappurtata b'mod komuni kienet newropatija sensorja periferali (21% u 15% fil-kors ta' ixazomib u tal-plaċebo, rispettivament). Newropatija motorja periferali kienet irrappurtata b'mod inqas komuni fiż-żewġ korsijiet ( $< 1\%$ ). Newropatija periferali rriżultat fit-twaqqif ta' waħda jew iżjed mit-tliet prodotti mediċinali fi 3% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib meta mqabbla ma'  $< 1\%$  tal-pazjenti fil-kors tal-plaċebo korsijiet.

### Disturbi fl-għajnejn

Disturbi fl-għajnejn ġew irrappurtati b'bosta termini ppreferuti differenti, iżda kollox ma' kollox, il-frekwenza kienet ta' 34% f'pazjenti fil-kors ta' ixazomib, u ta' 28% tal-pazjenti fil-kors tal-plaċebo. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu vista mċajpra (6% fil-kors ta' ixazomib u 5% fil-kors tal-plaċebo), għajnejn xotti (6% fil-kors ta' ixazomib u 1% fil-kors tal-plaċebo), konguntivite (8% fil-kors ta' ixazomib u 2% fil-kors tal-plaċebo) u katarretti (13% fil-kors ta' ixazomib u 17% fil-kors tal-plaċebo). Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 ġew irrappurtati f'6% tal-pazjenti fil-kors ta' ixazomib u 8% tal-pazjenti fil-kors tal-plaċebo.

### Reazzjonijiet avversi oħrajn

Fis-sett ta' dejta miġbura mill-istudju globali ta' Fażi 3, studju C16010 (n = 720), u mill-Istudju ta' Kontinwazzjoni Ċina C16010, li kien studju double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (n = 115), seħħew ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin b'rata simili bejn il-korsijiet ta' ixazomib u tal-plaċebo: għeja (28% vs. 26%), nuqqas ta' aptit (13% vs. 11%), pressjoni tad-dem baxxa (5% vs. 4%), insuffiċjenza tal-qalb<sup>‡</sup> (5% kull wiehed), arritmija<sup>‡</sup> (17% vs. 16%), u indeboliment tal-fwied inkluz bidliet fl-enzimi<sup>‡</sup> (11% vs. 9%).

Il-frekwenza ta' każijiet severi (Grad 3-4) ta' ipokalemija kien oġġla fil-programm ta' kura ta' ixazomib (7%) milli fil-programm ta' kura tal-plaċebo (2%).

Pnewmonja fungali u virali li kellhom riżultat fatali kienu rrapportati rarament f'pazjenti mogħtija ixazomib, lenalidomide u dexamethasone flimkien.

† Mistoqsijiet Standardizzati MedDRA ((SMQs), *Standardised MedDRA Queries*)

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ġiet irrapportata doża eċċessiva f'pazjenti li kienu qed jieħdu NINLARO. Is-sintomi ta' doża eċċessiva generalment huma konsistenti mar-riskji magħrufa ta' NINLARO (ara sezzjoni 4.8). Doża eċċessiva ta' 12-il mg (li ttieħdet f' darba) irriżultat f'avvenimenti avversi serji, bħal nawsja severa, pulmonite tal-aspirazzjoni, insuffiċjenza ta' diversi organi u mewt.

Ma hemm l-ebda antidot speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta' ixazomib. Fil-każ ta' doża eċċessiva, immonitorja l-pazjent mill-qrib għal reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8) u aġti kura ta' appoġġ xierqa. Ixazomib ma jitneħhiex permezz tad-dijalisi (ara sezzjoni 5.2).

Doži eċċessivi kienu komuni l-aktar f'pazjenti li kienu għadhom kif bdew it-trattament b'NINLARO. L-importanza li wiehed isegwi b'attenzjoni l-istruzzjonijiet kollha rigward id-dożaġġ għandha tiġi diskussa mal-pazjent li jkun se jibda t-trattament. Aġti struzzjonijiet lill-pazjenti biex jieħdu d-dożaġġ rakkomandat skont l-istruzzjonijiet minħabba li doża eċċessiva wasslet għall-imwiet.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħrajn, Kodiċi ATC: L01XG03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ixazomib citrate, promediċina, hija sustanza li tidrolizza malajr taħt kundizzjonijiet fiżjoloġiċi għall-forma bijoloġikament attiva tagħha, ixazomib.

Ixazomib huwa inibitur tal-proteasomes selettiv hafna u riversibbli. Ixazomib jeħel b'mod preferenzjali u jinibixxi l-attività li tixbah dik ta' chymotrypsin tas-subunità beta 5 tal-proteasome 20S.

Ixazomib induċa apoptosi ta' diversi tipi ta' ċelluli ta' tumur *in vitro*. Ixazomib wera ċitotossicità *in vitro* kontra ċ-ċelluli tal-majeloma minn pazjenti li rkadew wara diversi terapiji preċedenti, inkluż bortezomib, lenalidomide u dexamethasone. Il-kombinazzjoni ta' ixazomib u lenalidomide urew effetti ċitotossiċi sinergistiċi f'diversi linji ta' ċelluli tal-majeloma multipla. *In vivo*, ixazomib wera attività antitumorali f'diversi mudelli ta' xenografs ta' tumur, inklużi mudelli ta' majeloma multipla. *In vitro*, ixazomib affettwa t-tipi ta' ċelluli li jinsabu fil-mikroambjent tal-mudullum tal-għadam inklużi ċ-ċelluli endoteljali vaskulari, osteoklasti u osteoblasts.

#### Elettrofizioloġija kardijaka

Ixazomib ma tawwalx l-intervall tal-QTc f'esponimenti klinikament rilevanti fuq il-baži tar-riżultati ta' analiżi farmakokinetika-farmakodinamika ta' dejta minn 245 pazjent. Fid-doża ta' 4 mg, il-bidla medja mil-linja baži fil-QTcF kienet stmata bħala 0.07 msek (90% CI; -0.22, 0.36) mill-analiżi bbażata

fuq il-mudell. Ma kien hemm l-ebda relazzjoni li tingħaraf bejn il-konċentrazzjoni ta' ixazomib u l-intervall ta' RR li jissuġġerixxi li ma hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti ta' ixazomib fuq ir-rata tat-tahbit tal-qalb.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ixazomib flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone kienu evalwati fi studju dwar is-superjorità, ta' Fazi 3 (C16010), multiċentriku, internazzjonali, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi placebo, f'pazjenti b'majeloma multipla b'episodju ġdid u/jew refrattorja, li rċievew mill-inqas terapija waħda preċedenti. Għadd totali ta' 722 pazjent (popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata [ITT – intent to treat]) intgħazlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew il-kombinazzjoni ta' ixazomib, lenalidomide, u dexamethasone (N = 360; kors ta' ixazomib) jew placebo, lenalidomide u dexamethasone (N = 362; kors tal-placebo) sakemm seħħet progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli. Pazjenti rreġistrati fil-prova kellhom majeloma multipla li kienet refrattorja, inkluż refrattorja primarja, jew b'episodju ġdid wara terapija preċedenti, jew b'episodju ġdid u refrattorja għal kwalunkwe terapija preċedenti. Pazjenti li bidlu t-terapiji qabel il-progressjoni tal-marda kienu eliġibbli għal reġistrazzjoni, kif ukoll dawk b'kundizzjonijiet kardjovaskulari kkontrollati. L-istudju ta' Fazi 3 eskluda pazjenti li kienu refrattorji għal inibituri ta' lenalidomide jew proteasomes u pazjenti li rċievew aktar minn tliet terapiji preċedenti. Għall-iskopijiet ta' dan l-istudju, mard refrattorju kien imfisser bħala progressjoni tal-marda bit-trattament jew progressjoni fi żmien 60 jum wara l-aħħar doża ta' lenalidomide bħala impeditur ta' proteasome. Minhabba li d-dejta hija limitata f'dawn il-pazjenti, evalwazzjoni b'attezzjoni tar-riskji u l-benefiċċji hija rakkomandata qabel il-bidu tal-kors ta' ixazomib.

Tromboprofilassi kienet rakkomandata għall-pazjenti kollha fiż-żewġ gruppi ta' trattament skont l-SmPC ta' lenalidomide. Prodotti mediċinali mogħtija fl-istess ħin, bħal prodotti mediċinali antiemetiċi, antivirali u antiistamini ngħataw lil pazjenti fid-diskrezzjoni tat-tabib bħala profilassi u/jew għall-ġestjoni tas-sintomi.

Pazjenti rċievew ixazomib 4 mg jew placebo f'Jiem 1, 8, u 15 flimkien ma' lenalidomide (25 mg) f'Jiem 1 sa 21 u dexamethasone (40 mg) f'Jiem 1, 8, 15, u 22 ta' ċiklu ta' 28 jum. Pazjenti b'indeboliment tal-fwied irċievew doża tal-bidu ta' lenalidomide skont l-SmPC tiegħu. It-trattament tkompla sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċitajiet mhux aċċettabbli.

Id-demografika fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilanċjati u komparabbli bejn il-korsijiet tal-istudju. L-età medjana kienet ta' 66 sena, b'medda minn 38 sa 91 sena; 58% tal-pazjenti kellhom iżjed minn 65 sena. Seba' u hamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rġiel. Ħamsa u tmenin fil-mija tal-popolazzjoni kienu Bojod, 9% Asjatiċi u 2% Suwed. Tlieta u disgħin fil-mija tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni ECOG ta' 0-1 u 12% kellhom marda tal-ISS ta' stadju III (N = 90) fil-linja bażi. Hamsa u ghoxrin fil-mija tal-pazjenti kellhom tneħħija tal-kreatinina ta' < 60 mL/min. Tlieta u ghoxrin fil-mija tal-pazjenti kellhom marda ta' katina ħafifa (light chain disease) u 12% tal-pazjenti kellhom marda li titkejjel b'assaġġ ta' katina ħafifa u ħielsa (free light chain assay) biss. Dsatax fil-mija kellhom anormalitajiet ċitogenetiċi ta' riskju għoli (del[17], t[4;14], t[14;16]) N = 137), 10% kellhom del(17) (N = 69) u 34% kellhom amplifikazzjoni ta' 1q (1q21) (N = 247). Il-pazjenti rċievew minn terapija waħda sa tlieta preċedenti (medjan ta' 1) inkluż trattament preċedenti b'bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), thalidomide (45%), lenalidomide (12%), u melphalan (81%). Sebgha u hamsin fil-mija tal-pazjenti kienu rċievew trapjant taċ-ċelluli staminali preċedenti. Sebgha u sebghin fil-mija tal-pazjenti rkadew wara terapiji preċedenti u 11% kienu refrattorji għal terapiji preċedenti. Refrattorja primarja, definita bħala l-aħjar rispons ta' marda stabbli jew progressjoni ta' marda fuq it-terapiji kollha preċedenti, kienet dokumentata f'6% tal-pazjenti.

Il-punt aħħari primarju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) skont il-Kriterji ta' Rispons Uniformi b'Kunsens tal-International Myeloma Working Group (IMWG) 2011 kif evalwat minn kumitat ta' revizzjoni indipendenti (IRC, *independent review committee*) blinded fuq il-baży tar-riżultati ta' laboratorju ċentrali. Ir-rispons kien evalwat kull 4 ġimgħat sal-progressjoni tal-marda. Fl-analizi primarja (*follow-up* medjan ta' 14.7 xhur u numru medjan ta' 13-il ċiklu)

fil-popolazzjoni ITT, PFS kien differenti b' mod statistikament sinjifikanti bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Ir-risultati tal-PFS qed jintwerew fil-qosor f' Tabella 4 u Figura 1. It-titjib tal-PFS fil-programm ta' kura ta' ixazomib kien appoġġjat minn titjib fir-rata ta' rispons globali.

**Tabella 4: Sopravivenza minghajr progressjoni u rizultati tar-rispons f' pazjenti b' majeloma multipla kkurati b' ixazomib jew bi placebo flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone (popolazzjoni b' intenzjoni li tiġi kkurata, analiżi primarja)**

	Ixazomib + Lenalidomide u Dexamethasone (N = 360)	Placebo + Lenalidomide u Dexamethasone (N = 362)
<b>Sopravivenza Hielsa Minn Progressjoni</b>		
Avvenimenti, n (%)	129 (36)	157 (43)
Medjan (xhur)	20.6	14.7
valur p*	0.012	
Proporzjon ta' Periklu <sup>†</sup> (95% CI)	0.74 (0.59, 0.94)	
<b>Rata ta' Rispons Globali<sup>‡</sup>, n (%)</b>	282 (78.3)	259 (71.5)
<b>Kategorija ta' Rispons, n (%)</b>		
Rispons Shiħ	42 (11.7)	24 (6.6)
Rispons Parzjali Tajjeb Hafna	131 (36.4)	117 (32.3)
Rispons Parzjali	109 (30.3)	118 (32.6)
<b>Żmien għar-Rispons, xhur</b>		
Medjan	1.1	1.9
<b>Dewmien tar-Rispons<sup>§</sup>, xhur</b>		
Medjan	20.5	15.0

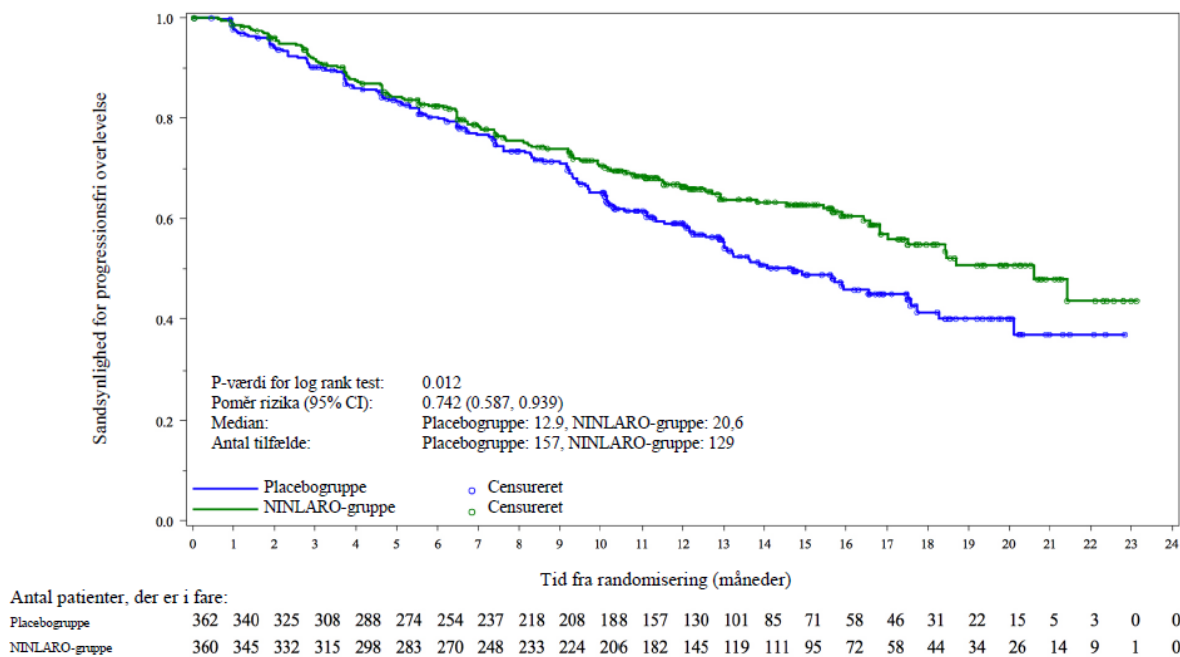
\*Il-valur p huwa bbażat fuq test ta' log-rank stratifikat.

<sup>†</sup>Il-proporzjon ta' periklu huwa bbażat fuq mudell ta' rigressjoni tal-periklu proporzjonali ta' Cox. Proporzjon ta' periklu ta' inqas minn 1 jindika vantaġġ għall-kors ta' ixazomib.

<sup>‡</sup>ORR = CR+VGPR+PR

<sup>§</sup>Fuq il-bażi ta' dawk li kellhom rispons fil-popolazzjoni b' rispons li jista' jiġi evalwat

**Figura 1: Plot ta' Kaplan-Meier tas-sopravivenza bla progressjoni fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (analizi primarja)**



It-tieni analiżi PFS, mhux inferenzjali, saret b'segwitu medjan ta' 23 xahar. F'din l-analiżi, il-PFS medjana stmata kienet ta' 20 xahar fil-kors ta' ixazomib u 15.9 xhur fil-kors tal-plaċebo. (HR = 0.82 [95% CI (0.67, 1.0)]) fil-popolazzjoni ITT. Għal pazjenti li rċievew mill-inqas terapija waħda preċedenti, il-PFS medjana kienet ta' 18.7-il xahar fil-kors ta' ixazomib u 17.6-il xahar fil-kors tal-plaċebo (HR = 0.99). Għal pazjenti li rċievew 2 jew 3 terapiji preċedenti, il-PFS kienet ta' 22.0 xahar fil-kors ta' ixazomib u 13.0-il xahar fil-kors tal-plaċebo (HR = 0.62).

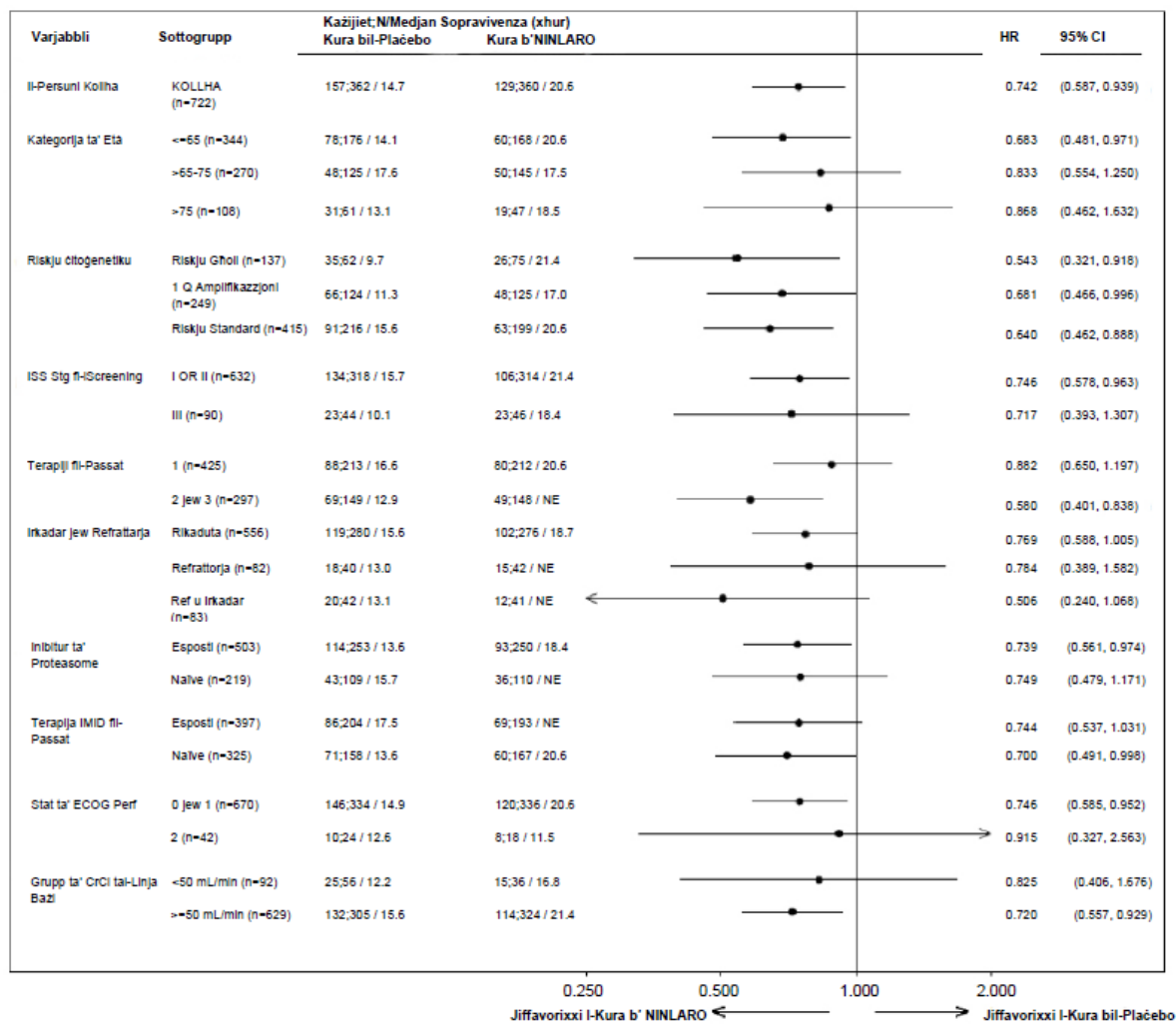
Fl-analiżi finali għall-OS b'tul ta' żmien medjan ta' segwitu ta' madwar 85 xahar, l-OS medjana fil-popolazzjoni ITT kien ta' 53.6 xahar għal pazjenti fil-kors ta' ixazomib u 51.6 xahar għal pazjenti fil-kors tal-plaċebo (HR = 0.94 [95% CI: 0.78, 1.13; p = 0.495]). Għal pazjenti li rċievew mill-inqas terapija waħda preċedenti, l-OS medjana kienet ta' 54.3 xahar fil-kors ta' ixazomib u 58.3 xahar fil-kors tal-plaċebo (HR = 1.02 [95% CI: 0.80, 1.29]). Għal pazjenti li rċievew 2 jew 3 terapiji preċedenti, l-OS medjana kienet ta' 53.0 xahar fil-kors ta' ixazomib u 43.0 xahar fil-kors tal-plaċebo (HR = 0.85 [95% CI: 0.64, 1.11]).

Twettaq studju ta' Fażi 3 fiċ-Ċina, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo, (N = 115) b'disinn tal-istudju u kriterji ta' eliġibilità simili. Hafna mill-pazjenti rreġistrati fl-istudju kellhom mard avanzat ta' Durie-Salmon Stadju III (69%) fid-dijanżosi inizjali, u storja medika ta' trattament li kienu jirċievu mill-inqas 2 terapiji fil-passat (60%) u li kienu refrattorji għal thalidomide (63%). Fl-analiżi primarja (follow-up medjan ta' sa 8 xhur u medjan ta' 6 cikli), il-medjan tal-PFS kien ta' 6.7 xhur fil-kors ta' ixazomib meta mqabbel ma' 4 xhur fil-kors tal-plaċebo (valur p = 0.035, HR = 0.60). Fl-analiżi finali għal OS b'follow-up medjan ta' sa 19.8 xhur, l-OS tjeib għal pazjenti trattati fil-kors ta' ixazomib meta mqabbel mal-plaċebo [valur p = 0.0014, HR = 0.42, 95% CI: 0.242, 0.726].

Peress li l-majeloma multipla hija marda eteroġena, il-benefiċċju jista' jvarja tul is-sottogruppi fl-istudju ta' Fażi 3 (C16010) (ara Figura 2).



Figura 2: Forest-plot ta' sopravivenza minghajr progressjoni fis-sottogruppi



Fl-istudju ta' Fażi 3 (C16010), 10 pazjenti (5 f'kull grupp ta' programm ta' kura) kellhom indeboliment sever tal-kliewi fil-linja bazi. Mill-5 pazjenti fil-grupp ta' kura fuq ixazomib, pazjent wiehed kellu rispons parzjali konfermat u 3 kellhom mard stabbli konfermat (madanakollu 2 kellhom rispons parzjali mhux ikkonfermat u 1 kellu rispons parzjali tajjeb hafna mhux ikkonfermat). Mill-5 pazjenti fil-programm ta' kura tal-placebo, 2 kellhom rispons parzjali tajjeb hafna.

Il-kwalità tal-hajja kif evalwata mill-punteggi tas-sahha globali (EORTC QLQ-C30 u MY-20) inżammet matul it-ttrattament u kienet simili fiz-zewg korsijiet fl-istudju ta' Fażi 3 (C16010).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'ixazomib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-majeloma multipla (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

### Assorbiment

Wara l-ghoti orali, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plazma ta' ixazomib intlahqu madwar siegħa wara d-dożagg. Il-bijodisponibbiltà orali assoluta medja hija ta' 58%. L-AUC ta' ixazomib żdiedet b'mod proporzjonali għad-doża fuq medda tad-doża ta' 0.2-10.6 mg.

L-ghoti ma' ikla b'kontenut gholi ta' xaham naqqas l-AUC ta' ixazomib bi 28% meta mqabbel mal-ghoti wara sawm matul il-lejl (ara sezzjoni 4.2).

### Distribuzzjoni

Ixazomib huwa 99% imwahhal mal-proteini tal-plazma u jigi ddistribwit fi-celluli homor tad-demmm bi proporzjon ta' AUC ta' demm għall-plazma ta' 10. Il-volum fl-istat fiss tad-distribuzzjoni huwa ta' 543 L.

### Bijotrasformazzjoni

Wara għoti orali ta' doża radjutikkettata, 70% tal-materjal totali relatat mal-medicina fil-plazma kien attribwibbli għal ixazomib. Il-metaboliżmu minn enzimi multipli ta' CYP u proteini mhux ta' CYP huwa mistenni li jkun l-akbar mekkanizmu ta' tnehhija għal ixazomib. F'koncentrazzjoni klinikament rilevanti ta' ixazomib, studji *in vitro* bl-użu ta' isożimi P450 citokromiċi espressi mis-cDNA uman jindikaw li l-ebda isożim CYP speċifiku ma jikkontribwixxi b'mod predominanti għall-metaboliżmu ta' ixazomib u li l-proteini mhux CYP jikkontribwixxu għall-metaboliżmu globali. F'koncentrazzjonijiet li jaqbużu dawk osservati klinikament, ixazomib kien metabolizzat minn isożimi CYP multipli b'kontribuzzjonijiet relattivi stmati ta' 3A4 (42.3%), 1A2 (26.1%), 2B6 (16.0%), 2C8 (6.0%), 2D6 (4.8%), 2C19 (4.8%) u 2C9 (< 1%).

### Eliminazzjoni

Ixazomib jesibixxi profil ta' dispożizzjoni multiesponenzjali. Fuq il-baži ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, it-tnehhija (CL, *clearance*) sistematika kienet ta' madwar 1.86 L/siegħa b'varjabilità interindividwali ta' 44%. Il-half-life terminali ( $t_{1/2}$ ) ta' ixazomib kienet ta' 9.5 ijiem. Kienet osservata akkumulazzjoni ta' madwar id-doppju fl-AUC bid-dożagġ orali fil-gimġha f'Jum 15.

### Eskrezzjoni

Wara l-ghoti ta' doża orali unika ta'  $^{14}\text{C}$ -ixazomib lil 5 pazjenti b'kanċer avanzat, 62% tar-radjuattività mogħtija kienet eliminata fl-awrina u 22% fl-ippurgar. Ixazomib mhux mibdul kien attribwibbli għal < 3.5% tad-doża mogħtija rkuprata fl-awrina.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-fwied*

Il-PK ta' ixazomib hija simili fil-pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied u f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (bilirubina totali ta'  $\leq$  ULN u AST > ULN jew bilirubina totali ta' > 1-1.5 x ULN u kwalunkwe AST) fuq il-baži tar-riżultati ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

Il-PK ta' ixazomib kienet ikkaratterizzata fil-pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied f'4 mg (N = 12), dawk b'indeboliment moderat tal-fwied f'2.3 mg (bilirubina totali ta' > 1.5-3 x ULN, N = 13) jew indeboliment sever tal-fwied f'1.5 mg (bilirubina totali ta' > 3 x ULN, N = 18). AUC mhux imwahhla normalizzata għad-doża kienet 27% oghla f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied (ara sezzjoni 4.2).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-PK ta' ixazomib hija simili fil-pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina ta'  $\geq$  30 mL/min) fuq il-baži tar-riżultati ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni.

Il-PK ta' ixazomib kienet ikkaratterizzata f'doża ta' 3 mg f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina ta'  $\geq$  90 mL/min, N = 18), b'indeboliment sever tal-kliewi (tnehhija tal-krejinina ta' < 30 mL/min, N = 14), jew ESRD li teħtieġ dijalisi (N = 6). AUC mhux mwahhla

kienet 38% oghla f' pazjenti b' indeboliment sever tal-kliewi jew ESRD li tehtieg dijali meta mqabbla ma' pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. Il-koncentrazzjonijiet ta' qabel u ta' wara d-dijalizzatur ta' ixazomib imkejla matul sessjoni ta' emodijalisi kienu simili, li jissuggerixxi li ixazomib mhuwiex dijalizzabbli (ara sezzjoni 4.2).

#### Età, sess tal-persuna, razza

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti tal-età (23-91 sena), is-sess tal-persuna, l-erja tal-wiçç tal-ġisem (1.2-2.7 m<sup>2</sup>), jew ir-razza fuq it-tneħħija ta' ixazomib fuq il-baži tar-riżultati ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni. L-AUC medja kienet 35% oghla f' pazjenti Asjatiçi; madankollu, kien hemm *overlap* fl-AUC ta' ixazomib fuq pazjenti Bojod u Asjatiçi.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Mutaġenicità

Ixazomib ma' kienx mutaġeniku f' assaġġ ta' mutazzjoni reversibbli batterjali (assaġġ ta' Ames) jew klastoġeniku f' assaġġ ta' mikronuklei tal-mudullun fil-ġrieden. Ixazomib kien pożittiv f' test ta' klastoġenicità *in vitro* fil-limfoçiti tad-demem periferali tal-bniedem. Madankollu, ixazomib kien negattiv f' assaġġ kometa *in vivo* fil-ġrieden, li fih il-percentwali ta' DNA tad-denb kien evalwat fl-istonku u l-fwied. Għalhekk, il-piż tal-evidenza jindika li ixazomib m'għandux jiġi kkunsidrat li jippreżenta riskju ġenotossiku.

#### Żvilupp riproduttiv u embrijufetali

Ixazomib ikkawża tossicità embrijufetali f' firien u fniek tqal biss f' doži tossiçi għall-omm u f' esponimenti li kienu ftit oghla minn dawk osservati f' pazjenti li rċiew id-doża rakkomandata. Twettqu studji tal-fertilità u l-iżvilupp embrijoniku bikri u t-tossikoloġija ta' qabel u wara t-twelid b' ixazomib, iżda l-evalwazzjoni tat-tessuti riproduttivi twettqet fl-istudji dwar it-tossicità ġenerali. Ma kien hemm l-ebda effetti minħabba t-trattament b' ixazomib fuq organi riproduttivi tal-irġiel jew tan nisa fi studji li damu sa 6 xhur fil-firien u sa 9 xhur fil-klieb.

#### Tossikoloġija u/jew farmakoloġija tal-annimali

Fi studji tat-tossicità multiçikliçi b' doži ripetuti mwettqa fil-firien u fil-klieb, l-organi prinçipali fil-mira kienu jinkludu l-passaġġ gastrointestinali, it-tessuti limfojdi, u s-sistema nervuża. Fi studju ta' 9 xhur (10 çikli) fi klieb mogħtija oralment skeda ta' dożaġ li kienet tixbah il-kors kliniku (çiklu ta' 28 jum), l-effetti fuq in-newroni mikroskopiçi kienu ġeneralment żgħar fin-natura tagħhom u osservati biss f' doża ta' 0.2 mg/kg (4 mg/m<sup>2</sup>). Il-maġġoranza tas-sejbiet fl-organi fil-mira wrew irkupru minn parzjali sa shiħ wara t-twaqqif tat-trattament, bl-eççeżżjoni tas-sejbiet newronali fil-gangliju tal-għerq dorsali lumbari u l-ispina dorsali.

Wara l-ġhoti orali, studju tad-distribuzzjoni fit-tessuti fil-firien wera li l-moħħ u s-sinsla tad-dahar kienu fost it-tessuti bil-livelli l-aktar baxxi, li jissuggerixxi li l-penetrazzjoni ta' ixazomib permezz tal-barriera ematoençefalika tidher li hija limitata. Madankollu, ir-rilevanza għall-bnedmin mhux magħrufa.

Studji farmakoloġiçi dwar is-sigurtà mhux kliniçi kemm *in vitro* (fuq kanali hERG) kif ukoll *in vivo* (fi klieb bit-telemetrija wara amministrazzjoni orali waħda) ma wrew l-ebda effett ta' ixazomib fuq il-funzjonijiet kardjovaskulari jew respiratorji f' AUC aktar minn 8 darbiet oghla mill-valur kliniku.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin

##### Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Magnesium stearate  
Talc

##### Qoxra tal-kapsula

Gelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Red iron oxide (E172)

##### Linka tal-istampar

Shellac  
Propylene glycol  
Potassium hydroxide  
Black iron oxide (E172)

#### NINLARO 3 mg kapsuli ibsin

##### Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Magnesium stearate  
Talc

##### Qoxra tal-kapsula

Gelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Black iron oxide (E172)

##### Linka tal-istampar

Shellac  
Propylene glycol  
Potassium hydroxide  
Black iron oxide (E172)

#### NINLARO 4 mg kapsuli ibsin

##### Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Magnesium stearate  
Talc

##### Qoxra tal-kapsula

Gelatina  
Titanium dioxide (E171)  
Yellow iron oxide (E172)  
Red iron oxide (E172)

Linka tal-istampar

Shellac

Propylene glycol

Potassium hydroxide

Black iron oxide (E172)

## **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

## **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja tal-PVC-Aluminju/Aluminju ssiġillata f'pakkett kartiera b'kapsula waħda.

Tliet pakketti f'kartiera b'folja waħda huma ppakkjati f'kartuna waħda.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Ixazomib huwa ċitotossiku. Il-kapsula għandha titneħħa biss qabel id-dożagġ. Il-kapsuli m'għandhomx jinfethu jew imfarrka. Il-kuntatt dirett mal-kontenut tal-kapsula għandu jiġi evitat. Fil-każ li l-kapsula tinkiser, evita li ttajjar it-trab waqt it-tindif. Jekk iseħħ kuntatt, aħsel sew bis-sapun u l-ilma.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Id-Danimarka.

medinfoEMEA@takeda.com

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

## **9. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Novembru, 2016

Data tal-aħħar tiġdid: 01 Settembru 2023

## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Takeda Ireland Limited  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublin 22  
D22 XR57  
L-Irlanda

Takeda GmbH  
Takeda (Werk Singen)  
Robert Bosch Strasse 8  
78224 Singen  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs- għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal web Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA LI FIHA PAKKETTI UNIČI F'KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIČINALI**

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 2.3 mg ta' ixazomib (bħala 3.3 mg ta' ixazomib citrate)

**3 LISTA TA' EČČIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

3 pakketti ta' kapsula iebsa 1.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEČJALI LI L-PRODOTT MEDIČINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEČJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Čitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEČJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-frیža.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali biex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NINLARO 2.3 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA LI FIHA PAKKETTI UNIČI F' KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIČINALI**

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 2.3 mg ta' ixazomib (bħala 3.3 mg ta' ixazomib citrate)

**3 LISTA TA' EČČIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

1 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEČJALI LI L-PRODOTT MEDIČINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEČJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Čitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEČJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NINLARO 2.3 mg

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Kapsula iebsa 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett tal-pakkett qabel l-użu.

M'għandekx tfarrak, tiftaħ jew tomghod il-kapsuli. Hu kull kapsula shiħa ta' NINLARO bl-ilma fl-istess hin kull ġimgħa, tal-anqas siegħa qabel jew mhux aktar tard minn saġhtejn wara xi ikel.

Il-kapsula m'għandhiex titneħħa sa dak il-hin tad-dożaġġ.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHAL KARTIERA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 2.3 mg  
ixazomib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA LI FIHA PAKKETTI UNIČI F' KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIČINALI**

NINLARO 3 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 3 mg ta' ixazomib (bhala 4.3 mg ta' ixazomib citrate)

**3 LISTA TA' EČČIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

3 pakketti ta' kapsula iebsa 1.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEČJALI LI L-PRODOTT MEDIČINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEČJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Čitotossika

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEČJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-frیža.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NINLARO 3 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA LI FIHA UNITÀ F'KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 3 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 3 mg ta' ixazomib (bhala 4.3 mg ta' ixazomib citrate)

**3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

1 kapsula iebsa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-frیża.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NINLARO 3 mg

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 3 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Kapsula iebsa 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett tal-pakkett qabel l-użu.

M'għandekx tfarrak, tiftaħ jew tomghod il-kapsuli. Hu kull kapsula shiħa ta' NINLARO bl-ilma fl-istess hin kull ġimgħa, tal-anqas siegħa qabel jew mhux aktar tard minn saġhtejn wara xi ikel.

Il-kapsula m'għandhiex titneħħa sa dak il-hin tad-dożaġġ.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHAL KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 3 mg  
ixazomib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA LI FIHA PAKKETTI UNIČI F'KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIČINALI**

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 4 mg ta' ixazomib (bhala 5.7 mg ta' ixazomib citrate)

**3 LISTA TA' EČČIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebssa

3 pakketti ta' kapsula iebssa 1.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEČJALI LI L-PRODOTT MEDIČINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEČJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Čitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEČJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NINLARO 4 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
KARTUNA TA' PAKKETTI MULTIPLI LI FIHOM KARTIERI UNIČI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIČINALI**

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebisa fiha 4 mg ta' ixazomib (bħala 5.7 mg ta' ixazomib citrate)

**3 LISTA TA' EČČIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebisa

1 kapsula iebisa.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEČJALI LI L-PRODOTT MEDIČINALI GHANDU JINŽAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEČJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Čitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEČJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C. Tagħmlux fil-friza.

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/16/1094/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin  
ixazomib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

**3 LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

Kapsula iebsa 1

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett tal-pakkett qabel l-użu.

M'għandekx tfarrak, tiftaħ jew tomghod il-kapsuli. Hu kull kapsula shiħa ta' NINLARO bl-ilma fl-istess hin kull ġimgħa, tal-anqas siegħa qabel jew mhux aktar tard minn saġhtejn wara xi ikel.

Il-kapsula m'għandhiex titneħħa sa dak il-hin tad-dożaġġ.

Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

Ċitotossiku

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda Pharma A/S

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**FOLJA GHAL KARTIERA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

NINLARO 4 mg  
ixazomib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Takeda

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

**NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin**

**NINLARO 3 mg kapsuli ibsin**

**NINLARO 4 mg kapsuli ibsin**

ixazomib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu NINLARO u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NINLARO
3. Kif għandek tiehu NINLARO
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen NINLARO
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### **1. X'inhu NINLARO u għalxiex jintuza**

#### **X'inhu NINLARO**

NINLARO huwa medicina tal-kanċer li fih ixazomib, 'inibitur tal-proteasomes'.

NINLARO jintuza għat-trattament b'tip tal-kanċer tal-mudullun li jissejjaħ majeloma multipla. Is-sustanza attiva tiegħu ixazomib jaħdem billi jimblokka l-azzjoni tal-proteasomes. Dawn huma strutturi goċ-ċellola li jiddigerixxu l-proteini u huma importanti għas-sopravivenza taċ-ċellola. Minħabba li ċ-ċelloli tal-majeloma jipproduċu hafna proteini l-azzjoni ta' proteasomes tista' toqtol iċ-ċelloli kanċeroġeni.

#### **Għalxiex jintuza NINLARO**

NINLARO jintuza biex jittratta adulti b' majeloma multipla. NINLARO ser jingħatalek flimkien ma' lenalidomide u dexamethasone, li huma medicini oħrajn użati biex jittrattaw il-majeloma multipla.

#### **X'inhil-majeloma multipla**

Il-majeloma multipla huwa kanċer tad-demmi li jaffettwa tip ta' ċellula, imsejha ċ-ċellula tal-plażma. Ċellula tal-plażma hija ċellula tad-demmi li normalment tipproduċi proteini biex tiġġieled l-infezzjonijiet. Persuni bil-majeloma multipla għandhom ċelluli tal-plażma kanċeroġeni, imsejha wkoll ċelluli tal-majeloma, li jistgħu jagħmlu ħsara lill-għadam. Il-proteina prodotta miċ-ċelluli tal-majeloma tista' tagħmel ħsara lill-kliewi. It-trattament għall-majeloma multipla jinvolvi l-qerda ta' ċelluli tal-majeloma u tnaqqis tas-sintomi tal-marda.

### **2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu NINLARO**

#### **Tihux NINLARO:**

- jekk inti allergiku għal ixazomib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6)

Jekk m'intix ċert jekk il-kundizzjonijiet t'hawn fuq japplikawx ghalik, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu NINLARO.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu jew waqt it-trattament b'NINLARO jekk:

- għandek storja ta' emorragiji
- għandek dardir persistenti, rimettar jew dijarea
- għandek problema bin-nervituri, li jinkludu tneħħim u mewt
- għandek problema ta' nefħa
- għandek raxx persistenti jew raxx sever tal-ġilda bi tqaxxir tal-ġilda u ġrieħi fil-ħalq (sindrome ta' Stevens-Johnson jew nekrolizi epidermali tossika, ara sezzjoni 4)
- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied jew tal-kliewi għaliex id-doża tiegħek tista' teħtieġ tiġi aġġustata
- jekk għandek jew kellek xi ħsara fil-kanali tad-demem l-aktar żgħar magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika jew purpura tromboċitopenika trombotika. Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa għeja, deni, tbenġil, ħrug ta' demem, tnaqqis fl-awrina, nefħa, konfużjoni, telf ta' vista, u aċċessjonijiet.

It-tabib tiegħek ser jeżaminak u jimmonitorjak mill-qrib matul it-trattament. Qabel tibda NINLARO u matul it-trattament, ser isirulek testijiet tad-demem biex jiġi kkontrollat jekk għandekx biżżejjed ċelluli tad-demem.

### **Tfal u adolexxenti**

NINLARO mhux rakkomandat biex jintuża fi tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u NINLARO**

Għid lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qiegħed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi kull mediċina miksuba mingħajr riċetta, bħal vitamini jew mediċini li ġejjin mill-ħxejjex. Dan huwa għaliex mediċini oħra jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem NINLARO. B'mod partikolari, kellem lit-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe mill-mediċini li ġejjin: carbamazepine, phenytoin, rifampicin u St. John's wort (*Hypericum perforatum*). Dawn il-mediċini għandhom jiġu evitati għaliex jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' NINLARO.

### **Tqala u treddiġh**

NINLARO mhux rakkomandat biex jingħata waqt it-tqala peress li jista' jagħmel ħsara lill-wild mhux imwieled tiegħek. It-treddiġh għandu jitwaqqaf meta tieħu NINLARO.

Evita li toħroġ tqila jew li tredda' waqt li qed tiġi ttratata b'NINLARO. Mhux magħruf jekk NINLARO jgħaddix fil-ħalib tas-sider. Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Jekk inti mara li għad jista' jkollok it-tfal jew raġel li tista' tippaterna wild, inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul u għal 90 jum wara t-trattament. Nisa li jkunu qed jużaw kontraċettivi ormonali għandhom jużaw ukoll metodu barriera ta' kontraċezzjoni. Għid lit-tabib minnufih jekk inti (jew is-sieħba) tiegħek toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi NINLARO.

Minħabba li NINLARO jingħata flimkien ma' lenalidomide, għandek issegwi l-programm ta' prevenzjoni ta' tqala ta' lenalidomide għax lenalidomide jista' jkun ta' ħsara għat-tarbija mhux imwiela.

Ara l-fuljetti ta' tagħrif għal lenalidomide u dexamethasone għal aktar informazzjoni dwar it-tqala u t-treddiġh.

### Sewqan u thaddim ta' magni

NINLARO jista' jaffettwa l-hila tieghek biex issuq u thaddem magni. Ghandek mnejn thossokghajjen u stordut waqt li jkunu qed tiehu NINLARO. Issuqx u thaddimx magni jekk ikollok dawn l-effetti sekondarji.

### 3. Kif ghandek tiehu NINLARO

NINLARO gie moghti lilek b'ricetta minn tabib b'esperjenza fit-trattament tal-majeloma multipla. Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek.

NINLARO jintuza ma' lenalidomide (medicina li taffettwa l-mod kif tahdem is-sistema immuni tieghek) u dexamethasone (medicina kontra l-infjammazzjoni).

NINLARO, lenalidomide u dexamethasone jittiehdu fic-cikli ta' trattament ta' 4 gimghat. NINLARO jittiehed darba fil-gimgha (fl-istess jum tal-gimgha) ghall-ewwel 3 gimghat ta' dan ic-ciklu. Id-doza rakkomandata hija kapsula wahda ta' 4 mg li tittiehed mill-halq.

Id-doza rakkomandata ta' lenalidomide hija 25 mg li tittiehed kuljum ghall-ewwel 3 gimghat ta' 4 gimghat. Id-doza rakkomandata ta' dexamethasone hija ta' 40 mg li tittiehed darba fil-gimgha fl-istess jum ta' kull gimgha ta' 4 gimghat.

#### Skeda tad-Dozagg: NINLARO mehud ma' Lenalidomide u Dexamethasone

✓ Hu l-medicina

	Gimgha 1		Gimgha 2		Gimgha 3		Gimgha 4	
	Jum 1	Jiem 2 sa 7	Jum 8	Jiem 9 sa 14	Jum 15	Jiem 16 sa 21	Jum 22	Jiem 23 sa 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ Kuljum	✓	✓ Kuljum	✓	✓ Kuljum		
Dexamethasone	✓		✓		✓		✓	

Ghandek taqra l-Fuljetti ta' Taghrif ta' dawn il-medicini l-oħra ghal aktar informazzjoni dwar l-użu u l-effetti tagħhom.

Jekk ghandek problemi tal-fwied jew tal-kliewi t-tabib tieghek jista' jordnalek il-kapsuli NINLARO li fihom 3 mg. Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tieghek jista' jordnalek il-kapsuli NINLARO li fihom 3 mg jew 2.3 mg. It-tabib tieghek jista' jagħgusta d-dozi tal-medicini l-oħra.

#### Kif u meta ghandek tiehu NINLARO

- Hu NINLARO tal-anqas siegħa qabel jew tal-anqas sagħtejn wara l-ikel.
- Ibla' l-kapsula shiħa mal-ilma. M'ghandekx tfarrak, toghmod jew tiftah il-kapsula.
- M'ghandekx thalli l-kontenut tal-kapsula jigi f'kuntatt mal-gilda tieghek. Jekk it-trab bi zvista jigi f'kuntatt mal-gilda tieghek, aħselha minnufih sew b'sapun u ilma. Jekk il-kapsula tinqasam, naddaf it-trab, u oqghod attent li ma toħloqx trab fl-arja.

#### Jekk tiehu NINLARO aktar milli suppost

It-tehid bi zball ta' doza eċċessiva jista' jikkawza effetti sekondarji serji. Jekk tiehu NINLARO aktar milli suppost, kellem tabib immedjatament jew mur l-isptar minnufih. Hu l-pakkett tal-medicina mieghek.

#### Dewmien tat-trattament b'NINLARO

Ghandek tkompli t-trattament sakemm it-tabib tieghek jghidlek biex tieqaf.

## **Jekk tinsa tieġu NINLARO**

Jekk tinsa tieġu jew iddum ma' tieġu doġa, għandek tieġu d-doġa sakemm id-doġa skedata li jmiss baqgħalha iżjed minn 3 ijiem jew 72 siegħa. Tihux id-doġa li nsejt jekk baqa' inqas minn 3 ijiem jew 72 siegħa sad-doġa skedata li jmiss.

Jekk tirremetti wara li tieġu doġa, m'għandekx tieġu doġa ekstra. Hū d-doġa li jmisssek tieġu, bħas-soltu meta jkun imiss.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Waqf l-użu ta' ixazomib u fittex attenzjoni medika minnufih jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:**

- irqajja' ħomor mhux imqabbzin forma ta' ċirku jew forma ta' ċirku b'ċirku iżgħar fin-nofs fuq it-torso, ħafna drabi bi nfafet fiċ-ċentru, tqaxxir tal-ġilda, ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fuq il-ġenitali u fl-għajnejn. Qabel dan ir-raxx serju tal-ġilda jistgħu jseħħu sintomi tad-deni u li jixbhu lill-influenza (sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolizi epidermali tossika, li jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna).

### **Għarraf lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji komuni ħafna li jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni:**

- għadd baxx ta' plejtlits (tromboċitopenija) li jista' jżid ir-riskju li tinfarag u li titbengel faċilment
- dardir, remettar u dijarea
- tneħħim, tingiż jew hruq tal-idejn jew tas-saqajn (newropatija periferali)
- nefħa fir-riglejn jew fis-saqajn (edema periferali)
- raxx tal-ġilda li jista' jkun bil-ħakk u f'xi partijiet jew mal-ġisem kollu
- sogħla, uġiġħ fis-sider, jew kongestjoni nażali (bronkite)

### **Barra minn hekk, għarraf lit-tabib minnufih jekk tinduna b'xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji rari li jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1 000 persuna:**

- raxx tal-ġilda sever bħal ponot ħomor jew vjola (sindrome ta' Sweet)
- għeja muskolari, telf ta' sensazzjoni fis-swaba' l-kbar tas-saqajn u fis-saqajn jew telf ta' moviment fir-riglejn (mijelite transversali)
- bidliet fil-vista, bidliet fl-istat mentali, jew aċċessjonijiet (sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri)
- il-mewt ta' malajr taċ-ċelluli tal-kanċer tista' tikkawża sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, dardir, nefħa, qtugħ ta' nifs, jew disturbi fir-ritmu tat-taħbit tal-qalb (sindrome ta' tkissir tat-tumur)
- kundizzjoni tad-demmi rari li tirriżulta minn emboli tad-demmi li jistgħu jikkawżaw għeja, deni, tbengi, hruq ta' demmi eż. hruq ta' demmi mill-immieher, tnaqqis fl-awrina, nefħa, konfużjoni, telf ta' vista, u aċċessjonijiet (mikroangjopatija trombotika, purpura tromboċitopenika trombotika)
- nefħa fil-wiċċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma, diffikultà biex tieġu n-nifs jew biex tibra', tħarħir, tagħfis fis-sider jew sturdament, ħakk fil-ġilda u ħorriqija (angjoedema jew reazzjoni anafilattika)

### **Effetti sekondarji ohra possibbli**

Għarraf lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jsir sever.

#### **Komuni hafna: jistghu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni:**

- stitikezza
- ugiġh fid-dahar
- sintomi li jixbħu riħ (infezzjoni tal-pajp tan-nifs ta' fuq)
- thossok għajjen jew dgħajjef (għeja)
- għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha newtrofili (newtropenja) li jista' jżid ir-riskju ta' infezzjoni
- ma jkollokx aptit tiekol (nuqqas ta' aptit)
- rata ta' taħbit tal-qalb irregolari (arritmija)
- kundizzjonijiet tal-vista inkluża vista mċajpra, għajnejn xotti u għajnejn ħomor (konguntivite)

#### **Komuni: jistghu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni:**

- reattivazzjoni tal-virus tal-ġidri r-riħ (ħruq ta' Sant'Antnin) li tista' tikkawża raxx tal-ġilda u wgiġh (herpes zoster)
- pressjoni tad-demmm baxxa (ipotensjoni)
- qtugħ ta' nifs jew sogħla jew tharħir persistenti (insufficjenza tal-qalb)
- tibdil fil-kulur fl-isfar tal-għajnejn u l-ġilda (suffejra li tista' tkun sintomu ta' indeboliment tal-fwied)
- livelli baxxi ta' potassju fid-demmm (ipokalemija)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarji, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen NINLARO**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja, il-kartiera u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30 °C.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' kontra l-umdità.

M'għandekx tneħhi l-kapsula sa dak il-ħin li tkun ser tieħu do-doża.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe ħsara jew sinjali ta' tbaġħbis mal-pakkett tal-medicina.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih NINLARO**

NINLARO 2.3 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi ixazomib. Kull kapsula fiha 2.3 mg ta' ixazomib (bhala 3.3 mg ta' ixazomib citrate).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
- Fil-kapsula: microcrystalline cellulose, magnesium stearate u talc
- Il-qoxra tal-kapsula fiha: ġelatina, titanium dioxide (E171), u red iron oxide (E172)
- Il-linka tal-istampar fiha: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, u black iron oxide (E172).

NINLARO 3 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi ixazomib. Kull kapsula fiha 3 mg ta' ixazomib (bħala 4.3 mg ta' ixazomib citrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - Fil-kapsula: microcrystalline cellulose, magnesium stearate u talc
  - Il-qoxra tal-kapsula fiha: ġelatina, titanium dioxide (E171) u black iron oxide (E172)
  - Il-linka tal-istampar fiha: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, u black iron oxide (E172).

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin:

- Is-sustanza attiva hi ixazomib. Kull kapsula fiha 4 mg ta' ixazomib (bħala 5.7 mg ta' ixazomib citrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
  - Fil-kapsula: microcrystalline cellulose, magnesium stearate u talc
  - Il-qoxra tal-kapsula fiha: ġelatina, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172) u red iron oxide (E172)
  - Il-linka tal-istampar fiha: shellac, propylene glycol, potassium hydroxide, u black iron oxide (E172).

#### **Kif jidher NINLARO u l-kontenut tal-pakkett**

NINLARO 2.3 mg kapsula iebša Roża ċar, ta' daqs 4, immarkati b'“Takeda” fuq l-għatu u “2.3 mg” fuq il-korp tal-kapsula bil-linka sewda.

NINLARO 3 mg kapsula iebša: Griż ċar, ta' daqs 4, immarkati b'“Takeda” fuq l-għatu u “3 mg” fuq il-korp tal-kapsula bil-linka sewda.

NINLARO 4 mg kapsuli ibsin Orangjo ċar, ta' daqs 3, immarkati b'“Takeda” fuq l-għatu u “4 mg” fuq il-korp tal-kapsula bil-linka sewda.

Kull pakkett fih 3 kapsuli ibsin (tliet kartuni uniċi, b'kull waħda jkollha folja sigillata ġo kartiera. Kull folja fiha kapsula waħda).

#### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Takeda Pharma A/S  
Delta Park 45  
2665 Vallensbaek Strand  
Id-Danimarka.

#### **Manifattur**

Takeda Ireland Limited  
Grange Castle Business Park  
Nangor Road  
Dublin 22  
D22 XR57  
L-Irlanda

Takeda GmbH  
Takeda (Werk Singen)  
Robert Bosch Strasse 8  
78224 Singen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Takeda Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
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

**Κύπρος**

A.POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 3333 000 181  
medinfoEMEA@takeda.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.



**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ixazomib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar in-Nekroliżi epidermali tossika (TEN) minn rapporti spontanji, inkluż f'6 każijiet b'relazzjoni temporali mill-qrib, u fid-dawl tas-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) li diġà hija ttikkettata, ir-Rapporteur tal-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn ixazomib u TEN hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom ixazomib għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl ta' *data* disponibbli dwar ir-reazzjoni anafilattika u l-anġjoedema mill-provi kliniċi u r-rapporti spontanji, inkluż 23 każ b'relazzjoni temporali mill-qrib u 10 każijiet b'de-challenge pożittiv, ir-Rapporteur tal-PRAC iqis li relazzjoni kawżali bejn ixazomib u dawn l-avvenimenti hija tal-inqas possibbiltà raġonevoli. Ir-Rapporteur tal-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom ixazomib għandha tiġi emendata kif xieraq.

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet generali tal-PRAC u r-raġunijiet għar-rakkomandazzjoni.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ixazomib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fihom ixazomib mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq għandhom ikunu varjati.