

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

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

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

### NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

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

### NINLARO 3 mg hårda kapslar

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

### NINLARO 4 mg hårda kapslar

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Hård kapsel.

### NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

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

### NINLARO 3 mg hårda kapslar

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

### NINLARO 4 mg hårda kapslar

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

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

## Dosering

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

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

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

### **Doseringsschema: ixazomib tillsammans med lenalidomid och dexametason**

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

✓ = Intag av läkemedlet

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

Innan en ny behandlingscykel sätts in ska:

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

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

### Försenade eller glömda doser

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

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

### Dosjusteringar

Dosminskningsstegen för ixazomib visas i tabell 1 och riktlinjerna för dosjustering finns i tabell 2.

**Tabell 1: Dosminskningssteg för ixazomib**

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

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

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

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

Hematologiska toxiciteter	Rekommenderade åtgärder
<b>Trombocytopeni (trombocytstal)</b>	
Trombocytstal < 30 000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills trombocytvärdet är <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>Vid återställda värden ska behandlingen med lenalidomid återupptas på nästa lägre dosnivå i enlighet med dess produktresumé och behandlingen med ixazomib återupptas på dess senaste dosnivå.</li> <li>Om trombocytvärdet minskar till &lt; 30 000/mm<sup>3</sup> igen ska ett uppehåll göras i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills trombocytvärdet är <math>\geq 30\ 000/\text{mm}^3</math>.</li> <li>Vid återställda värden ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå och behandlingen med lenalidomid återupptas på dess senaste dosnivå.*</li> </ul>
<b>Neutropeni (absolut neutrofilital)</b>	
Absolut neutrofilital < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills det absoluta neutrofiltalet är <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>. Överväg att sätta in G-CSF i enlighet med kliniska riktlinjer.</li> <li>Vid återställda värden ska behandlingen med lenalidomid återupptas på nästa lägre dosnivå i enlighet med dess produktresumé och behandlingen med ixazomib återupptas på dess senaste dosnivå.</li> <li>Om det absoluta neutrofiltalet faller till &lt; 500/mm<sup>3</sup> igen ska ett uppehåll göras i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills det absoluta neutrofiltalet är <math>\geq 500/\text{mm}^3</math>.</li> <li>Vid återställda värden ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå och behandlingen med lenalidomid återupptas på dess senaste dosnivå.*</li> </ul>
<b>Icke-hematologiska toxiciteter</b>	
<b>Utslag</b>	
Grad <sup>†</sup> 2 eller 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gör ett uppehåll i behandlingen med lenalidomid tills utslaget återhämtas till <math>\leq</math> grad 1.</li> <li>Vid återhämtning ska behandlingen med lenalidomid återupptas på nästa lägre dosnivå i enlighet med dess produktresumé.</li> <li>Om utslag av grad 2 eller 3 förekommer igen ska ett uppehåll göras i behandlingen med ixazomib och lenalidomid tills utslagen återhämtas till <math>\leq</math> grad 1.</li> <li>Vid återhämtning ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå och behandlingen med lenalidomid återupptas på dess senaste dosnivå.*</li> </ul>
Grad 4	Sätt ut behandlingen.

<b>Perifer neuropati</b>	
Perifer neuropati av grad 1 med smärta eller perifer neuropati av grad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib tills den perifera neuropatin återgår till <math>\leq</math> grad 1 utan smärta eller till patientens baslinje.</li> <li>• Vid återhämtning ska behandlingen med ixazomib återupptas på dess senaste dosnivå.</li> </ul>
Perifer neuropati av grad 2 med smärta eller perifer neuropati av grad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib. Toxiciteter ska, i enlighet med läkarens bedömning, i regel återställas till patientens baslinjetillstånd eller <math>\leq</math> grad 1 innan behandlingen med ixazomib återupptas.</li> <li>• Vid återhämtning ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå.</li> </ul>
Perifer neuropati av grad 4	Sätt ut behandlingen.
<b>Andra icke-hematologiska toxiciteter</b>	
Andra icke-hematologiska toxiciteter av grad 3 eller 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gör ett uppehåll i behandlingen med ixazomib. Toxiciteter ska, i enlighet med läkarens bedömning, i regel återställas till patientens baslinjetillstånd eller högst grad 1 innan behandlingen med ixazomib återupptas.</li> <li>• Om toxiciteten kan relateras till ixazomib ska behandlingen med ixazomib återupptas på nästa lägre dosnivå efter att värdena återställts.</li> </ul>

\*Vid ytterligare förekomster, alternera dosjusteringen av lenalidomid och ixazomib

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

### Samtidig användning av andra läkemedel

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

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

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

### Särskilda patientpopulationer

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av ixazomib krävs för patienter över 65 år.

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

#### *Nedsatt leverfunktion*

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

### *Nedsatt njurfunktion*

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

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

### *Pediatrisk population*

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

### Administreringsätt

Ixazomib är för oral användning.

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

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

### Trombocytopeni

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

Trombocytvärdet bör övervakas minst en gång i månaden vid behandling med ixazomib. Mer frekvent övervakning bör övervägas under de första tre cyklerna, enligt produktresumén för lenalidomid. Trombocytopeni kan hanteras genom dosjusteringar (se avsnitt 4.2) och trombocyttransfusioner enligt gällande medicinska riktlinjer.

### Gastrointestinal toxicitet

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

### Perifer neuropati

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

### Perifert ödem

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

### Hudreaktioner

Utslag har rapporterats vid användning av ixazomib (se avsnitt 4.8). Utslag ska behandlas med understödjande vård eller med dosjustering vid svårighetsgrad 2 eller högre (se avsnitt 4.2). Även allvarliga hudreaktioner (SCAR) däribland toxisk epidermal nekrolys (TEN) och Stevens-Johnsons syndrom (SJS), som kan vara livshotande eller dödliga, har i sällsynta fall rapporterats i samband med ixazomibbehandling (se avsnitt 4.8).

Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecken och symtom och övervakas noga med tanke på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår, ska ixazomib omedelbart sättas ut och alternativ behandling övervägas (efter behov).

Om patienten har utvecklat en allvarlig reaktion som SJS eller TEN vid användning av ixazomib får patienten aldrig behandlas med ixazomib på nytt.

### Trombotisk mikroangiopati

Fall av trombotisk mikroangiopati (TMA), inklusive trombotisk trombocytopen purpura (TTP), har rapporterats hos patienter som fått ixazomib. Vissa av dessa händelser har varit dödliga. Tecken och symtom på TMA ska övervakas. Sätt ut ixazomib och utvärdera patienterna för möjlig TMA om diagnosen misstänks. Om diagnosen TMA utesluts kan ixazomib sättas in igen. Säkerheten vid återinsättning av behandling med ixazomib hos patienter som tidigare fått TMA är inte känd.

### Levertoxicitet

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

### Graviditet

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

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

### Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) har förekommit hos patienter som får ixazomib. PRES är ett sällsynt, reversibelt, neurologiskt tillstånd som kan ge symtom som krampanfall, hypertoni, huvudvärk, förändrad medvetandegrad och synstörningar. Avbildning av hjärnan, helst med

magnetisk resonanstomografi (MRI), ska användas för att bekräfta diagnosen. Behandling med ixazomib ska sättas ut hos patienter som utvecklar PRES.

### Starka CYP3A-inducerare

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Farmakokinetiska interaktioner

#### CYP-hämmare

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

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

#### CYP-inducerare

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

#### Effekten av ixazomib på andra läkemedel

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

#### Transportörbaserade interaktioner

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

#### Orala preventivmedel

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



#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

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

##### Fertila kvinnor/preventivmedel hos kvinnor och män

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

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

##### Graviditet

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

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

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

##### Amning

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

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

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

## Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för NINLARO är baserad på tillgängliga data från kliniska prövningar och erfarenheterna efter lanseringen på marknaden fram till dags dato. De biverkningsfrekvenser som anges nedan och i tabell 3 har fastställts på basis av data från kliniska studier.

Om inte annat anges, består data som presenteras nedan av poolad säkerhetsdata från den pivotala globala fas 3-studien C16010 (n = 720) och den dubbelblinda placebokontrollerade C16010-fortsättningsstudien som genomfördes i Kina (n = 115). De vanligast rapporterade biverkningarna ( $\geq 20\%$ ) bland patienterna som behandlades med ixazomib-regimen (418 patienter) respektive placeboregimen (417 patienter) var diarré (47 % respektive 38 %), trombocytopeni (41 % respektive 24 %), neutropeni (37 % respektive 36 %), förstoppning (31 % respektive 24 %), övre luftvägsinfektion (28 % respektive 24 %), perifer neuropati (28 % respektive 22 %), illamående (28 % respektive 20 %), ryggvärk (25 % respektive 21 %), hudutslag (25 % respektive 15 %), perifert ödem (24 % respektive 19 %), kräkningar (23 % respektive 12 %) och bronkit (20 % respektive 15 %). Bland de allvarliga biverkningar som rapporterades hos  $\geq 2\%$  av patienterna förekom diarré (3 %), trombocytopeni (2 %) och bronkit (2 %).

## Tabell över biverkningar

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

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

Klassificering av organsystem/biverkningar	Biverkningar (alla grader)	Biverkningar (grad 3)	Biverkningar (grad 4)
<b>Infektioner och infestationer</b>			
Övre luftvägsinfektion	Mycket vanliga	Vanliga	
Bronkit	Mycket vanliga	Vanliga	
Herpes zoster	Vanliga	Vanliga	
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Trombocytopeni*	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Neutropeni*	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Vanliga
Trombotisk mikroangiopati	Sällsynta		Sällsynta
Trombotisk trombocytopen purpura†	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
<b>Immunsystemsjukdomar</b>			
Anafylaktisk reaktion†	Sällsynta	Mycket sällsynta	Mycket sällsynta
Angioödem†	Sällsynta	Sällsynta	
<b>Metabolism och nutrition</b>			
Tumörlyssyndrom†	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Perifera neuropatier*	Mycket vanliga	Vanliga	
Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom*†	Sällsynta	Sällsynta	Sällsynta
Transversell myelit†	Sällsynta	Sällsynta	
<b>Magtarmkanalen</b>			
Diarré	Mycket vanliga	Vanliga	
Förstoppning	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
Illamående	Mycket vanliga	Vanliga	
Kräkningar	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
<b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>			
Utslag*	Mycket vanliga	Vanliga	
Stevens-Johnsons syndrom†	Sällsynta	Sällsynta	
Akut febril neutrofil dermatos	Sällsynta	Sällsynta	
Toxisk epidermal nekrolys†	Sällsynta		Sällsynta
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Ryggsmärta	Mycket vanliga	Mindre vanliga	
<b>Allmänna sjukdomar och tillstånd vid administreringsställe</b>			
Perifert ödem	Mycket vanliga	Vanliga	

\*Utgör en sammanslagning av föredragna termer

†Rapporterat utanför fas 3-studierna

### Beskrivning av valda biverkningar

#### Läkemedelsutsättning

För varje biverkning sattes ett eller flera av de tre läkemedlen ut hos  $\leq 3$  % av alla patienter med ixazomib-regimen.

#### Trombocytopeni

Två procent av patienterna både med ixazomib-regimen och placeboregimen hade ett trombocytal på  $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$  under behandlingen. Färre än 1 % av patienterna i båda regimerna hade ett trombocytal på  $\leq 5\ 000/\text{mm}^3$  under behandlingen. Trombocytopeni ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos 2 % av patienterna med ixazomib-regimen och hos 3 % av patienterna med

placeboregimen. Trombocytopeni ledde inte till en ökning av hemorragiska händelser eller trombocyttransfusioner.

### Gastrointestinala toxiciteter

Diarré ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos 2 % av patienterna med ixazomib-regimen och hos 1 % av patienterna med placeboregimen.

### Utslag

Utslag förekom hos 25 % av patienterna med ixazomib-regimen jämfört med 15 % av patienterna med placeboregimen. Den vanligaste typen av utslag som rapporterades i båda regimerna var makulopapulösa och makulära utslag. Utslag av grad 3 rapporterades hos 3 % av patienterna med ixazomib-regimen jämfört med 2 % av patienterna med placeboregimen. Utslag ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos < 1 % av patienterna i båda regimerna.

### Perifer neuropati

Perifer neuropati förekom hos 28 % av patienterna med ixazomib-regimen jämfört med 22 % av patienterna med placeboregimen. Biverkningar, grad 3, av perifer neuropati rapporterades hos 2 % av patienterna i ixazomibregimen jämfört med 1 % i placeboregimen. Den vanligaste rapporterade reaktionen var perifer sensorisk neuropati (21 % med ixazomib-regimen respektive 15 % med placeboregimen). Rapporter om perifer motorisk neuropati var mindre vanliga i båda regimerna (< 1 %). Perifer neuropati ledde till utsättning av ett eller flera av de tre läkemedlen hos 3 % av patienterna i ixazomib-regimen jämfört med < 1 % av patienterna i placeboregimen.

### Ögonpåverkan

Ögonpåverkan rapporterades med många olika föredragna termer men samlat var frekvensen 34 % för patienter med ixazomib-regimen och 28 % för patienter med placeboregimen. De vanligaste biverkningarna var dimsyn (6 % med ixazomib-regimen och 5 % med placeboregimen), torra ögon (6 % med ixazomib-regimen och 1 % med placeboregimen), konjunktivit (8 % med ixazomib-regimen och 2 % med placeboregimen) och grå starr (13 % med ixazomib-regimen och 17 % med placeboregimen). Biverkningar av grad 3 rapporterades hos 6 % av patienterna med ixazomib-regimen och 8 % av patienterna med placeboregimen.

### Övriga biverkningar

I de poolade data från den pivotala globala fas 3-studien C16010 (n = 720) och den dubbelblinda placebokontrollerade C16010-fortsättningsstudien som genomfördes i Kina (n = 115) förekom följande biverkningar med liknande frekvens i ixazomib- och placeboregimen: trötthet (28 % respektive 26 %), minskad aptit (13 % respektive 11 %), hypotoni (5 % respektive 4 %), hjärtsvikt<sup>†</sup> (5 % vardera), arytm<sup>†</sup> (17 % respektive 16 %) och nedsatt leverfunktion med enzymförändringar<sup>†</sup> (11 % respektive 9 %).

Frekvensen för allvarliga (grad 3-4) händelser av hypokalemi var högre i ixazomib-regimen (7 %) jämfört med placeboregimen (2 %).

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

<sup>†</sup> Standardiserade MedDRA-söktermer (SMQ)

## Rapportering av misstänkta biverkningar

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

### **4.9 Överdoser**

Överdoser har rapporterats hos patienter som använder NINLARO. Symtom på överdoser stämmer i allmänhet överens med de kända riskerna för NINLARO (se avsnitt 4.8). En överdos på 12 mg (som engångsdos) ledde till allvarliga biverkningar såsom kraftigt illamående, aspirationspneumoni, multipel organsvikt och död.

Det finns inget känt specifikt botemedel vid en överdoser av ixazomib. I händelse av överdoser ska patienten övervakas noga för biverkningar (se avsnitt 4.8) och lämplig understödande vård ges. Ixazomib är inte dialyserbar (se avsnitt 5.2).

Överdoser var vanligast hos patienter som påbörjade behandling med NINLARO. Vikten av att noggrant följa doseringsanvisningarna ska diskuteras med patienter som påbörjar behandling. Instruera patienter att ta rekommenderad dos enligt anvisningarna eftersom överdoser kan leda till dödsfall.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, övriga cytostatiska/cytotoxiska medel, ATC-kod: L01XG03.

#### Verkningsmekanism

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

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

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

#### Hjärtats elektrofysiologi

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

## Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för ixazomib i kombination med lenalidomid och dexametason utvärderades i en internationell randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter, fas 3 superioritetsstudie (C16010) på patienter med recidiverande och/eller refraktärt multipelt myelom som hade fått minst en tidigare behandlingsregim. Totalt 722 patienter (intent-to-treat-population [ITT]) randomiserades i förhållandet 1:1 till att få antingen kombinationen ixazomib, lenalidomid och dexametason (N = 360; ixazomib-regimen) eller placebo, lenalidomid och dexametason (N = 362; placeboregimen) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som deltog i studien hade multipelt myelom som var refraktärt, inklusive primärt refraktärt, hade recidiverat efter tidigare behandling eller hade recidiverat och var refraktära mot någon tidigare behandling. De patienter som hade ändrat behandling före sjukdomsprogression var lämpliga för inkludering i studien, liksom de med kardiovaskulära tillstånd som var under kontroll. Fas 3-studien exkluderade patienter som var refraktära mot lenalidomid eller proteasomhämmare och patienter som hade fått fler än tre tidigare behandlingsregimer. I denna studie definierades refraktär sjukdom som sjukdomsprogression under behandling eller progression inom 60 dagar efter den sista dosen lenalidomid eller proteasomhämmare. Eftersom det finns begränsade data för dessa patienter rekommenderas en noggrann risk-nyttabedömning innan behandling med ixazomib sätts in.

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

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

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

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

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

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

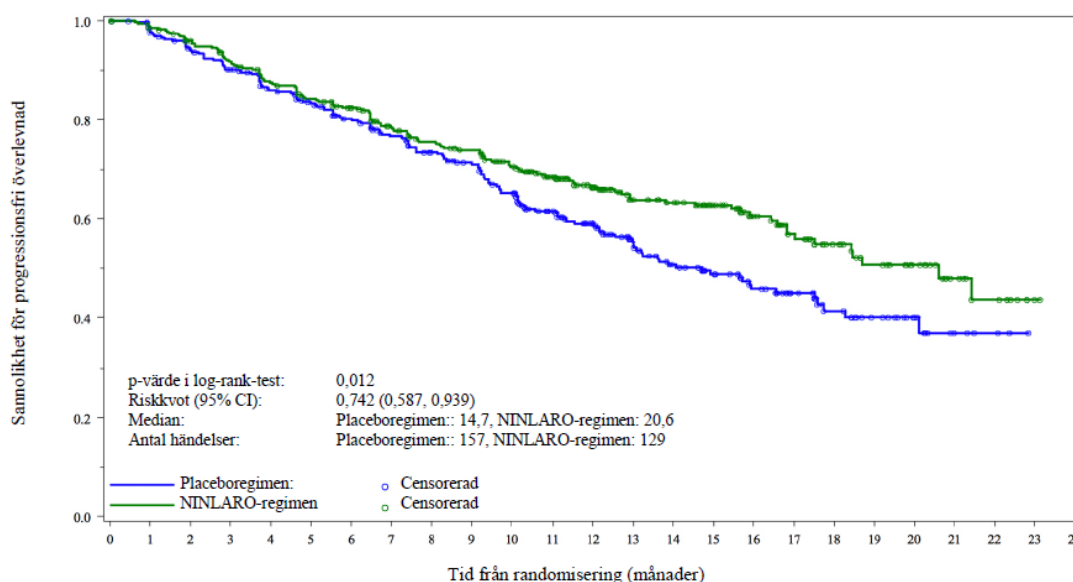
\*p-värdet är baserat på stratifierat log-rank-test.

<sup>†</sup>Riskkvoten (HR) är baserad på en stratifierad proportionell riskmodell enligt Cox regressionsmodell. En riskkvot som är mindre än 1 indikerar en fördel för ixazomib-regimen.

<sup>‡</sup>Total responsfrekvens (ORR) = komplett respons (CR) + mycket god partiell respons (VGPR) + partiell respons (PR)

<sup>§</sup>Baserat på dem som svarat i den del av populationen vars svar gick att utvärdera.

**Bild 1: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad i ITT-populationen (primär analys)**



Antal riskutsatta patienter	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	
Placeboregimen:																										
NINLARO-regimen	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	

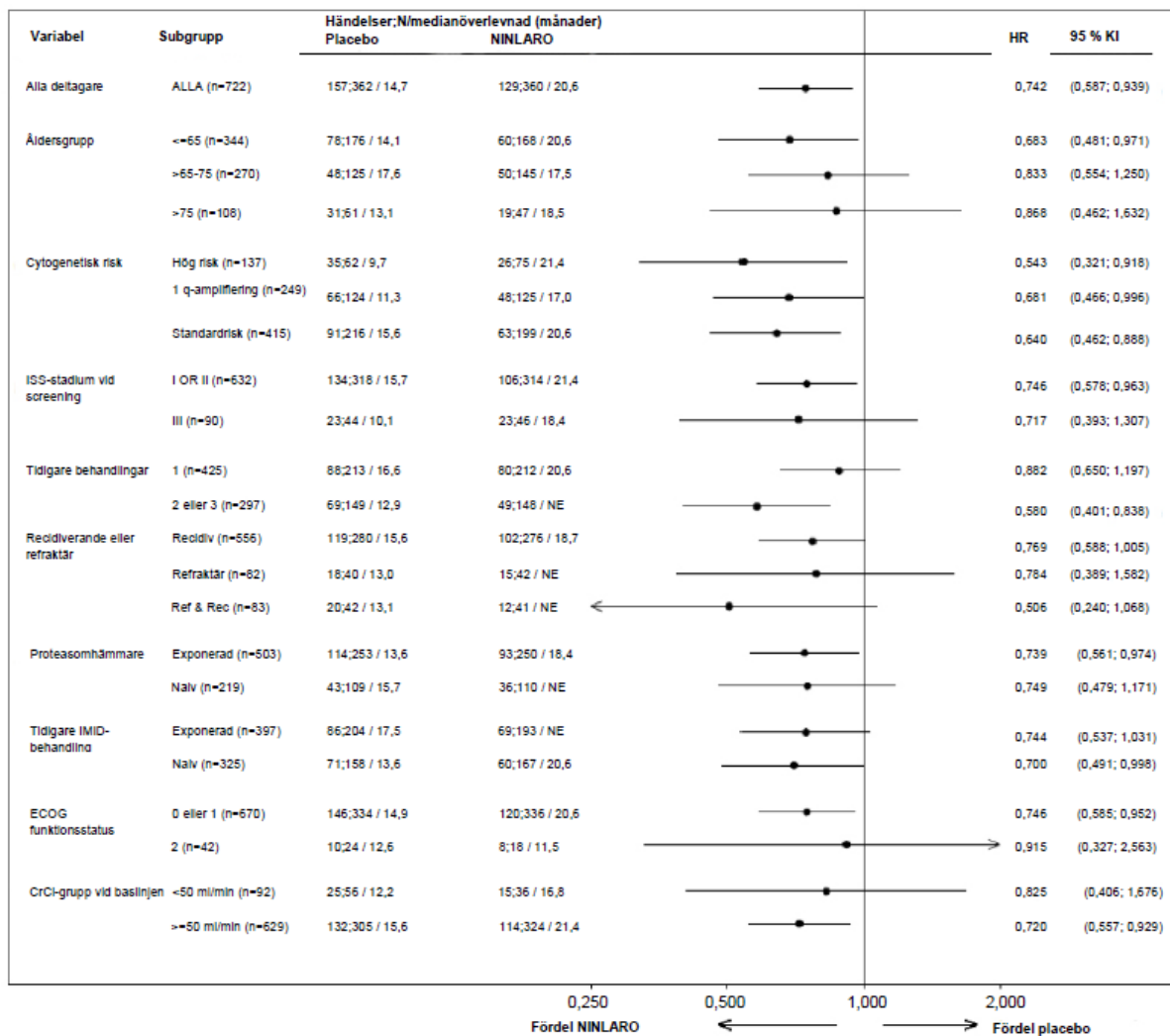
Ytterligare en icke-inferentiell PFS-analys utfördes med en uppföljningstid på i median 23 månader. Vid denna analys var uppskattad median för PFS 20 månader i ixazomib-regimen och 15,9 månader i placeboregimen (HR = 0,82 [95 % KI (0,67;1,0)]) i ITT-populationen. För patienter som fått en tidigare behandling var median för PFS 18,7 månader i ixazomib-regimen och 17,6 månader i placeboregimen (HR = 0,99). För patienter som fått 2 eller 3 tidigare behandlingar var PFS 22,0 månader i ixazomib-regimen och 13,0 månader i placeboregimen (HR = 0,62).

I den slutliga analysen av OS med en medianuppföljning på cirka 85 månader var medianvärdet för OS i ITT-populationen 53,6 månader hos patienterna i ixazomib-regimen och 51,6 månader för patienterna i placeboregimen (HR = 0,94 [95 % KI: 0,78; 1,13; p = 0,495]). För patienter som fått en tidigare behandling var medianvärdet för OS 54,3 månader i ixazomib-regimen och 58,3 månader i placeboregimen (HR = 1,02 [95 % KI: 0,80; 1,29]). För patienter som fått 2 eller 3 tidigare behandlingar var medianvärdet för OS 53,0 månader i ixazomib-regimen och 43,0 månader i placeboregimen (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64; 1,11]).

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

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

**Bild 2: Forest plot med subgruppsanalys av progressionsfri överlevnad**





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

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

### Pediatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

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

### Distribution

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

### Metabolism

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

### Eliminering

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

### Utsöndring

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

## Särskilda populationer

### Nedsatt leverfunktion

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

Farmakokinetiken för ixazomib fastställdes vid 4 mg (N = 12) hos patienter med normal leverfunktion, vid 2,3 mg (totalt bilirubin  $>$  1,5-3 x ULN, N = 13) hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och vid 1,5 mg (totalt bilirubin  $>$  3 x ULN, N = 18) hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. Obunden dosnormaliserad AUC var 27 % högre hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt leverfunktion jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitt 4.2).

### Nedsatt njurfunktion

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

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

### Ålder, kön, etnicitet

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

### Mutagenicitet

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

### Reproduktiv och embryofetal utveckling

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

## Toxikologi och/eller farmakologi hos djur

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### NINLARO 2,3 mg hårda kapslar

##### Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Talk

##### Kapselns skal

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

##### Tryckfärg

Shellack  
Propylenglykol  
Kaliumhydroxid  
Svart järnoxid (E172)

#### NINLARO 3 mg hårda kapslar

##### Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Talk

##### Kapselns skal

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Svart järnoxid (E172)

### Tryckfärg

Shellack  
Propylenglykol  
Kaliumhydroxid  
Svart järnoxid (E172)

### NINLARO 4 mg hårda kapslar

#### Kapselns innehåll

Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Talk

#### Kapselns skal

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### Tryckfärg

Shellack  
Propylenglykol  
Kaliumhydroxid  
Svart järnoxid (E172)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

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

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 21 november 2016  
Datum för den senaste förnyelsen: 1 september 2023

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

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

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

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

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

### **• Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

3 förpackningar à 1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1094/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NINLARO 2,3 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

1 hård kapsel.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1094/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NINLARO 2,3 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN**

**PLÅNBOKSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NINLARO 2,3 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

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

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

Ska sväljas

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

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

Takeda Pharma A/S

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**PLÅNBOKSBLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NINLARO 2,3 mg  
ixazomib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NINLARO 3 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

3 förpackningar à 1 hård kapsel.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1094/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NINLARO 3 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NINLARO 3 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

1 hård kapsel.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1094/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NINLARO 3 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN**

**PLÅNBOKSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NINLARO 3 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

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

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

Ska sväljas

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

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

Takeda Pharma A/S

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**PLÅNBOKSBLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NINLARO 3 mg  
ixazomib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNINGAR**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NINLARO 4 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

3 förpackningar à 1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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



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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1094/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NINLARO 4 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG INNEHÅLLANDE PLÅNBOKSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

NINLARO 4 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

1 hård kapsel.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

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

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/16/1094/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

NINLARO 4 mg

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INTERMEDIÄRFÖRPACKNINGEN**

**PLÅNBOKSFÖRPACKNING**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NINLARO 4 mg hårda kapslar  
ixazomib

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

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Hård kapsel

1 hård kapsel

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

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

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

Ska sväljas

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

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Cytostatikum

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

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

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

Takeda Pharma A/S

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**PLÅNBOKSBLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

NINLARO 4 mg  
ixazomib

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Takeda

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**NINLARO 2,3 mg hårda kapslar**

**NINLARO 3 mg hårda kapslar**

**NINLARO 4 mg hårda kapslar**

ixazomib

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

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

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

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

### **1. Vad NINLARO är och vad det används för**

**Vad NINLARO är**

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

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

**Vad NINLARO används för**

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

**Vad multipelt myelom är**

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

### **2. Vad du behöver veta innan du tar NINLARO**

**Ta inte NINLARO:**

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

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



### **Varningar och försiktighet**

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

- du tidigare har haft blödningar
- du har ihållande illamående, kräkningar eller diarré
- du tidigare har haft nervproblem som t.ex. stickningar eller domningar
- du tidigare har haft svullnader
- du har ett långvarigt hudutslag eller ett svårt hudutslag med fjällande hud och sår i munhålan (Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, se avsnitt 4)
- du har eller har haft problem med lever eller njurar, eftersom din dos kan behöva justeras
- du har eller har haft skador på de minsta blodkärlen, så kallad trombotisk mikroangiopati eller trombotisk trombocytopen purpura. Tala om för din läkare om du får trötthet, feber, blåmärken, blödningar, minskad urinering, svullnad, förvirring, synförlust och krampanfall.

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

### **Barn och ungdomar**

NINLARO rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

### **Andra läkemedel och NINLARO**

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

### **Graviditet och amning**

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

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

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

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

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

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### 3. Hur du tar NINLARO

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

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

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

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

Den rekommenderade dosen lenalidomid är 25 mg som tas varje dag de första 3 veckorna i cykeln. Den rekommenderade dosen dexametason är 40 mg som tas en gång i veckan, på samma dag under alla 4 veckorna av cykeln.

#### Doseringschema: NINLARO tillsammans med lenalidomid och dexametason

✓ Ta läkemedlet

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

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

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

#### Hur och när du tar NINLARO

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

#### Om du har tagit för stor mängd av NINLARO

Oavsiktlig överdosering kan ge allvarliga biverkningar. Om du har tagit för stor mängd av NINLARO ska du omedelbart tala med läkare eller omedelbart uppsöka sjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

#### Längden på behandlingen med NINLARO

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

#### Om du har glömt att ta NINLARO

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

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

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

#### 4. Eventuella biverkningar

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

##### **Sluta ta ixazomib och uppsök omedelbart läkare om du får något av följande symtom:**

- rödaktiga, icke upphöjda måltavleliknande eller runda fläckar på överkroppen, ofta med blåsor i mitten, hudflagning eller sår i munnen, halsen, näsan, på könsorganen och ögonen. Dessa allvarliga hudutslag kan föregås av feber och influensaliknande symtom (Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, som kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).

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

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

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

- allvarliga hudutslag som röda eller lila knölar (Sweet's syndrom)
- muskelsvaghet, känselbortfall i tår och fötter eller svårt att röra på benen (transversell myelit)
- synförändringar, förändrat medvetandetillstånd eller krampanfall (posteriort reversibelt encefalopati syndrom)
- cancerceller som dör snabbt och kan orsaka yrsel, minskad urinering, förvirring, kräkningar, illamående, svullnad, andfåddhet eller hjärtrytmrubbningar (tumörlyssyndrom)
- sällsynt blodsjukdom orsakad av blodkoagel och kan orsaka trötthet, feber, blåmärken, blödning t. ex. näsblödningar, minskad urinering, svullnad, förvirring, synförlust och krampanfall (trombotisk mikroangiopati, trombotisk trombocytopen purpura)
- svullnad i ansiktet, läpparna, tungan eller halsen, svårigheter att andas eller svälja, väsande andning, trånghet i bröstet eller yrsel, hudklåda och nässelutslag (angioödem eller anafylaktisk reaktion).

##### **Andra möjliga biverkningar**

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

##### **Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare**

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

### **Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare**

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

### **Rapportering av biverkningar**

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

## **5. Hur NINLARO ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

Förvaras vid högst 30 °C. Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

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

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

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

NINLARO 2,3 mg hård kapsel:

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

NINLARO 3 mg hård kapsel:

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

NINLARO 4 mg hård kapsel:

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

#### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

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

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

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

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

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

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

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

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

#### **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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<http://www.ema.europa.eu>.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÅL TILL ÅNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÅNNANDET (GODKÅNNANDENA) FÖR FÖRSÅLJNING**



## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för ixazomib är PRAC:s slutsatser följande:

Mot bakgrund av tillgängliga data om toxisk epidermal nekrolys (TEN) från spontana rapporter inkluderande 6 fall med ett tidsmässigt nära samband och med tanke på att Stevens-Johnsons syndrom (SJS) redan är upptaget i märkningen, anser PRAC:s rapportör att ett orsakssamband mellan ixazomib och TEN är en åtminstone rimlig möjlighet. PRAC:s rapportör drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller ixazomib ska ändras i enlighet därmed.

Mot bakgrund av tillgängliga data om anafylaktisk reaktion och angioödem från kliniska prövningar och spontana rapporter inkluderande 23 fall med ett tidsmässigt nära samband och 10 fall med positiv dechallenge, anser PRAC:s rapportör att ett orsakssamband mellan ixazomib och dessa händelser är en åtminstone rimlig möjlighet. PRAC:s rapportör drog slutsatsen att produktinformationen för produkter som innehåller ixazomib ska ändras i enlighet därmed.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationen.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ixazomib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller ixazomib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.