

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

NINLARO 2,3 mg hörð hylki
NINLARO 3 mg hörð hylki
NINLARO 4 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

NINLARO 2,3 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 2,3 mg af ixazomibi (sem 3,3 mg af ixazomibsítrati).

NINLARO 3 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 3 mg af ixazomibi (sem 4,3 mg af ixazomibsítrati).

NINLARO 4 mg hörð hylki

Hvert hylki inniheldur 4 mg af ixazomibi (sem 5,7 mg af ixazomibsítrati).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

NINLARO 2,3 mg hörð hylki

Ljósbleikt, stærð 4, merkt „Takeda“ á lokinu og „2,3 mg“ á hylkinu með svörtu bleki, hart gelatínhylki.

NINLARO 3 mg hörð hylki

Ljósgrátt, stærð 4, merkt „Takeda“ á lokinu og „3 mg“ á hylkinu með svörtu bleki, hart gelatínhylki.

NINLARO 4 mg hörð hylki

Ljósappelsínugult, stærð 3, merkt „Takeda“ á lokinu og „4 mg“ á hylkinu með svörtu bleki, hart gelatínhylki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

NINLARO, í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni, er ætlað til meðferðar á mergæxlageri hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið meðferð að minnsta kosti einu sinni áður.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Upphaf og eftirlit meðferðar verður að vera undir handleiðslu læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun mergæxlagers.

Skammtar

Ráðlagður upphafsskammtur af ixazomib er 4 mg til inntöku einu sinni í viku, á 1., 8. og 15. degi í 28 daga meðferðarlotu.

Ráðlagður upphafsskammtur af lenalídómíði er 25 mg daglega á 1. til 21. degi í 28 daga meðferðarlotu.

Ráðlagður upphafsskammtur af dexametasóni er 40 mg gefið á 1., 8., 15. og 22. degi í 28 daga meðferðarlotu.

Skammtaáætlun: ixazomib tekið með lenalídómíði og dexametasóni

28 daga lota (4 vikna lota)								
	1. vika		2. vika		3. vika		4. vika	
	Dagur 1	Dagar 2 til 7	Dagur 8	Dagar 9 til 14	Dagur 15	Dagar 16 til 21	Dagur 22	Dagar 23 til 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalídómíð	✓	✓ Daglega	✓	✓ Daglega	✓	✓ Daglega		
Dexametasón	✓		✓		✓		✓	

✓ = lyfjataka

Vísað er til samantektar á eiginleikum (SmPC) lenalídómíðs og dexametasóns til frekari upplýsinga varðandi þau lyf.

Áður en ný meðferðarlotu er hafin:

- Heildarfjöldi daufkyrninga ætti að vera $\geq 1.000/\text{mm}^3$
- Blóðflagnafjöldi ætti að vera $\geq 75.000/\text{mm}^3$
- Eituráhrif sem ekki eru blóðfræðileg ættu, samkvæmt ákvörðun læknis, að vera komin að upphafsgildum sjúklingsins, eða ≤ 1 . stigi

Halda ætti meðferð áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óásættanleg eituráhrif koma fram. Samsett meðferð með ixazomib, lenalídómíði og dexametasóni lengur en í 24 meðferðarlotur ætti að byggjast á mati á ávinningi og áhættu hjá viðkomandi sjúklingi þar sem takmörkuð gögn um þol og eituráhrif fram yfir 24 meðferðarlotur eru til (sjá kafla 5.1).

Skammtar sem tefast eða er sleppt

Ef ixazomib skammtur tefst eða er sleppt ætti aðeins að taka þann skammt ef ≥ 72 klst. eru fram að næsta skammti. Ekki ætti að taka skammt sem hefur verið sleppt ef minna en 72 klst. eru fram að næsta skammti. Ekki ætti að taka tvöfaldan skammt til að bæta upp fyrir skammt sem hefur verið sleppt.

Ef sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið skammt ætti hann ekki að endurtaka skammtinn heldur taka næsta skammt á réttum tíma.

Breytingar á skammtastærðum

Stigminnkandi skammtar með ixazomib eru settir fram í töflu 1 og leiðbeiningar um breytingar á skammtastærðum koma fram í töflu 2

Tafla 1: Stigminnkandi skammtar með ixazomib

Ráðlagður upphafsskammtur*	Fyrri minnkun í	Seinni minnkun í	Meðferð hætt
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Mælt er með minni skammti, sem nemur 3 mg, ef um er að ræða miðlungsskerta eða verulega skerta lifrarstarfsemi, verulega skerta nýrnastarfsemi eða lokastigs nýrnásjúkdóm (ESRD) sem krefst skilunar.

Mælt er með víxlbreytingum á skömmtum ixazomib og lenalídómíðs vegna skörunar eituráhrifanna blóðflagnafæðar, daufkyrningafæðar og útbrot. Þegar um þessi eituráhrif er að ræða er fyrsta skammtabreytingin að stöðva/minnka skammt lenalídómíðs. Vísað er til samantektar á eiginleikum lenalídómíðs kafla 4.2 hvað varðar stigminnkandi skammta vegna þessara eituráhrifa.

Tafla 2: Ráðleggingar um breytingar á skammtastærðum ixazomib í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni

Eituráhrif á blóð	Ráðlögð viðbrögð
Blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi)	
Blóðflagnafjöldi < 30.000/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðvið gjöf ixazomib og lenalídómíðs þar til blóðflagnafjöldi er ≥ 30.000/mm³. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa lenalídómíð í næstu lægri skammtastærð samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og halda áfram að gefa ixazomib samkvæmt síðasta skammti. • Ef blóðflagnafjöldi fer aftur niður í < 30.000/mm³ skal stöðva gjöf ixazomib og lenalídómíðs þar til blóðflagnafjöldi er ≥ 30.000/mm³. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa ixazomib í næstu lægri skammtastærð og halda áfram að gefa lenalídómíð samkvæmt síðasta skammti.*
Daufkyrningafæð (heildarfjöldi daufkyrninga)	
Heildarfjöldi daufkyrninga < 500/mm ³	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðvið gjöf ixazomib og lenalídómíðs þar til heildarfjöldi daufkyrninga er ≥ 500/mm³. Íhugið að bæta við G-CSF samkvæmt klínískum leiðbeiningum. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa lenalídómíð í næstu lægri skammtastærð samkvæmt upplýsingum um ávísun lyfsins og halda áfram að gefa ixazomib samkvæmt síðasta skammti. • Ef heildarfjöldi daufkyrninga verður < 500/mm³ skal stöðva gjöf ixazomib og lenalídómíðs þar til heildarfjöldi daufkyrninga er ≥ 500/mm³. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa ixazomib í næstu lægri skammtastærð og halda áfram að gefa lenalídómíð samkvæmt síðasta skammti.*

Eituráhrif önnur en blóðfræðileg	Ráðlögð viðbrögð
Útbrot	
2. eða 3. [†] stig	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðvið gjöf lenalídómíðs þar til útbrot batna að ≤ 1. stigi. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa lenalídómíð í næstu lægri skammtastærð samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC). • Ef útbrot af 2. eða 3. stigi koma aftur skal stöðva gjöf ixazomib og lenalídómíðs þar til útbrot batna að ≤ 1. stigi. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa ixazomib í næstu lægri skammtastærð og halda áfram að gefa lenalídómíð samkvæmt síðasta skammti.*
4. stig	Hættið meðferðaráætlun.
Úttaugakvillar	
Úttaugakvillar af 1. stigi með sársauka eða úttaugakvillar af 2. stigi	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðvið gjöf ixazomib þar til úttaugakvillar batna að ≤ 1. stigi án sársauka eða upphafsgildi sjúklingsins. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa ixazomib samkvæmt síðasta skammti.
Úttaugakvillar af 2. stigi með sársauka eða úttaugakvillar af 3. stigi	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðvið gjöf ixazomib. Samkvæmt ákvörðun læknis ættu eituráhrif almennt að ná upphafsgildum sjúklingsins eða ≤ 1. stigi áður en meðferð með ixazomib er haldið áfram. • Þegar endurbata hefur verið náð skal halda áfram að gefa ixazomib í næstu lægri skammtastærð.
Úttaugakvillar af 4. stigi	Hættið meðferðaráætlun.
Önnur eituráhrif sem ekki eru blóðfræðileg	
Önnur eituráhrif af 3. eða 4. stigi sem ekki eru blóðfræðileg	<ul style="list-style-type: none"> • Stöðvið gjöf ixazomib. Samkvæmt ákvörðun læknis ættu eituráhrif almennt að ná upphafsgildum sjúklingsins eða að hámarki 1. stigi áður en meðferð með ixazomib er haldið áfram. • Séu þau rakin til ixazomib skal halda áfram að gefa ixazomib í næstu lægri skammtastærð þegar endurbata hefur verið náð.

*Við endurtekin tilfelli ætti að breyta skammtastærðum lenalídómíðs og ixazomib til skiptis

[†]Viðmið byggð á National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) útgáfu 4.03

Samhliða notkun lyfja

Íhuga ætti fyrirbyggjandi meðferð með veirueyðandi lyfjum til að minnka hættu á endurvirkjun herpes zoster veirunnar hjá sjúklingum sem fá meðferð með ixazomib. Hjá sjúklingum sem tóku þátt í rannsóknum á ixazomib og fengu fyrirbyggjandi meðferð með veirueyðandi lyfjum var tíðni herpes zoster sýkinga lægri borin saman við sjúklinga sem fengu ekki fyrirbyggjandi meðferð.

Mælt er með gjöf segavarnarlyfja hjá sjúklingum sem fá ixazomib í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni sem ætti að byggjast á mati á undirliggjandi áhættuþáttum hjá sjúklingnum og klínísku ástandi hans.

Fyrir samhliða notkun annarra lyfja sem þörf gæti verið á er vísað til núgildandi samantektar um eiginleika (SmPC) lenalídómíðs og dexametasóns.

Sérstakir sjúklingshópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta ixazomib hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Hjá sjúklingum > 75 ára var brottfall þeirra sem fengu meðferð með ixazomib 13 sjúklingar (28%) og 10 sjúklingar (16%) sem fengu lyfleysu. Hjartsláttaróregla hjá sjúklingum > 75 ára kom fram hjá 10 sjúklingum (21%) sem fengu ixazomib og hjá 9 sjúklingum (15%) sem fengu lyfleysu.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun ixazomib hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbílírúbín \leq efri viðmiðunarmörk (ULN) og aspartatamínótransferasi (AST) $>$ efri viðmiðunarmörk eða heildarbílírúbín $>$ 1-1,5 x efri viðmiðunarmörk og hvaða gildi aspartatamínótransferasa sem er). Mælt er með lægri skammti, eða 3 mg, hjá sjúklingum með miðlungs (heildarbílírúbín $>$ 1,5-3 x efri viðmiðunarmörk) eða alvarlega (heildarbílírúbín $>$ 3 x efri viðmiðunarmörk) skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun ixazomib hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun \geq 30 ml/mín). Mælt er með lægri skammti, eða 3 mg, hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $<$ 30 ml/mín) eða nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESRD) sem krefst skilunar. ixazomib skilst ekki út með blóðskilun og því má gefa það án tillits til tímasetningar skilunar (sjá kafla 5.2).

Vísað er til samantektar á eiginleikum (SmPC) lenalídómíðs hvað varðar skammtaráðleggingar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun ixazomib hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ixazomiber ætlað til inntöku

Ixazomibætti að taka á um það bil sama tíma dags á 1., 8. og 15. degi hvernar meðferðarlotu að minnsta kosti 1 klst. fyrir eða að minnsta kosti 2 klst. eftir mat (sjá kafla 5.2). Hylkið á að gleypa í heilu lagi með vatni. Ekki má mylja, tyggja eða opna hylkið (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Þar sem ixazomib er gefið í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni er vísað til samantektar á eiginleikum (SmPC) þeirra lyfja hvað varðar aðrar frábendingar.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem ixazomib er gefið í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni er vísað til samantektar á eiginleikum (SmPC) þeirra lyfja hvað varðar önnur sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

Blóðflagnafæð

Greint hefur verið frá blóðflagnafæð með ixazomib (sjá kafla 4.8) þar sem lággildi blóðflagna er algengast milli 14. og 21. dags hvernar 28 daga meðferðarlotu og upphafsgildum er oftast náð á ný í byrjun næstu lotu (sjá kafla 4.8).

Fylgjast ætti með fjölda blóðflagna að minnsta kosti mánaðarlega meðan á meðferð með ixazomib stendur. Hafa ætti í huga örara eftirlit meðan á fyrstu þremur meðferðarlotunum stendur í samræmi við samantekt á eiginleikum (SmPC) lenalídómíðs. Hægt er að ná stjórn á blóðflagnafæð með skammtabreytingum (sjá kafla 4.2) og með gjöf blóðflagna í samræmi við hefðbundnar meðferðarleiðbeiningar.

Eituráhrif á meltingarfæri

Greint hefur verið frá niðurgangi, hægðatregðu, ógleði og uppköstum í tengslum við ixazomib, sem stundum hefur þurft að meðhöndla með lyfjum sem draga úr ógleði og lyfjum gegn niðurgangi, ásamt stuðningsmeðferð. (sjá kafla 4.8). Aðlaga ætti skammtinn ef um alvarleg (3.–4. stigs) einkenni er að ræða (sjá kafla 4.2). Komi til alvarlegra aukaverkana frá meltingarvegi er ráðlagt að fylgjast með kalíumgildum í sermi.

Úttaugakvillar

Greint hefur verið frá úttaugakvillum í tengslum við meðferð með ixazomib (sjá kafla 4.8). Fylgjast ætti með einkennum um úttaugakvilla hjá sjúklingnum. Ef sjúklingar finna fyrir nýjum eða versnandi úttaugakvilla getur þurft að breyta skömmtum (sjá kafla 4.2).

Bjúgur á útlimum

Greint hefur verið frá bjúg á útlimum í tengslum við meðferð með ixazomib (sjá kafla 4.8). Meta ætti undirliggjandi ástæður og veita stuðningsmeðferð eins og þörf krefur. Ef um einkenni af 3. eða 4. stigi er að ræða ætti að aðlaga skammt dexametasóns samkvæmt upplýsingum um ávísun lyfsins eða ixazomib (sjá kafla 4.2).

Viðbrögð í húð

Greint hefur verið frá útbrotum í tengslum við meðferð með ixazomib (sjá kafla 4.8). Bregðast ætti við útbrotum með stuðningsmeðferð eða skammtabreytingum ef útbrotin eru af 2. stigi eða hærri (sjá kafla 4.2). Einnig hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilfellum alvarlegra aukaverkana í húð í tengslum við meðferð með ixazomibi, þar á meðal húðþekjudrepslos og Stevens-Johnson heilkenni, sem geta verið lífshættulegar eða banvænar (sjá kafla 4.8).

Við ávísun lyfsins skal ráðleggja sjúklingum um teikn og einkenni og hafa náði eftirlit með viðbrögðum í húð. Ef teikn og einkenni sem benda til slíkra viðbragða koma fram skal tafarlaust hætta að nota ixazomib og íhuga aðra meðferð (eftir því sem við á).

Ef sjúklingur hefur þróað með sér alvarleg viðbrögð á borð við Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos við notkun ixazomibs má ekki á nokkrum tímapunkti hefja aftur meðferð með ixazomibi fyrir þann sjúkling.

Segaöræðakvilli

Greint hefur verið frá tilvikum segaöræðakvilla (TMA), þar á meðal blóðflagnafæðarpurpura með segamyndun (TTP) hjá sjúklingum sem fengu ixazomib. Sum þessara tilvika hafa verið banvæn. Fylgjast skal með teiknum og einkennum um segaöræðakvilla. Ef grunur vaknar um slíka greiningu skal stöðva gjöf ixazomibs og meta sjúklinginn með tilliti til þess að hugsanlega geti verið um segaöræðakvilla að ræða. Ef greining segaöræðakvilla er útilokuð má hefja gjöf ixazomibs á ný. Öryggi þess að hefja meðferð með ixazomibi á ný hjá sjúklingum sem áður hafa fengið segaöræðakvilla er ekki þekkt.

Eiturverkun á lifur

Sjaldan hefur verið greint frá lifrarskemmdum af völdum lyfja, skaða á lifrarfrumum, fituhrörnun lifrar, gallteppulifrabólgu og eiturverkun á lifur í tengslum við meðferð með ixazomib (sjá kafla 4.8).

Fylgjast ætti reglulega með lifrarensímum og ef um einkenni af 3. eða 4. stigi er að ræða ætti að aðlaga skammtinn (sjá kafla 4.2).

Meðganga

Konur ættu að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með ixazomib stendur. Ef ixazomib er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður barnshafandi meðan á meðferð með ixazomib stendur, verður að láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.

Konur á barneignaraldri verða að nota afar örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með ixazomib stendur og í 90 daga eftir að henni lýkur (sjá kafla 4.5 og 4.6). Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir ættu að nota aðrar sæðishindrandi getnaðarvarnir að auki.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (PRES)

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) hefur komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa ixazomib. PRES er mjög sjaldgæfur, afturkræfur taugasjúkdómur sem getur lýst sér með flogum, háþrýstingi, höfuðverk, breyttri meðvitund og sjóntruflunum. Myndgreining á heila, helst segulómun, er notuð til að staðfesta sjúkdómsgreininguna. Sjúklingar sem fá PRES eiga að hætta notkun ixazomib.

Öflugir CYP3A virkjar

Öflugir virkjar kunna að draga úr virkni ixazomib. Því ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A virkja líkt og karbamazepíns, fenýtóíns, rífampisíns og jóhannesarjurtar (*Hypericum perforatum*) (sjá kafla 4.5 og 5.2). Fylgjast þarf náð með sjúklingum með tilliti til stjórnunar sjúkdóms ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með öflugum CYP3A virkja.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir á lyfjahvörf

CYP hemlar

Samhliða gjöf ixazomibs og klarítrómýsíns, sem er öflugur CYP3A hemill, leiddi ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu ixazomibs. C_{max} ixazomibs minnkaði um 4% og AUC jókst um 11%. Því er ekki þörf á skammtabreytingum ixazomibs samhliða gjöf öflugra CYP3A hemla.

Samhliða gjöf ixazomibs og öflugra CYP1A2 hemla leiddi ekki til klínískt mikilvægra breytinga á útsetningu ixazomibs samkvæmt niðurstöðum þýðisgreiningar á lyfjahvörfum. Því er ekki þörf á skammtabreytingum ixazomibs samhliða gjöf öflugra CYP1A2 hemla.

CYP virkjar

Samhliða gjöf ixazomibs og rífampisíns minnkaði C_{max} ixazomibs um 54% og AUC um 74%. Því er ekki mælt með samhliða gjöf öflugra CYP3A virkja og ixazomibs (sjá kafla 4.4).

Áhrif ixazomibs á önnur lyf

Ixazomib er ekki afturkræfur eða tímaháður hemill CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4/5. Ixazomib örvaði ekki virkni CYP1A2, CYP2B6 og CYP3A4/5 né þéttni samsvarandi ónæmisvirkra próteina. Ekki er talið að ixazomib framkalli milliverkanir lyfja með hömlun eða örvun CYP.

Milliverkanir tengdar ferju

Ixazomib er lágsæknihrvarfefni P-gp. Ixazomib er ekki hrvarfefni BCRP, MRP2 eða OATP í lifur. Ixazomib hamlar ekki P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2-K. Ekki er búist við að ixazomib valdi ferjumiðluðum milliverkunum milli lyfja.

Getnaðarvarnatöflur

Þegar ixazomib er gefið samhliða dexametasóni, sem er þekktur vægur eða miðlungssterkur virkir CYP3A4, auk annarra ensíma og ferjupróteina, þarf að hafa í huga hættuna á minnkaðri virkni getnaðarvarnataflna. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir ættu að nota aðrar sæðishindrandi getnaðarvarnir að auki.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Vegna þess að ixazomib er gefið samhliða lenalídómíði og dexametasóni er vísað til samantektar á eiginleikum þeirra lyfja varðandi frekari upplýsingar um frjósemi, meðgöngu og brjóstagjöf.

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Karlar og konur á barneignaraldri þurfa að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í 90 daga eftir að meðferð lýkur. Ixazomib er ekki ætlað til notkunar handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Þegar ixazomib er gefið samhliða dexametasóni, sem er þekktur vægur eða miðlungssterkur virkir CYP3A4, auk annarra ensíma og ferjupróteina, þarf að hafa í huga hættuna á minnkaðri virkni getnaðarvarnataflna. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir ættu því að nota aðrar sæðishindrandi getnaðarvarnir að auki.

Meðganga

Ixazomib er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu þar sem það getur valdið fósturskaða ef það er gefið barnshafandi konu. Konur ættu því að forðast að verða barnshafandi meðan á meðferð með ixazomib stendur.

Ekki liggja fyrir upplýsingar um notkun ixazomib á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ixazomib er gefið í samsettri meðferð með lenalídómíði. Lenalídómíð er byggingarlega skylt talídómíði. Talídómíð er virkt efni sem vitað er að veldur vansköpun hjá mönnum og veldur alvarlegum lífshættulegum fæðingargöllum. Ef lenalídómíð er tekið á meðgöngu má búast við vanskapandi áhrifum þess á menn. Allir sjúklingar verða að fara eftir skilyrðum í áætlun fyrir lenalídómíð til að fyrirbyggja þungun, nema að áreiðanleg sönnun sé fyrir því að sjúklingurinn geti ekki orðið barnshafandi. Sjá frekari upplýsingar í nýjustu samantekt á eiginleikum lyfs fyrir lenalídómíð.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort ixazomib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Engar upplýsingar liggja fyrir úr dýrarannsóknunum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti og skal því hætta brjóstagjöf.

Ixazomibverður gefið í samsettri meðferð með lenalídómíði og stöðva verður brjóstagjöf þegar lenalídómíð er notað.

Frjósemi

Rannsóknir til að meta frjósemi hafa ekki verið gerðar með ixazomib (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ixazomib hefur lítilsháttar áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þreyta og sundl hafa komið fram í klínískum rannsóknum. Ráðleggja ætti sjúklingum að aka hvorki né stjórna vélum finni þeir fyrir slíkum einkennum.

4.8 Aukaverkanir

Þar sem ixazomib er gefið í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni er vísað til samantektar á eiginleikum (SmPC) þeirra lyfja hvað varðar aðrar aukaverkanir.

Samantekt á öryggi

Öryggislýsing NINLARO er byggð á fyrirliggjandi gögnum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu sem liggur fyrir á þessum tímapunkti. Tíðni aukaverkana sem lýst er hér á eftir og í töflu 3 hefur verið ákvörðuð með hliðsjón af gögnum úr klínískum rannsóknum.

Nema annað sé tekið fram eru neðangreind gögn samanlögð öryggisgögn úr fjölbjódlegu fasa 3 C16010 grunnrannsókninni (n = 720) og kínversku C16010 framhaldsrannsókninni, sem var tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu (n = 115). Algengustu aukaverkanir sem hafa verið tilkynntar ($\geq 20\%$) hjá 418 sjúklingum sem fengu ixazomib og 417 sjúklingum sem fengu lyfleysu voru niðurgangur (47% á móti 38%), blóðflagnafæð (41% á móti 24%), daufkyrningafæð (37% á móti 36%), hægðatregða (31% á móti 24%), sýking í efri hluta öndunarvegna (28% á móti 24%), úttaugakvilli (28% á móti 22%), ógleði (28% á móti 20%), bakverkur (25% á móti 21%), útbrot (25% á móti 15%), bjúgur á útlimum (24% á móti 19%), uppköst (23% á móti 12%) og berkjubólga (20% á móti 15%). Alvarlegar aukaverkanir sem voru tilkynntar hjá $\geq 2\%$ sjúklinga voru m.a. niðurgangur (3%), blóðflagnafæð (2%) og berkjubólga (2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi tíðniflokkun liggur til grundvallar við mat á aukaverkunum (ADR): mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir tíðni, með algengustu aukaverkanirnar fremst. Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir sem fram komu hjá sjúklingum sem fengu ixazomib í samsettri meðferð með lenalídómíði og dexametasóni (allar aukaverkanir, sem og 3. og 4. stigs aukaverkanir)

Flokkun eftir líffærum / aukaverkun	Aukaverkanir (öll stig)	3. stigs aukaverkanir	4. stigs aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra			
Sýking í efri hluta öndunarfæra	Mjög algengar	Algengar	
Berkjubólga	Mjög algengar	Algengar	
Ristill (Herpes zoster)	Algengar	Algengar	
Blóð og eitlar			
Blóðflagnafæð*	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Daufkyrningafæð*	Mjög algengar	Mjög algengar	Algengar
Segaöræðakvilli	Mjög sjaldgæfar		Mjög sjaldgæfar
Blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun†	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Ónæmiskerfi			
Bráðaofnæmi†	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir	Koma örsjaldan fyrir
Ofnæmisbjúgur†	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
Efnaskipti og næring			
Æxlislýsuheilkenni†	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi			
Úttaugakvillar*	Mjög algengar	Algengar	
Afturkræfur aftari heilakvilli*†	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Þverrofsmænubólga†	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
Meltingarfæri			
Niðurgangur	Mjög algengar	Algengar	
Hægðatregða	Mjög algengar	Sjaldgæfar	
Ógleði	Mjög algengar	Algengar	
Uppköst	Mjög algengar	Sjaldgæfar	
Húð og undirhúð			
Útbrot*	Mjög algengar	Algengar	
Stevens-Johnson heilkenni†	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
Bráð daufkyrningahúðsótt með sóttihita	Mjög sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	
Húðþekjudrepslos†	Mjög sjaldgæfar		Mjög sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur			
Bakverkur	Mjög algengar	Sjaldgæfar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Bjúgur á útlimum	Mjög algengar	Algengar	

*Stendur fyrir safn staðalheita

†Tilkynnt utan fasa 3 rannsóknanna

Lýsing á völdum aukaverkunum

Stöðvun meðferðar

Fyrir hverja aukaverkun var gjöf eins eða fleiri af lyfjunum þremur stöðvuð hjá $\leq 3\%$ sjúklinga í ixazomib-hópnum.

Blóðflagnafæð

Hjá tveimur prósentum sjúklinga í bæði ixazomib-hópnum og lyfleysuhópnum var blóðflagnafjöldi $\leq 10.000/\text{mm}^3$ meðan á meðferð stóð. Hjá innan við 1% sjúklinga í báðum hópnum var

blóðflagnafjöldi $\leq 5.000/\text{mm}^3$ meðan á meðferð stóð. Hjá 2% sjúklinga í ixazomib-hópnum og 3% sjúklinga í lyfleysuhópnum leiddi blóðflagnafæð til þess að gjöf eins eða fleiri lyfjanna þriggja var stöðvuð. Blóðflagnafæð leiddi ekki af sér aukningu á blæðingartilfellum eða gjöf blóðflagna.

Eituráhrif á meltingarfæri

Hjá 2% sjúklinga í ixazomib-hópnum og 1% sjúklinga í lyfleysuhópnum varð niðurgangur til þess að gjöf eins eða fleiri lyfjanna þriggja var stöðvuð.

Útbrot

Útbrot komu fyrir hjá 25% sjúklinga í ixazomib-hópnum, í samanburði við 15% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Algengustu útbrotin sem greint var frá í báðum hópnum voru dröfnuörðuútbrot og dröfnuútbrot. Greint var frá 3. stigs útbrotum hjá 3% sjúklinga í ixazomib-hópnum í samanburði við 2% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Hjá $< 1\%$ sjúklinga í báðum hópnum leiddu útbrot til þess að gjöf eins eða fleiri lyfjanna þriggja var stöðvuð.

Úttaugakvillar

Úttaugakvillar komu fyrir hjá 28% sjúklinga í ixazomib-hópnum í samanburði við 22% sjúklinga í lyfleysuhópnum. Sagt var frá úttaugakvillum af 3. stigi sem aukaverkun hjá 2% sjúklinga í ixazomib-hópnum í samanburði við 1% í lyfleysuhópnum. Algengasta aukaverkunin sem greint var frá var útlægur skyntaugakvilli (21% í ixazomib-hópnum og 15% í lyfleysuhópnum). Sjaldan var greint frá hreyfitaugakvilla í hvorum hópnum fyrir sig ($< 1\%$). Hjá 3% sjúklinga í ixazomib-hópnum leiddu úttaugakvillar til þess að gjöf eins eða fleiri lyfjanna þriggja var stöðvuð, samanborið við $< 1\%$ sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Augnsjúkdómar

Greint var frá augnsjúkdómum sem aukaverkun undir mörgum mismunandi viðeigandi heitum en á heildina litið var tíðnin 34% hjá sjúklingum í ixazomib-meðferð og 28% hjá sjúklingum í lyfleysumeðferð. Algengustu aukaverkanirnar voru þokusýn (6% í ixazomib-hópnum og 5% í lyfleysuhópnum), augnþurrkur (6% í ixazomib-hópnum og 1% í lyfleysuhópnum), tárubólga (8% í ixazomib-hópnum og 2% í lyfleysuhópnum) og drer (13% í ixazomib-hópnum og 17% í lyfleysuhópnum). Aukaverkanir af 3. stigi voru tilkynntar hjá 6% sjúklinga í ixazomib-hópnum og hjá 8% sjúklinga í lyfleysuhópnum.

Aðrar aukaverkanir

Í fjölþjóðlegu fasa 3 C16010 grunnrannsókninni ($n = 720$) og kínversku C16010 framhaldsrannsókninni, sem var tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu ($n = 115$), komu eftirfarandi aukaverkanir fyrir með svipaðri tíðni í ixazomib- og lyfleysuhópnum: Þreyta (28% á móti 26%), minnkuð matarlyst (13% á móti 11%), lágþrýstingur (5% á móti 4%), hjartabilun[†] (5% í báðum hópnum), hjartsláttartruflanir[†] (17% á móti 16%) og skert lifrarstarfsemi ásamt breytingum á ensínum[†] (11% á móti 9%).

Tíðni alvarlegrar (3. og 4. stigs) kalíumlækkunar í blóði var hærri hjá hópnum sem fékk ixazomib (7%) en hjá hópnum sem fékk lyfleysu (2%).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum var greint frá lungnabólgu af völdum veira eða sveppa sem leiddi til dauða hjá sjúklingum sem fengu samsetta meðferð með ixazomib, lenalídómíði og dexametasóni.

[†] Staðlaðar MedDRA fyrirspurnir (SMQ)

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Tilkynnt hefur verið um ofskömmun hjá sjúklingum sem taka NINLARO. Einkenni ofskömmunar eru almennt í samræmi við þekkt áhættu af notkun NINLARO (sjá kafla 4.8). Ofskömmun 12 mg (í einum skammti) hefur leitt til alvarlegra aukaverkana á borð við ógleði, ásvelgingarlungnabólgu, fjöllíffærabilun og dauða.

Ekki er þekkt neitt sértækt mótefni gegn ofskömmun ixazomib. Við ofskömmun á að fylgjast náið með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 4.8) og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Ixazomib skilst ekki út með blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Ofskömmun var algengust hjá sjúklingum í upphafi meðferðar með NINLARO. Ræða skal mikilvægi þess að fylgja öllum leiðbeiningum um skammta við sjúklinga áður en meðferð er hafin. Gefið sjúklingum fyrirmæli um að fylgja skammtaleiðbeiningum þar sem ofskömmun hefur leitt til dauða.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, ATC flokkur: L01XG03

Verkunarháttur

Ixazomibsitrat, forlyf, er efni sem klofnar hratt í líkamanum með vatnsrofi í líffræðilega virka formið, ixazomib.

Ixazomib til inntöku er mjög sértækur og afturkræfur próteasómhemill. Ixazomib bindur sértækt og hindrar kímótrypsín-líka virkni beta 5 undireiningar próteasóm 20S.

Ixazomib olli frumudauða ýmissa gerða æxlisfrumna *in vitro*. Ixazomib sýndi frumueiturvirkni *in vitro* gagnvart mergæxlafrumum frá sjúklingum sem höfðu fengið bakslag eftir endurteknar fyrri meðferðir, þ.m.t. með bortezomíbi, lenalídómíði og dexametasóni. Samhliða meðferð með ixazomíbi og lenalídómíði sýndi samverkandi frumueituráhrif í mergæxlagersfrumulínum. Ixazomib sýndi virkni *in vivo* gegn æxlum í ósamgena æxlislíkönum, þ.m.t. mergæxlagerslíkönum. Ixazomib hafði áhrif *in vitro* á frumugerðir í nærumhverfi beinmergs, þ.m.t. innanþekjufrumur æða, beinátfrumur og beinmyndandi frumur.

Raflífeðlisfræði hjartans

Greining á gögnum um lyfjahvörf-lyfhrif hjá 245 sjúklingum sýndi að ixazomib í klíniskum skömmum lengdi ekki QTc-bil. Við 4 mg skammt var meðalbreyting á QTcF frá grunnildi talin vera 0,07 millisekúndur (90% CI; -0,22, 0,36) frá greiningarlíkani. Engin greinanleg tengsl voru milli þéttni ixazomibs og R-R bils, sem bendir til þess að ixazomib hafi ekki klínísk áhrif á hjartsláttartíðni.

Verkun og öryggi

Virkni og öryggi ixazomib í samhliða meðferð með lenalídómíði og dexametasóni var metið í alþjóðlegri slembiraðaðri, tvíblindri, fjölsetra, fasa 3, yfirburðar samanburðarrannsókn með lyfleysu

(C16010) hjá sjúklingum með endurkomið og/eða þrálátt mergæxlager sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri meðferð. Alls var 722 sjúklingum (þýði samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)) slembirætt í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort samhliða meðferð með ixazomib, lenalídómíði og dexametasóni (N = 360; ixazomib hópur), eða lyfleysu, lenalídómíð og dexametasón (N = 362; lyfleysuhópur) þar til sjúkdómurinn versnaði eða ósættanlegar eiturverkanir komu fram. Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni voru með þrálátt mergæxlager, þ.m.t. þrálátt mergæxlager sem svaraði ekki neinni meðferð, höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferð eða höfðu fengið bakslag og svörðu ekki neinni fyrri meðferð. Sjúklingar sem skiptu um meðferð áður en sjúkdómurinn versnaði voru hæfir til þátttöku í rannsókninni, einnig sjúklingar með vel meðhöndlaða hjarta- og æðasjúkdóma. Sjúklingar sem höfðu ekki svarað meðferð með lenalídómíði eða próteasómhemlum og sjúklingar sem höfðu áður fengið fleiri en þrjár meðferðir voru útilokaðir úr fasa 3 rannsókninni. Í samræmi við tilgang rannsóknarinnar var hugtakið „að svara ekki meðferð“ skilgreint sem versnun sjúkdóms meðan á meðferð stóð eða versnun sjúkdóms innan 60 daga eftir síðasta skammt lenalídómíðs eða próteasómhemils. Þar sem takmörkuð gögn eru um þessa sjúklinga er mælt með vandlegu mati á áhættu-ávinningi áður en meðferð með ixazomib er hafin.

Mælt var með að gefa öllum sjúklingum í báðum meðferðarhópunum segavarnarlyf í samræmi við samantekt á eiginleikum (SmPC) lenalídómíðs. Samhliða lyfjagjafir, svo sem lyf sem draga úr ógleði, veirueyðandi og andhistamínlyf voru gefin sjúklingum samkvæmt ákvörðun læknis til að fyrirbyggja og/eða meðhöndla einkenni.

Sjúklingar fengu ixazomib 4 mg eða lyfleysu á 1., 8. og 15. degi ásamt lenalídómíði (25 mg) á degi 1 til og með degi 21, og dexametasón (40 mg) á 1., 8., 15. og 22. degi í 28 daga meðferðarlotu. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi fengu upphafsskammt af lenalídómíði samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða ósættanlegar eiturverkanir komu fram.

Jafnvægi var á milli meðferðarhópanna tveggja hvað varðaði lýðfræðilegar upplýsingar og sjúkdómseinkenni við upphafsgildi og voru þeir samanburðarhæfir. Miðgildi aldurs var 66 ár, aldursbilið var 38-91 ár; 58% sjúklinganna voru eldri en 65 ára. Fimmtíu og sjö prósent sjúklinganna voru karlmenn. Áttatíu og fimm prósent þýðisins voru hvítir, 9% asískir og 2% svartir. Níutíu og þrjú prósent sjúklinganna höfðu ECOG frammistöðugildi 0-1, og 12% höfðu í upphafi 3. stigs sjúkdóm (N = 90) miðað við ISS (International Staging System). Hjá tuttugu og fimm prósentum sjúklinga var kreatínínúthreinsun < 60 ml/mín. Tuttugu og þrjú prósent sjúklinga voru með léttkeðju sjúkdóm og hjá 12% sjúklinga var sjúkdómurinn eingöngu greinanlegur með mælingum á fríum léttkeðjum. Nítján prósent höfðu mikla hættu á frumferðafræðilegum frávikum (del[17], t[4;14], t[14;16] N = 137) og af þeim voru 10% með del(17) (N = 69) og hjá 34% var 1q mögnun (1q21) (N = 247). Sjúklingar höfðu fengið eina til þrjár fyrri meðferðir (miðgildi 1), þar á meðal fyrri meðferð með bortezómíbi (69%), carfilzómíbi (< 1%), talídómíði (45%), lenalídómíði (12%), melfalan (81%). Fimmtíu og sjö prósent sjúklinga höfðu áður gengist undir stofnfrumuígræðslu. Sjötíu og sjö prósent sjúklinga höfðu fengið bakslag eftir fyrri meðferðir og 11% höfðu ekki svarað fyrri meðferðum. Engin meðferðarsvörun, skilgreind sem besta svörun í stöðugum sjúkdómi eða versnun sjúkdóms í öllum fyrri meðferðum var skráð hjá 6% sjúklinga.

Aðalendapunkturinn var lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt samdóma álitum IMWG (International Myeloma Working Group) um skilmerki svörunar frá 2011, eins og það var metið af óháðri skoðunarnefnd (independent review committee (IRC)) sem þekkti ekki úthlutun meðferðar og byggði á miðlægum tilraunaniðurstöðum. Svörun var metin á fjögurra vikna fresti fram til versnunar sjúkdóms. Við aðalgreininguna (miðgildi tímalengdar við eftirfylgni 14,7 mánuðir og miðgildi fjölda meðferðarlotna 13) var munur á lifun án versnunar sjúkdóms tölfræðilega marktækur á milli meðferðarhópanna. Niðurstöður fyrir lifun án versnunar sjúkdóms eru teknar saman í töflu 4 og á mynd 1. Lengri lifun án versnunar sjúkdóms hjá hópnum sem fékk ixazomib var studd með bættri heildarsvörunartíðni.

Tafla 4: Niðurstöður lifunar án versunar sjúkdóms og svörunar hjá sjúklingum með mergæxlager í meðferð með ixazomib eða lyfleysu í samsetningu með lenalídómíði og dexametasóni (ITT-þýði, aðalgreining)

	ixazomib + lenalídómíð og dexametasón (N = 360)	Lyfleysa + lenalídómíð og dexametasón (N = 362)
Lifun án versunar sjúkdóms		
Tilvik, n (%)	129 (36)	157 (43)
Miðgildi (mánuðir)	20,6	14,7
p-gildi*	0,012	
Áhættuhlutfall [†] (95% CI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Heildarsvörunartíðni[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Flokkun svörunar, n (%)		
Full svörun	42 (11,7)	24 (6,6)
Mjög góð hlutasvörun	131 (36,4)	117 (32,3)
Hlutasvörun	109 (30,3)	118 (32,6)
Tími fram að svörun, mánuðir		
Miðgildi	1,1	1,9
Tímalengd svörunar[§], mánuðir		
Miðgildi	20,5	15,0

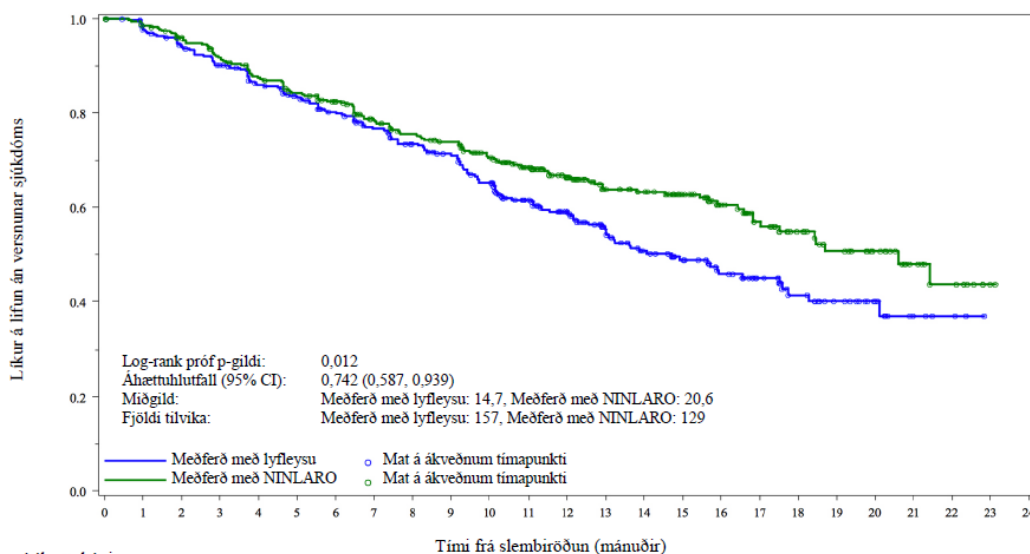
*P-gildi er byggt á lagskiptu log-rank prófi.

[†]Áhættuhlutfall er byggt á lagskiptu cox líkani um hlutfallslega aðhvarfsgreiningu áhættu. Áhættuhlutfall sem er lægra en 1 bendir til ávinnings fyrir meðferð með ixazomib.

[‡]Heildarsvörunartíðni (ORR) = CR+VGPR+PR

[§]Byggt á svaendum í þýðinu sem hægt var að meta svörun hjá

Mynd 1: Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versunar sjúkdóms hjá ITT-þýði (aðalgreining)



Fjöldi sjúklinga í áhættuhópi:

Meðferð með lyfleysu	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Meðferð með NINLARO	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

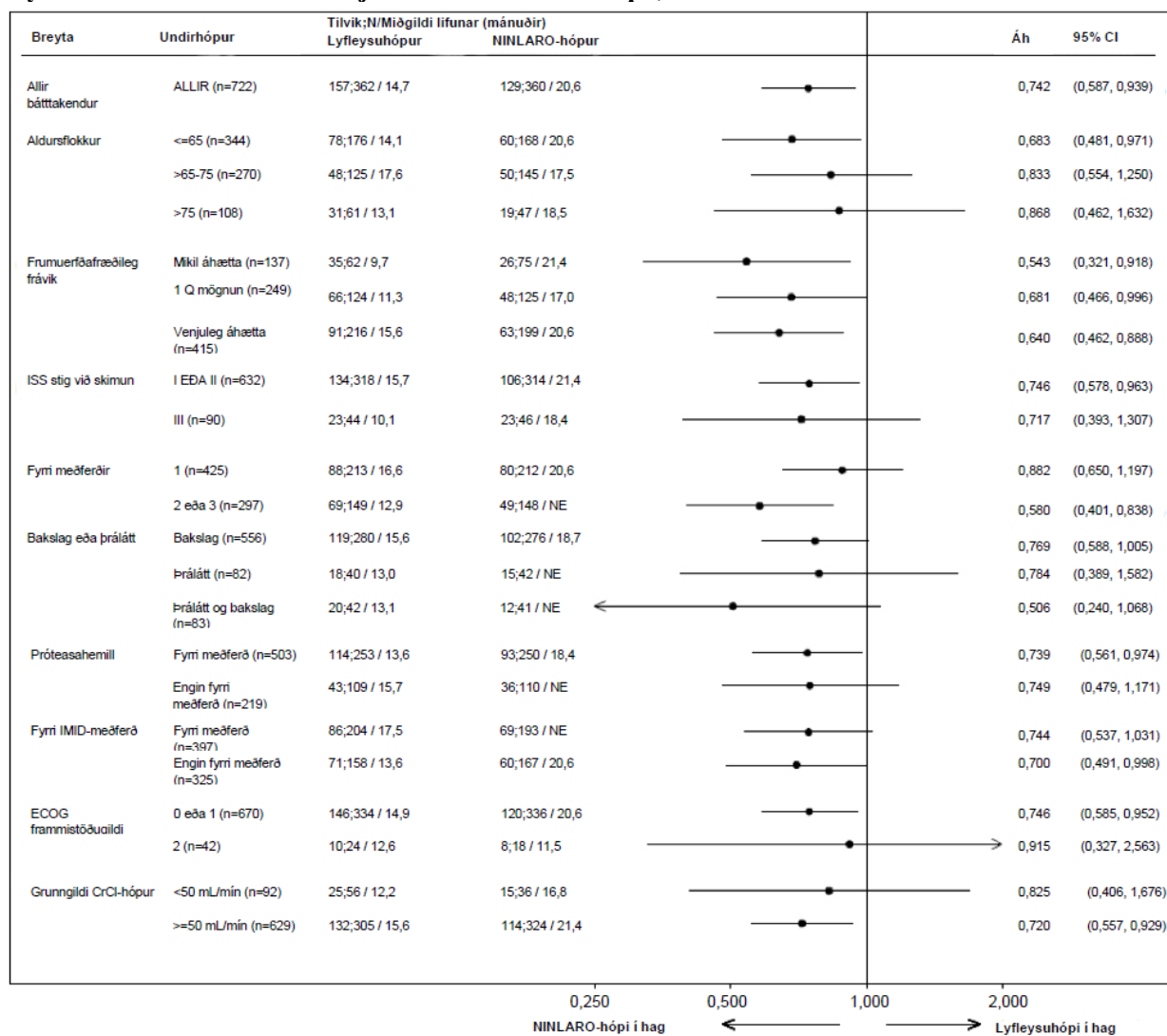
Gerð var önnur greining (non-inferential) á lifun án versunar þar sem miðgildi eftirfylgnitíma var 23 mánuðir. Í þessari greiningu var áætlað miðgildi lifunar án versunar 20 mánuðir í ixazomib-hópnum og 15,9 mánuðir í lyfleysuhópnum (HR = 0,82 [95% CI (0,67; 1,0)]) hjá ITT-þýði. Hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir eina fyrri meðferð var miðgildi lifunar án versunar 18,7 mánuðir í ixazomib-hópnum og 17,6 mánuðir í lyfleysuhópnum. (HR = 0,99). Hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir 2 eða 3 fyrri meðferðir var lifun án versunar 22,0 mánuðir í ixazomib-hópnum og 13,0 mánuðir í lyfleysuhópnum (HR = 0,62).

Í lokagreiningu á heildarlifun þar sem miðgildi eftirfylgnitíma var um það bil 85 mánuðir var miðgildi heildarlifunar í ITT-þýðinu 53,6 mánuðir hjá sjúklingum í ixazomib-hópnum og 51,6 mánuður hjá sjúklingum í lyfleysuhópnum (HR = 0,94 [95% CI: 0,78; 1,13; p = 0,495]). Hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir eina fyrri meðferð var miðgildi heildarlifunar 54,3 mánuðir í ixazomib-hópnum og 58,3 mánuðir í lyfleysuhópnum (HR = 1,02 [95% CI: 0,80; 1,29]). Hjá sjúklingum sem höfðu gengist undir 2 eða 3 fyrri meðferðir var miðgildi heildarlifunar 53,0 mánuðir í ixazomib-hópnum og 43,0 mánuðir í lyfleysuhópnum (HR = 0,85 [95% CI: 0,64; 1,11]).

Tvíblind, slembiröðuð fasa 3 rannsókn með lyfleysu var gerð í Kína (N = 115) með svipuðu fyrirkomulagi og þátttökuskilyrðum. Margir sjúklinganna sem tóku þátt í rannsókninni voru með langt genginn sjúkdóm með Durie-Salmon-stig III (69%) við fyrstu greiningu, höfðu gengist undir minnst tvær fyrri meðferðir (60%) og svöruðu ekki meðferð með þalídómíði (63%). Við aðalgreininguna (eftirfylgni var að miðgildi 8 mánuðir og lotur voru 6 að miðgildi) var miðgildislifun án versunar sjúkdóms 6,7 mánuðir í ixazomib-hópnum en 4 mánuðir í lyfleysuhópnum (p-gildi = 0,035, HR = 0,60). Lokagreining á heildarlifun þar sem miðgildi eftirfylgni var 19,8 mánuðir sýndi bætta heildarlifun sjúklinga sem fengu meðferð með ixazomib miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu [p-gildi = 0,0014, HR = 0,42, 95% CI: 0,242; 0,726].

Vegna þess að mergæxlager er misleitur sjúkdómur getur ávinningur verið mismunandi milli undirhópa í fasa 3 rannsókninni (C16010) (sjá mynd 2).

Mynd 2: Lifun án versunar sjúkdóms milli undirhópa, sett fram sem Forest Plot



Í fasa 3 rannsókninni (C16010) voru 10 sjúklingar (5 í hvorum meðferðarhópi) með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi í upphafi. Af sjúklingunum 5 í hópnum sem fékk ixazomib var einn

sjúklingur með staðfesta hlutasvörun og 3 voru með staðfestan stöðugan sjúkdóm (hins vegar voru 2 með óstaðfesta hlutasvörun og 1 var með óstaðfesta mjög góða hlutasvörun). Af sjúklingunum 5 í hópnum sem fékk lyfleysu voru 2 með staðfesta mjög góða hlutasvörun.

Lífsgæði, metin með alþjóðlegum heilsukvörðum (EORTC QLQ-C30 og MY-20), héldust meðan á meðferð stóð og voru svipuð í báðum meðferðarhópunum í fasa 3 rannsókninni (C16010).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á ixazomib hjá öllum undirhópum barna með mergæxlager (sjá kafla 4.2 varðandi upplýsingar um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Hámarksþéttni ixazomibs í blóðvökva næst um það bil einni klukkustund eftir inntöku. Meðaltalsnýting eftir inntöku er 58%. AUC ixazomibs eykst í réttu hlutfalli við skammta á skammtabilinu 0,2-10,6 mg.

Væri lyfið tekið með fituríkri máltíð minnkaði AUC ixazomibs um 28% í samanburði við töku lyfsins að morgni á fastandi maga (sjá kafla 4.2).

Dreifing

Ixazomib binst 99% við blóðvökvaprótein og dreifist inn í rauð blóðkorn með blóð-blóðvökva AUC hlutfall 10. Dreifingarrúmmál í jafnvægi er 543 lítrar.

Umbrot

Eftir inntöku á geislamerktum skammti var 70% af heildarmagni lyfjatengdra efna í blóðvökva rakið til ixazomibs. Búist er við að umbrot af hálfu ýmissa CYP ensíma og próteina annarra en CYP próteina sé helsti úthreinsunarmáti ixazomibs. Við klíniska þéttni ixazomibs benda *in vitro* rannsóknir sem nota manna cDNA tjáð cýtókróm P-450 ísóensím til þess að engin sértæk CYP ísóensím eigi ríkjandi þátt í umbroti ixazomibs og að prótein önnur en CYP prótein eigi þátt í heildarumbrotum. Við hærri þéttni en sást klínískt var ixazomib umbrotið af ýmsum CYP ísóensímum, með áætlað hlutfallslegt framlag 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) og 2C9 (< 1%).

Brotthvarf

Ixazomib sýnir dreifingu og brotthvarf samkvæmt fjölveldisfalli. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var almenn úthreinsun (CL) um það bil 1,86 l/klst. með breytileika milli einstaklinga upp á 44%. Lokahelmingunartími ($t_{1/2}$) ixazomibs var 9,5 dagar. Um það bil tvöföld uppsöfnun á AUC kom fram á 15. degi með vikulegri inntöku.

Útskilnaður

Eftir að 5 sjúklingum með langt gengið krabbamein var gefinn stakur skammtur af ¹⁴C-ixazomibi til inntöku skildust 62% gefins geislavirks skammts út með þvagi og 22% með saur. < 3,5% af gefnum skammti af ixazomibi komu fram í þvagi í óbreyttu formi.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Lyfjahlvörf ixazomibs eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi og hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (heildarbilíruþín \leq efri viðmiðunarmörk og AST $>$ efri viðmiðunarmörk eða heildarbilíruþín $>$ 1-1,5 x efri viðmiðunarmörk og hvaða AST sem er) miðað við niðurstöður lyfjahlvarfagreiningar á þýðinu.

Lyfjahlvörf ixacomibs voru skilgreind hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi við 4 mg (N = 12), miðlungs skerta lifrarstarfsemi við 2,3 mg (heildarbilíruþín $>$ 1,5-3 x efri viðmiðunarmörk, N = 3) eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi við 1,5 mg (heildarbilíruþín $>$ 3 x efri viðmiðunarmörk, N = 18). Óbundið AUC við staðalskammta var 27% hærra hjá sjúklingum með miðlungs eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi í samanburði við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf ixazomibs eru svipuð hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun \geq 30 ml/mín), miðað við niðurstöður lyfjahlvarfagreiningar á þýðinu.

Lyfjahlvörf ixacomibs voru skilgreind við 3 mg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun \geq 90 ml/mín, N = 18), verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $<$ 30 ml/mín, N = 14) og með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst skilunar (N = 6). Óbundið AUC var 38% hærra hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi sem krefst skilunar samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Þéttni ixazomibs fyrir og eftir skilun, mæld meðan á blóðskilun stóð, var svipuð, sem bendir til þess að ixazomib skiljist ekki út með blóðskilun (sjá kafla 4.2).

Aldur, kyn, kynþáttur

Aldur (23-91 árs), kyn, líkamsyfirborð (1,2-2,7 m²) og kynþáttur höfðu ekki klínískt marktæk áhrif á úthreinsun ixazomibs miðað við niðurstöður lyfjahlvarfagreiningar á þýðinu. Meðaltals AUC var 35% hærra hjá asískum sjúklingum; samt sem áður var skörun á AUC ixazomibs meðal hvíttra og asískra sjúklinga.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Stökkbreytandi áhrif

Ixazomib var ekki stökkbreytingavaldandi á bakteríuprófi fyrir afturhvarfs stökkbreytingum (Ames-próf) og hafði ekki litningaskemmandi áhrif í örkjarnaprófi á beinmerg músa. Merki sáust um litningaskemmdir í *in vitro* prófi á útlægum blóðeitilfrumum í mönnum. Samt sem áður var ixazomib neikvætt í comet-mælingu *in vivo* hjá músunum, þar sem hlutfall hala DNA var metið í maga og lifur. Vægi rökstuddra vísbendinga bendir því til þess að ixazomib teljist ekki hafa eiturverkun á erfðafni.

Æxlun og þroski fósturvísa/fóstra

Ixazomib olli eingöngu eituráhrifum á fósturvísa/fóstrum hjá ungafullum rottum og kaninum í skömmtum sem ollu eiturverkunum á móður og í útsetningu sem var lítið eitt hærra en sást hjá sjúklingum sem fengu ráðlagða skammta. Ekki voru framkvæmdar rannsóknir á frjósemi og þroska snemma á fósturskeiði eða eiturverkunum fyrir og eftir fæðingu með ixazomibi, en mat á vefjum æxlunarfæra var framkvæmt í rannsóknum á almennum eiturverkunum. Meðferð með ixazomib hafði ekki áhrif á karlkyns eða kvenkyns æxlunarfæri í rannsóknum sem stóðu yfir í allt að 6 mánuði á rottum og í allt að 9 mánuði á hundum.

Dýrarannsóknir á eiturverkunum og/eða líflyfjafræði

Helstu marklíffæri í eitrúnarrannsóknum á rottum og hundum, með mörgum meðferðarlotum og endurteknum skömmtum, voru meðal annars meltingarvegur, eitlar og taugakerfi. Í 9 mánaða rannsókn (10 meðferðarlotur) á hundum sem fengu lyfið til inntöku samkvæmt skammtaáætlun sem líkir eftir klínískri meðferðaráætlun (28 daga meðferðarlotur), voru smásæ áhrif á taugafrumur yfirleitt minniháttar og sáust aðeins við 0,2 mg/kg (4 mg/m²). Meirihluti niðurstaðna varðandi marklíffæri sýndi fram á endurbata að hluta eða öllu leyti eftir að meðferð var hætt, fyrir utan niðurstöður á taugafrumum í afturrótahnoða lendhryggjar og baklæga hluta mænu (dorsal column).

Eftir inntöku leiddi rannsókn á vefjadreifingu hjá rottum í ljós að heilinn og mænan voru meðal þeirra vefja sem voru með lægstu gildin, sem bendir til þess að ixazomib komist aðeins að takmörkuðu leyti yfir blóð-heila þröskuldinn. Tengsl þessara niðurstaðna við áhrif í mönnum eru þó ekki þekkt.

Forklínískar rannsóknir á lyfjafræðilegu öryggi, bæði *in vitro* á kalíumgöngum mannshjarta (hERG channels) og *in vivo* (á fjarmældum hundum eftir stakan skammt til inntöku) sýndu ekki fram á áhrif ixazomibs á starfsemi hjarta og æðakerfis eða lungna við AUC meira en 8-föld klínísk gildi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

NINLARO 2,3 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Talkúm

Hylkisskel

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk
Própýlenglýkól
Kalíumhýdroxíð
Svart járnnoxíð (E172)

NINLARO 3 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Talkúm

Hylkisskel

Gelatín
Títantvíoxíð (E171)
Svart járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk
Própýlenglýkól
Kalíumhýdroxíð

Svart járnnoxíð (E172)

NINLARO 4 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi
Magnesíumsterat
Talkúm

Hylkisskel

Gelátín
Títantvíoxíð (E171)
Gult járnnoxíð (E172)
Rautt járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk
Própýlenglýkól
Kalíumhýdroxíð
Svart járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC-ál/álþynna lokuð inni í veski sem inniheldur eitt hylki.

Þremur stökum þakningum sem innihalda þynnu í veski er pakkað í eina öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ixazomib er frumuskemmandi. Ekki á að fjarlægja hylkið fyrr en rétt fyrir lyfjagjöf. Ekki á að opna eða mylja hylkin. Forðist beina snertingu við innihald hylkisins. Brotni hylki skal forðast að þyrlla upp ryki við hreinsun. Ef snerting á sér stað skal þvo vel með sápu og vatni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danmörk
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 21. nóvember 2016

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 1. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR FLEIRI EN EITT VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 2,3 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 2,3 mg af ixazomibi (sem 3,3 mg af ixazomibsítrati)

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

3 pakkningar með 1 hörðu hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NINLARO 2,3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR EITT VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 2,3 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 2,3 mg af ixazomibi (sem 3,3 mg af ixazomibsítrati)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

1 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NINLARO 2,3 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 2,3 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki má mylja, opna eða tyggja hylkin. Hvert NINLARO hylki skal gleypast heilt með vatni á sama tíma í hverri viku, að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða í fyrsta lagi tveimur klukkustundum eftir mat.

Ekki skal fjarlægja hylkið fyrr en rétt fyrir lyfjagjöf.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Í VESKI**

1. HEITI LYFS

NINLARO 2,3 mg
ixazomib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR FLEIRI EN EITT VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 3 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af ixazomibi (sem 4,3 mg af ixazomibsítrati)

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

3 pakkningar með 1 hörðu hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NINLARO 3 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR EITT VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 3 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 3 mg af ixazomibi (sem 4,3 mg af ixazomibsítrati)

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

1 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NINLARO 3 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 3 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki má mylja, opna eða tyggja hylkin. Hvert NINLARO hylki skal gleypast heilt með vatni á sama tíma í hverri viku, að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða í fyrsta lagi tveimur klukkustundum eftir mat.

Ekki skal fjarlægja hylkið fyrr en rétt fyrir lyfjagjöf.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Í VESKI**

1. HEITI LYFS

NINLARO 3 mg
ixazomib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR FLEIRI EN EITT VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 4 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af ixazomibi (sem 5,7 mg af ixazomibsítrati).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

3 pakkningar með 1 hörðu hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NINLARO 4 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM

ASKJA SEM INNIHELDUR EITT VESKI

1. HEITI LYFS

NINLARO 4 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 4 mg af ixazomibi (sem 5,7 mg af ixazomibsítrati).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hart hylki

1 hart hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1094/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

NINLARO 4 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIUMBÚÐUM**VESKI****1. HEITI LYFS**

NINLARO 4 mg hörð hylki
ixazomib

2. VIRK(T) EFNI**3. HJÁLPAREFNI****4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Hart hylki

1 hart hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki má mylja, opna eða tyggja hylkin. Hvert NINLARO hylki skal gleypast heilt með vatni á sama tíma í hverri viku, að minnsta kosti einni klukkustund fyrir eða í fyrsta lagi tveimur klukkustundum eftir mat.

Ekki skal fjarlægja hylkið fyrr en rétt fyrir lyfjagjöf.

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUPAKKNING Í VESKI**

1. HEITI LYFS

NINLARO 4 mg
ixazomib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

NINLARO 2,3 mg hörð hylki
NINLARO 3 mg hörð hylki
NINLARO 4 mg hörð hylki
ixazomib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um NINLARO og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota NINLARO
3. Hvernig nota á NINLARO
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á NINLARO
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um NINLARO og við hverju það er notað

Upplýsingar um NINLARO

NINLARO er krabbameinslyf sem inniheldur ixazomib, sem er „próteasómhemill“.

NINLARO er notað til meðferðar við krabbameini í beinmergnum sem kallast mergæxlager. Virka efni þess ixazomib verkar með því að hamla virkni próteasóma. Þau eru byggingabáttur innan frumunnar sem meltir prótein og eru mikilvæg til að fruman lifi af. Hömlun á virkni próteasóma getur dregið krabbameinsfrumurnar vegna þess að mergæxlafrumur framleiða mikið af próteinum.

Við hverju NINLARO er notað

NINLARO er notað til meðferðar hjá fullorðnu fólki með „mergæxlager“. Þú munt fá NINLARO ásamt lenalídómíði og dexametasóni, sem eru önnur lyf notuð til meðferðar á mergæxlageri.

Upplýsingar um mergæxlager

Mergæxlager er krabbamein í blóði sem leggst á frumtegund sem kallast plasmafruma. Plasmafruma er blóðfruma sem venjulega framleiðir prótein til að verjast sýkingum. Fólki með mergæxlager er með illkynja plasmafrumur, einnig kallaðar mergæxlisfrumur, sem geta skaðað beinin. Prótein sem mergæxlisfrumur framleiða geta skemmt nýrun. Meðferð á mergæxlageri felst í að drepa mergæxlisfrumur og draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota NINLARO

Ekki má nota NINLARO

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ixazomib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert óviss hvort eitthvað af ofantöldu eigi við um þig skaltu leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en þú tekur NINLARO.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en NINLARO er notað eða meðan á meðferð stendur:

- ef þú hefur blæðingasögu
- ef þú hefur viðvarandi ógleði, uppköst eða niðurgang
- ef þú hefur sögu um taugasjúkdóma, þ.m.t. náladofa og dofa
- ef þú hefur sögu um bólgu
- ef þú ert með þrálát útbrot eða alvarleg húðútbrot með húðflögnun og sárum í munni (Stevens-Johnson heilkenni eða húðþekjudrepslos, sjá kafla 4)
- ef þú hefur, eða hefur áður haft, lifrar- eða nýrnasjúkdóma gæti þurft að aðlaga skammtastærð þína
- ef þú ert með eða hefur fengið skemmdir í minnstu æðar líkamans, sem kallast segaöræðakvilli eða blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun. Láttu lækinn vita ef þreyta, hiti, marblettir, blæðingar, minnkuð þvaglát, bólga, rugl, sjóntap eða krampar koma fram hjá þér.

Læknir þinn mun skoða þig og þér mun verða fylgt náið eftir meðan á meðferð stendur. Áður en þú hefur töku NINLARO og meðan á meðferð stendur verður blóð þitt rannsakað til að ganga úr skugga um að þú sért með nægilegt magn blóðfrumna.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun NINLARO fyrir börn og unglinga yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða NINLARO

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils, svo sem vítamín eða jurtaf. Þetta er vegna þess að önnur lyf geta haft áhrif á verkun NINLARO. Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing sérstaklega vita ef notuð eru einhver af eftirfarandi lyfjum: karbamazepín, fenýtóín, rífampisín og jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*). Forðast skal notkun þessara lyfja því þau kunna að draga úr virkni NINLARO.

Meðganga og brjóstgjöf

NINLARO er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu þar sem það getur haft skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Hætta á brjóstgjöf þegar NINLARO er notað.

Forðist þungun eða brjóstgjöf meðan á meðferð með NINLARO stendur. Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona á barneignaraldri eða frjór karlmaður verður þú að nota öruggar getnaðarvarnir á meðan og í 90 daga eftir að meðferð lýkur. Konur sem nota hormónagetnaðarvarnir ættu að nota aðrar sæðishindrandi getnaðarvarnir að auki. Láttu lækni þinn tafarlaust vita ef þú eða maki þinn verður barnshafandi meðan á meðferð með NINLARO stendur.

Þar sem NINLARO er gefið í samsettri meðferð með lenalídómíði verður þú að fara eftir áætlun til að fyrirbyggja þungun meðan þú tekur lenalídómíð þar sem lenalídómíð getur verið skaðlegt barni í móðurkviði.

Lestu fylgiseðlana fyrir lenalídómíð og dexametasón varðandi frekari upplýsingar um meðgöngu og brjóstgjöf.

Akstur og notkun véla

NINLARO gæti haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þú gætir fundið fyrir þreytu og sundli meðan á meðferð með NINLARO stendur. Þú skalt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir þessum aukaverkunum.

3. Hvernig nota á NINLARO

Læknir með reynslu af meðhöndlun mergæxlagers þarf að ávísa NINLARO til þín. Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um.

NINLARO er notað ásamt „lenalídómíði“ (lyf sem hefur áhrif á virkni ónæmiskerfisins) og „dexametasóni“ (bólguþjófandi lyf).

NINLARO, lenalídómíð og dexametasón eru tekin í 4 vikna meðferðarlotum.

NINLARO er tekið einu sinni í viku (á sama vikudegi) fyrstu 3 vikurnar í meðferðarlotunni.

Ráðlagður skammtur er eitt 4 mg hylki til inntöku.

Ráðlagður skammtur af lenalídómíði er 25 mg á dag fyrstu 3 vikurnar í meðferðarlotunni. Ráðlagður skammtur af dexametasóni er 40 mg einu sinni í viku á sama vikudegi allar 4 vikur meðferðarlotunnar.

Skammtaáætlun: NINLARO tekið með lenalídómíði og dexametasóni

✓ Lyfjataka

28 daga lota (4 vikna lota)								
	1. vika		2. vika		3. vika		4. vika	
	Dagur 1	Dagar 2 til 7	Dagur 8	Dagar 9 til 14	Dagur 15	Dagar 16 til 21	Dagur 22	Dagar 23 til 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalídómíð	✓	✓ Daglega	✓	✓ Daglega	✓	✓ Daglega		
Dexametasón	✓		✓		✓		✓	

Þú skalt lesa fylgiseðlana fyrir hin lyfin til að fá frekari upplýsingar um notkun þeirra og áhrif.

Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma gæti læknirinn ávísað NINLARO hylkjum sem innihalda 3 mg. Ef þú færð aukaverkanir gæti læknirinn ávísað NINLARO hylkjum sem innihalda 3 mg eða 2,3 mg. Læknirinn gæti einnig aðlagð skammta hinna lyfjanna.

Hvernig og hvenær á að taka NINLARO

- NINLARO skal taka a.m.k. einni klukkustund fyrir eða í fyrsta lagi tveimur klukkustundum eftir mat.
- Hylkið skal gleypa heilt með vatni. Ekki má mylja, tyggja eða opna hylkið.
- Forðist beina snertingu húðarinnar við innihald hylkisins. Ef duftið snertir húðina fyrir slysi skaltu þvo það vandlega af með sápu og vatni. Brotni hylkið á að hreinsa upp duftið og gæta þess að það valdi ekki ryki í loftinu.

Ef tekinn er stærri skammtur af NINLARO en mælt er fyrir um

Ofskömmun fyrir slysi getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Ef tekinn er stærri skammtur af NINLARO en mælt er fyrir um skal umsvifalaust hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús tafarlaust. Taktu lyfjapakkan með þér.

Meðferðarlengd með NINLARO

Meðferð skal haldið áfram þar til læknirinn segir til um að hætta.

Ef gleymist að taka NINLARO

Ef skammti er sleppt eða tefst ætti að taka skammtinn svo framarlega sem meira en 3 dagar eða 72 klukkustundir eru fram að næsta áætlaða skammti. Ekki skal taka skammt sem sleppt hefur verið ef minna en 3 dagar eða 72 klukkustundir eru fram að næsta áætlaða skammti.

Ef uppköst eiga sér stað eftir að skammtur hefur verið tekinn á ekki að taka auka skammt. Takið næsta skammt eins og venjulega á réttum tíma.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Hættu að nota ixazomib og leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú verður var/vör við einhver af þessum einkennum:

- rauðleitir, flatir blettir á bók sem líkjast skotmarki eða eru hringlaga, oft með blöðru í miðju, húðflögnun, sár í munni, hálsi, nefi, á kynfærum og í augum. Þessi alvarlegu húðútbrot geta komið á eftir sóttthita og flensulíkum einkennum (Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos sem geta komið fyrir hjá allt að 1° af hverjum 1.000 einstaklingum).

Láttu lækninn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður var/vör við einhverjar af þessum mjög algengu alvarlegu aukaverkunum sem geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- lítill fjöldi blóðflagna (blóðflagnafæð) sem getur aukið líkur á blóðnösnum og marblettum af litlu tilefni
- ógleði, uppköst og niðurgangur
- dofi, náladofi eða brunatilfinning í höndum eða fótum (úttaugakvillar)
- þroti á fótleggjum og fótum (bjúgur á útlimum)
- húðútbrot sem geta haft í för með sér kláða, ýmist á takmörkuðum svæðum eða um allan líkamann
- hósti, eymсли eða verkur í brjóstakassa eða nefstífla (berkjubólga)

Hafðu einnig tafarlaust samband við lækni ef þú verður var/vör við einhverjar af þessum mjög sjaldgæfu aukaverkunum sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum:

- alvarleg húðútbrot, svo sem rauðir eða fjólubláir upphleyptir blettir (Sweets heilkenni)
- vöðvaslappleiki, tilfinningaleysi í tám og fótum eða missir hreyfigetu í fótum (þverrofsmænumbólga)
- breytingar á sjón, breytingar á andlegu ástandi eða krampar (heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla)
- hraður dauði krabbameinsfrumna sem gæti valdið sundli, minnkuðum þvaglátum, rugli, uppköstum, ógleði, bólgu, mæði eða hjartsláttartruflunum (æxlislýsuheilkenni)
- sjaldgæft ástand í blóði sem orsakast af blóðtöppum og getur valdið þreytu, hita, marblettum, nefblæðingum t.d. blóðnösnum, minnkuðum þvaglátum, bólgu, rugli, sjóntapi og krömpum (segaöræðakvilli, blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun)
- bólga í andliti, vörum, tungu eða hálsi, erfiðleikar við öndun eða að kyngja, önghljóð, þyngsli fyrir brjósti eða svimi, kláði í húð og ofsakláði (ofnæmisjúgur eða bráðaofnæmi)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef einhverjar af aukaverkunum hér að neðan verða alvarlegar.

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hægðatregða
- bakverkur
- kveflík einkenni (sýking í efri hluta öndunarvegjar)
- þreytutilfinning eða máttleysi (þreyta)
- fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar (daufkyrningafæð) sem getur aukið hættuna á sýkingu
- minnkuð matarlyst
- óreglulegur hjartsláttur (hjartsláttartruflun)
- augnsjúkdómar, þ.m.t. þokusýn, augnþurrkur og roði í auga (tárubólga)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- endurvirkjun hlaupabóluveiru (ristill) sem getur valdið húðútbrotum og sársauka (herpes zoster)
- lækkaður blóðþrýstingur
- mæði eða þrálátur hósti eða önghljóð (hjartabilun)
- gulnun augna og húðar (gula sem gæti verið einkenni skertrar lifrarstarfsemi)
- lítið kalíum í blóði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á NINLARO

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, á veskinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30 °C. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Fjarlægjið hylki ekki úr umbúðunum fyrr en rétt fyrir inntöku.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við skemmdir á umbúðum eða merki um að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

NINLARO inniheldur

NINLARO 2,3 mg hörð hylki:

- Virka efnið er ixazomib. Hvert hylki inniheldur 2,3 mg af ixazomibi (sem 3,3 mg af ixazomibsítrati).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Í hylkinu: Örkrystallaður sellulósi, magnesíumsterat og talkúm.
 - Hylkisskelin inniheldur: Gelatín, titantvíoxíð (E171) og rautt járnnoxíð (E172)
 - Prentblekið inniheldur: Gljálakk, própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

NINLARO 3 mg hörð hylki:

- Virka efnið er ixazomib. Hvert hylki inniheldur 3 mg af ixazomibi (sem 4,3 mg af ixazomibsítrati).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Í hylkinu: Örkrystallaður sellulósi, magnesíumsterat og talkúm.
 - Hylkisskelin inniheldur: Gelatín, titantvíoxíð (E171) og svart járnnoxíð (E172)
 - Prentblekið inniheldur: Gljálakk, própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

NINLARO 4 mg hörð hylki:

- Virka efnið er ixazomib. Hvert hylki inniheldur 4 mg af ixazomibi (sem 5,7 mg af ixazomibsítrati).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Í hylkinu: Örkristallaður sellulósi, magnesíumsterat og talkúm.
 - Hylkisskelin inniheldur: Gelatín, titantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172) og rautt járnnoxíð (E172)
 - Prentblekið inniheldur: Gljálakk, própýlenglýkól, kalíumhýdroxíð og svart járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti NINLARO og pakkningastærðir

NINLARO 2,3 mg hörð hylki: Ljósbleikt, stærð 4, merkt „Takeda“ á lokinu og „2,3 mg“ á hylkinu með svörtu bleki.

NINLARO 3 mg hörð hylki: Ljósgrátt, stærð 4, merkt „Takeda“ á lokinu og „3 mg“ á hylkinu með svörtu bleki.

NINLARO 4 mg hörð hylki: Ljósappelsínugult, stærð 3, merkt „Takeda“ á lokinu og „4 mg“ á hylkinu með svörtu bleki.

Hver pakkning inniheldur 3 hörð hylki (þrjár stakar öskjur, hver þeirra inniheldur þynnupakkningu sem er innsigliuð í veski. Hver þynnupakkning inniheldur eitt hylki).

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 ΕΛΛΑΣ 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ixazomib eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um húðþekjudrepslos úr tilkynningum, þ.m.t. 6 tilfelli þar sem um var að ræða náíð tímabundið samhengi, og með hliðsjón af því að Stevens-Johnson heilkenni hefur þegar verið skráð, telur skýrslugjafi PRAC að orsakasamhengi á milli ixazomibs og húðþekjudrepsloss sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. Skýrslugjafi PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda ixazomib í samræmi við það.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum um bráðaofnæmisviðbrögð og ofnæmisbjúg úr klínískum rannsóknum og tilkynningum, þ.m.t. 23 tilfelli þar sem um var að ræða náíð tímabundið samhengi og 10 tilfelli þar sem einkenni gengu til baka þegar lyfjagjöf var hætt, telur skýrslugjafi PRAC að orsakasamhengi á milli ixazomibs og þessara aukaverkana sé að minnsta kosti hugsanlegur möguleiki. Skýrslugjafi PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda ixazomib í samræmi við það.

Eftir yfirferð á tillögum PRAC, er CHMP sammála heildarniðurstöðum PRAC og ástæðum meðmælanna.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ixazomib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur ixazomib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.