FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NINLARO 2,3 mg cápsulas
NINLARO 3 mg cápsulas
NINLARO 4 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NINLARO 2,3 mg cápsulas

Cada cápsula contiene 2,3 mg de ixazomib (equivalente a 3,3 mg de citrato de ixazomib)

NINLARO 3 mg cápsulas

Cada cápsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4,3 mg de citrato de ixazomib)

NINLARO 4 mg cápsulas

Cada cápsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5,7 mg de citrato de ixazomib)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura

NINLARO 2,3 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, rosa claro, tamaño 4, marcada con “Takeda” en la cubierta y “2,3 mg” en el cuerpo con tinta negra.

NINLARO 3 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, gris claro, tamaño 4, marcada con “Takeda” en la cubierta y “3 mg” en el cuerpo con tinta negra.

NINLARO 4 mg cápsulas

Cápsula de gelatina dura, naranja claro, tamaño 3, marcada con “Takeda” en la cubierta y “4 mg” en el cuerpo con tinta negra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

NINLARO, en combinación con lenalidomida y dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos una terapia previa.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado y controlado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple.

Posología

La dosis inicial recomendada de ixazomib es de 4 mg administrados por vía oral una vez por semana los días 1, 8, y 15 de un ciclo de 28 días de tratamiento.

La dosis inicial recomendada de lenalidomida es de 25 mg administrados por vía oral, una vez al día en los días del 1 al 21 de un ciclo de 28 días de tratamiento.

La dosis inicial recomendada de dexametasona es de 40 mg administrados por vía oral los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28 días de tratamiento.

Pauta de tratamiento: Ixazomib tomado con lenalidomida y dexametasona

Ciclo de 28 días (ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		**Semana 2**		**Semana 3**		**Semana 4**	
	Día 1	Días 2 a 7	Día 8	Días 9 a 14	Día 15	Días 16 a 21	Día 22	Días 23 a 28
Ixazomib	✔		✔		✔			
Lenalidomida	✔	✔ Diariamente	✔	✔ Diariamente	✔	✔ Diariamente		
Dexametasona	✔		✔		✔		✔	

✔ = Toma del medicamento

Para obtener información adicional acerca de lenalidomida y dexametasona, ver la ficha técnica de estos medicamentos.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:
- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser ≥ 1.000/mm^3
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000/mm^3
- Las toxicidades no hematológicas deben, a criterio del médico, haber regresado por lo general al estado basal del paciente o ≤ Grado 1.

Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable. El tratamiento con ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona durante más de 24 ciclos se debe basar en una evaluación individual del beneficio-riesgo, puesto que los datos sobre la tolerabilidad y la toxicidad durante más de 24 ciclos son limitados (ver sección 5.1).

Retraso de dosis o dosis olvidadas

Si se retrasa u olvida una dosis de ixazomib, la dosis solo se debe tomar si faltan 72 horas o más para la siguiente dosis programada. La dosis olvidada no se debe tomar si faltan menos de 72 horas para la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si un paciente vomita después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis sino reanudar la administración a la hora de la siguiente dosis programada.

Modificaciones de la dosis

Las pautas de reducción de dosis de ixazomib se describen en la Tabla 1 y las instrucciones para la modificación de la dosis en Tabla 2.

Tabla 1: Pautas de reducción de dosis de Ixazomib

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Interrumpir
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Dosis reducida recomendada de 3 mg en caso de insuficiencia hepática moderada o grave, insuficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiera diálisis.

Se recomienda una pauta alternativa de modificación de dosis de ixazomib y lenalidomida en caso de toxicidades superpuestas de trombocitopenia, neutropenia y erupción cutánea. Con estas toxicidades, el primer paso de modificación de dosis consiste en la interrupción/reducción de lenalidomida. Ver la sección 4.2 de la ficha técnica de lenalidomida para más información sobre las pautas de reducción de la dosis para estas toxicidades.

Tabla 2: Instrucciones para las modificaciones de dosis de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

Toxicidades hematológicas	**Acciones recomendadas**
Trombocitopenia (recuento de plaquetas)	
Recuento de plaquetas $< 30.000/mm^3$	• Interrumpir ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30.000/mm^3$. • Una vez recuperado, reanudar lenalidomida con la siguiente dosis menor de acuerdo con su ficha técnica y reanudar ixazomib con la dosis más reciente. • Si el recuento de plaquetas vuelve a descender hasta $< 30.000/mm^3$, interrumpir ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento de plaquetas sea $\geq 30.000/mm^3$. • Una vez recuperado, reanudar ixazomib con la siguiente dosis menor y reanudar lenalidomida con la dosis más reciente.*
Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos)	
Recuento absoluto de neutrófilos $< 500/mm^3$	• Interrumpir ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea $\geq 500/mm^3$. Considerar la incorporación de G-CSF de acuerdo con las guías de práctica clínica. • Una vez recuperado, reanudar lenalidomida con la siguiente dosis menor de acuerdo a su información de prescripción y reanudar ixazomib con la dosis más reciente. • Si el recuento absoluto de neutrófilos vuelve a ser < 500/mm3, interrumpir ixazomib y lenalidomida hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea ≥ 500/mm3. • Una vez recuperado, reanudar ixazomib con la siguiente dosis menor y reanudar lenalidomida con la dosis más reciente.*
Toxicidades no hematológicas	**Acciones recomendadas**
Erupción cutánea	
Grado† 2 ó 3	• Interrumpir lenalidomida hasta que la erupción cutánea regrese a ≤ Grado 1. • Una vez recuperado, reanudar lenalidomida con la siguiente dosis menor según la ficha técnica. • Si se repite la erupción cutánea en Grado 2 ó 3, interrumpir Ixazomib y lenalidomida hasta que la erupción cutánea regrese a ≤ Grado 1. • Una vez recuperado, reanudar Ixazomib con la siguiente dosis menor y reanudar lenalidomida con la dosis más reciente.*

Tabla 2: Instrucciones para las modificaciones de dosis de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona

Grado 4	Interrumpir la pauta de tratamiento.
Neuropatía periférica	
Neuropatía periférica de Grado 1 con dolor o neuropatía periférica de Grado 2	• Interrumpir ixazomib hasta que la neuropatía periférica regrese a ≤ Grado 1 sin dolor o a la situación basal del paciente. • Una vez recuperado, reanudar ixazomib con la dosis más reciente.
Neuropatía periférica de Grado 2 con dolor o neuropatía periférica de Grado 3	• Interrumpir ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades deben, a criterio del médico, haber retornado por lo general al estado basal del paciente o ≤ Grado 1. • Una vez recuperado, reanudar Ixazomib con la dosis más reciente.
Neuropatía periférica de Grado 4	Interrumpir la pauta de tratamiento.
Otras toxicidades no hematológicas	
Otras toxicidades no hematológicas de Grado 3 ó 4	• Interrumpir ixazomib. Antes de reanudar ixazomib, las toxicidades deben, a criterio del médico, haber retornado, por lo general, al estado basal del paciente o a Grado 1 en su mayor parte. • Si son atribuibles a ixazomib, una vez recuperado, reanudar Ixazomib con la siguiente dosis menor.

*Si se presentan otras reacciones, alternar la modificación de dosis de lenalidomida y ixazomib.
†Clasificación basada en los Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (CTCAE), versión 4.03

Medicación concomitante

Se debe considerar la profilaxis antivírica en pacientes tratados con ixazomib para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster. Los pacientes incluidos en los estudios con ixazomib que recibieron profilaxis antivírica mostraron una incidencia menor del herpes zóster, que aquellos que no recibieron profilaxis antivírica.

Se recomienda a los pacientes tratados con ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona medidas profilácticas antitrombóticas, de acuerdo con la evaluación de los riesgos subyacentes y el estado clínico del paciente.

Para otros medicamentos concomitantes que puedan ser necesarios, consultar las fichas técnicas actuales de lenalidomida y dexametasona.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes mayores de 65 años.

Interrupciones del tratamiento en pacientes > 75 años fueron notificadas en 13 pacientes (28 %) tratados con la pauta de tratamiento con ixazomib y en 10 pacientes (16 %) tratados con la pauta de tratamiento con placebo. Se han observado arritmias cardíacas en pacientes > 75 años en 10 pacientes (21 %) tratados con la pauta de tratamiento con ixazomib y en 9 pacientes (15 %) tratados con la pauta de tratamiento con placebo.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ límite superior de la normalidad (LSN) y aspartato aminotransferasa (AST) > LSN o bilirrubina total > 1-1,5 x LSN y cualquier valor de AST). Se recomienda la dosis reducida de 3 mg en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5-3 x LSN) o grave (bilirrubina total > 3 x LSN) (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de ixazomib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min). Se recomienda la dosis reducida de 3 mg en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiera diálisis. ixazomib no es dializable y, por eso, puede ser administrado con independencia del tiempo de la diálisis (ver sección 5.2).

Ver la ficha técnica de lenalidomida para conocer las dosis recomendadas en pacientes con insuficiencia renal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ixazomib en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Ixazomib es para administración oral.

Ixazomib se debe tomar aproximadamente a la misma hora los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de tratamiento, como mínimo una hora antes o dos horas después de la comida (ver sección 5.2). La cápsula debe tragarse entera con agua. No se debe partir, masticar, ni abrir (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Dado que ixazomib se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona, ver la ficha técnica de estos medicamentos para conocer otras contraindicaciones.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Dado que ixazomib se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona, ver la ficha técnica de estos medicamentos para conocer otras advertencias especiales y precauciones de empleo.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia con ixazomib (ver sección 4.8) con un nadir de plaquetas que ocurre típicamente entre los días 14-21 de cada ciclo de 28 días y recuperación a nivel basal al inicio del siguiente ciclo (ver sección 4.8).

El recuento de plaquetas se debe vigilar al menos mensualmente durante el tratamiento con ixazomib. Durante los tres primeros ciclos se debe considerar una vigilancia más frecuente, de acuerdo con la ficha técnica de lenalidomida. La trombocitopenia se puede manejar con modificaciones de dosis (ver sección 4.2) y transfusiones de plaquetas, de acuerdo a las guías médicas estándar.

Toxicidad gastrointestinal

Se ha notificado diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos con ixazomib, que en ocasiones han precisado del uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y cuidados de soporte (ver sección 4.8). La dosis debe ajustarse en caso de síntomas graves (Grados 3 a 4) (ver sección 4.2). En caso de acontecimientos gastrointestinales graves, se recomienda el control periódico de potasio sérico.

Neuropatía periférica

Se ha notificado neuropatía periférica con ixazomib (ver sección 4.8). Se debe controlar si el paciente presenta síntomas de neuropatía periférica. Los pacientes con nuevos síntomas de neuropatía periférica o empeoramiento de los mismos pueden precisar una modificación de la dosis (ver sección 4.2).

Edema periférico

Se ha notificado edema periférico con ixazomib (ver sección 4.8). Se deben evaluar las causas subyacentes del paciente y administrar cuidados de apoyo, si fuera necesario. La dosis de dexametasona se debe ajustar de acuerdo con la información de prescripción o ixazomib en el caso de síntomas de Grados 3 o 4 (ver sección 4.2).

Reacciones cutáneas

Se ha notificado erupción cutánea con ixazomib (ver sección 4.8). La erupción cutánea se debe gestionar con cuidados de apoyo o modificando la dosis en caso de Grado 2 o superior (ver sección 4.2). Se ha notificado también el síndrome de Stevens-Johnson con ixazomib (ver sección 4.8). Si se notifica este síndrome, se debe interrumpir el tratamiento con ixazomib.

Microangiopatía trombótica

Se han notificado casos de microangiopatía trombótica (MAT), incluida púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), en pacientes que recibían ixazomib. Algunos de esos acontecimientos han sido mortales. Deben monitorizarse los síntomas y signos de la MAT. Si existen sospechas de este diagnóstico, interrumpa la administración de ixazomib y evalúe al paciente por si presenta MAT. Si se excluye el diagnóstico de MAT, puede volver a iniciarse la administración de ixazomib. Se desconoce si es seguro reiniciar el tratamiento con ixazomib en pacientes que han sufrido MAT previamente.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado con poca frecuencia daño hepático inducido, daño hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatoxicidad con ixazomib (ver sección 4.8). Se deben controlar con regularidad las enzimas hepáticas y ajustar la dosis en caso de síntomas de Grados 3 ó 4 (ver sección 4.2).

Embarazo

Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento con ixazomib. Si ixazomib se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando ixazomib, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción eficaz durante el tratamiento con ixazomib y durante los 90 días posteriores a su finalización (ver secciones 4.5 y 4.6). Las mujeres que emplean un método de anticoncepción hormonal deben adicionalmente utilizar un método de anticoncepción de barrera**.**

Síndrome de encefalopatia posterior reversible

Se han notificado casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibían ixazomib. PRES es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede producir convulsiones, hipertensión, cefaleas, alteración del nivel de conciencia y trastornos visuales. El diagnostico se confirma mediante imágenes cerebrales, preferiblemente imagen de resonancia magnética. Se debe interrumpir ixazomib en pacientes con PRES.

Inductores potentes de la CYP3A

Los inductores potentes pueden reducir la eficacia de ixazomib, por lo que se debe evitar el uso de inductores potentes de la CYP3A, como son carbamazepina, fenitoina, rifampicina y hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5 y 5.2). Si no se puede evitar la administración concomitante con inductores potentes de la CYP3A, se recomienda una monitorización cuidadosa de los pacientes para controlar la enfermedad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

Inhibidores de la CYP

La administración concomitante de ixazomib con claritromicina, un inhibidor potente de la CYP3A, no mostró ningún cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de ixazomib. La C_{max} de ixazomib se redujo en un 4 % y el AUC aumentó en un 11 %. Por consiguiente, no es necesario modificar la dosis de ixazomib con la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A.

La administración concomitante de ixazomib con inhibidores potentes de la CYP1A2 no mostró ningún cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de ixazomib, según los resultados de un análisis de farmacocinética (FC) poblacional. Por consiguiente, no es necesario modificar la dosis de ixazomib con la administración concomitante de inhibidores potentes de la CYP1A2.

Inductores de CYP

La administración concomitante de ixazomib con rifampicina redujo la C_{max} de ixazomib en un 54 % y el AUC en un 74 %. Por consiguiente, no se recomienda la administración concomitante de inductores potentes de la CYP3A con ixazomib (ver sección 4.4).

Efectos de ixazomib sobre otros medicamentos

Ixazomib no es un inhibidor reversible ni dependiente del tiempo de las CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ó 3A4/5. Ixazomib no indujo la actividad de las CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5 ni los niveles correspondientes de proteína inmunorreactiva. No cabe esperar que ixazomib produzca interacciones entre medicamentos debidas a la inhibición o inducción de CYP.

Interacciones basadas en transportadores

Ixazomib es un sustrato de P-gp de baja afinidad. Ixazomib no es un sustrato de BCRP, MRP2 u OATP hepática. Ixazomib no es un inhibidor de P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2-K. No cabe esperar que ixazomib provoque interacciones entre medicamentos provocadas por transportadores.

Anticonceptivos orales

Se debe considerar el riesgo de una menor eficacia de los anticonceptivos orales si ixazomib se administra junto con dexametasona, de la que se sabe que es un inductor de débil a moderado de

CYP3A4 así como de otras enzimas y transportadores. Las mujeres que emplean un método de anticoncepción hormonal deben, además, utilizar un método de anticoncepción de barrera.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Dado que ixazomib se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona, ver la ficha técnica de estos medicamentos para obtener información adicional sobre fertilidad, embarazo y lactancia.

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres y los hombres que puedan tener hijos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y los 90 días posteriores a él. No se recomienda ixazomib en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Se debe considerar el riesgo de una menor eficacia de los anticonceptivos orales si ixazomib se administra junto con dexametasona, de la que se sabe que es un inductor de débil a moderado de CYP3A4 así como de otras enzimas y transportadores. Por consiguiente, las mujeres que emplean un método de anticoncepción hormonal oral deben, además, utilizar un método de anticoncepción de barrera.

Embarazo

No se recomienda ixazomib durante el embarazo ya que puede provocar daños en el feto si se administra a mujeres embarazadas. Por consiguiente, se desaconseja el embarazo durante el tratamiento con ixazomib.

No existen datos acerca del uso de ixazomib en mujeres embarazadas. Los ensayos en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Ixazomib se administra en combinación con lenalidomida. La lenalidomida está relacionada estructuralmente con la talidomida. La talidomida es un principio activo teratógeno humano conocido que causa defectos congénitos graves potencialmente mortales. Si se toma lenalidomida durante el embarazo se produce un efecto teratogénico en los humanos. Las condiciones del Programa de Prevención de Embarazo para la lenalidomida deben cumplirse para todos los pacientes a menos que exista evidencia fiable de que el paciente no tiene capacidad de gestación. Consulte la ficha técnica de la lenalidomida.

Lactancia

Se desconoce si ixazomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se dispone de datos en animales. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes, por lo que se debe interrumpir la lactancia.

Ixazomib se administra en combinación con lenalidomida, por lo que se debe suspender la lactancia debido al uso de lenalidomida.

Fertilidad

No se han realizado ensayos de fertilidad con ixazomib (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ixazomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. En los ensayos clínicos se ha observado fatiga y mareos. Se debe recomendar al paciente que no conduzca ni utilice máquinas si experimenta dichos síntomas.

4.8 Reacciones adversas

Dado que ixazomib se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona, ver la ficha técnica de estos medicamentos para conocer otros efectos no deseados.

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de NINLARO se basa en los datos disponibles de ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización hasta la fecha. Las frecuencias de las reacciones adversas descritas más adelante y en la Tabla 3 se han determinado en base a los datos generados a partir de los ensayos clínicos.

Salvo que se especifique lo contrario: los datos que se muestran a continuación son los datos de seguridad extraídos del estudio pivotal, fase 3, global C16010 (n = 720) y del estudio de continuación en población China doble ciego, controlado con placebo C16010 (n = 115). Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (≥ 20 %) en los 418 pacientes tratados con las pautas de tratamiento con ixazomib y los 417 pacientes con la pauta de tratamiento con placebo fueron diarrea (47 % vs. 38 %), trombocitopenia (41 % vs. 24 %), neutropenia (37 % vs. 36 %), estreñimiento (31 % vs. 24 %), infección del tracto respiratorio superior (28 % vs. 24 %), neuropatía periférica (28 % vs. 22 %), náuseas (28 % vs. 20 %), dorsalgia (25 % vs. 21 %), erupciones cutáneas (25 % vs. 15 %), edema periférico (24 % vs. 19 %), vómito (23 % vs. 12 %) y bronquitis (20 % vs. 15 %). Las reacciones adversas graves notificadas en ≥ 2 % de los pacientes incluyeron diarrea (3 %), trombocitopenia (2 %) y bronquitis (2 %)..

Tabla de reacciones adversas

Se ha empleado el siguiente convenio para la clasificación de la frecuencia de la reacción adversa a un medicamento- (RAM): muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las RAM se clasifican según su frecuencia, con las más frecuentes en primer lugar. Dentro de cada agrupación de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes tratados con ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona (todos los grados, grado 3 y grado 4)

Sistema de clasificación de órganos / reacción adversa	Reacciones adversas (todos los grados)	Reacciones adversas grado 3	Reacciones adversas grado 4
Infecciones e infestaciones			
Infección respiratoria del tracto superior	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Bronquitis	Muy frecuentes	Frecuentes	
Herpes zóster	Frecuentes	Frecuentes	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia*	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Neutropenia*	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
Microangiopatía trombótica	Raras		Raras
Púrpura trombocitopénica trombótica†	Raras	Raras	Raras
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Síndrome de lisis tumoral†	Raras	Raras	Raras
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatías periféricas*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Síndrome de encefalopatía	Raras	Raras	Raras

posterior reversible*†			
Mielitis transversa†	Raras	Raras	
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes	
Estreñimiento	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Nauseas	Muy frecuentes	Frecuentes	
Vómitos	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea*	Muy frecuentes	Frecuentes	
Síndrome de Stevens-Johnson†	Raras	Raras	
Dermatosis neutrofílica febril aguda	Raras	Raras	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor de espalda	Muy frecuentes	Poco frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Edema periférico	Muy frecuentes	Frecuentes	

Nota: RAM incluidas de acuerdo con los términos preferidos de MedDRA, versión 23.0.

*Representa una agrupación de términos preferidos

†Notificada fuera de los ensayos en fase 3

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Interrupciones

Por cada reacción adversa, se interrumpió uno de los tres medicamentos o más de uno en ≤ 1 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib.

Trombocitopenia

En el 2 % de los pacientes en que recibieron tanto la pauta de tratamiento con ixazomib como la pauta de tratamiento con placebo, el recuento de plaquetas durante el tratamiento fue ≤ 10.000/mm^3. En menos del 1 % de los pacientes de ambas pautas de tratamiento, el recuento de plaquetas fue ≤ 5000/mm^3 durante el tratamiento. La trombocitopenia provocó la interrupción de uno de los tres medicamentos o de más de uno en < 2 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib y en el 3 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con placebo. La trombocitopenia no provocó un aumento de eventos hemorrágicos o transfusión de plaquetas.

Toxicidad gastrointestinal

La diarrea provocó la suspensión de uno de los tres medicamentos o de más de uno en el 1 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib y < 1 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con placebo.

Erupción cutánea

La erupción cutánea se manifestó en el 25 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib en comparación con el 15 % de los pacientes que recibieron la pauta de tratamiento con placebo. El tipo más frecuente de erupción cutánea notificada fue la maculopapular y la macular. Se notificó erupción cutánea de grado 3 en el 3 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib en comparación con el 2 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con placebo. La erupción cutánea provocó la interrupción de uno de los tres medicamentos o de más de uno en < 1 % de los pacientes en ambas pautas de tratamiento.

Neuropatía periférica

La neuropatía periférica se manifestó en el 28 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con

ixazomib en comparación con el 22 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con placebo. Se notificó un 2 % de pacientes con neuropatías periféricas de grado 3 en la pauta de tratamiento con ixaxomib en comparación con el 1 % que recibió la pauta de tratamiento con placebo. La reacción notificada con más frecuencia fue la neuropatía periférica sensorial (21 % y 15 % en la pauta de tratamiento con ixazomib y con la pauta de tratamiento con placebo, respectivamente). No se notificó como frecuente la neuropatía periférica motora en ninguno de los dos grupos (< 1 %). La neuropatía periférica provocó la interrupción de uno de los tres medicamentos o de más de uno en el 3 % de los pacientes en la pauta de tratamiento de ixazomib en comparación con < 1 % de los pacientes con la pauta de tratamiento de placebo.

Trastornos oculares

Se notificaron trastornos oculares con numerosos términos preferidos distintos aunque, en conjunto, la frecuencia fue del 34 % en pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib y del 28 % de los pacientes con la pauta de tratamiento con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron visión borrosa (6 % con la pauta de tratamiento con ixazomib y 5 % con la de placebo), ojo seco (6 % con la pauta de tratamiento con ixazomib y 1 % con la de placebo), conjuntivitis (8% con la pauta de tratamiento con ixazomib y 2 % con la de placebo) y cataratas (13% con la pauta de tratamiento de

ixazomib y 17 % con la de placebo). Se notificaron reacciones adversas de grado 3 en el 6 % de los pacientes en la pauta de tratamiento con ixazomib y en el 8 % de los pacientes en la pauta de tratamiento con placebo.
Otras reacciones adversas

En los datos extraídos del estudio pivotal, fase 3, global, C16010 (n = 720) y del estudio de continuación en población China doble ciego, controlado por placebo C16010 (n = 115), se manifestaron las siguientes reacciones adversas con una tasa similar entre la pauta de tratamiento con ixazomib y la de placebo: fatiga (28 % vs. 26 %), pérdida de apetito (13 % vs. 11 %), hipotensión (5 % vs. 4%), insuficiencia cardíaca† (5 % cada grupo), arritmia† (17 % vs. 16 %) e insuficiencia hepática incluyendo cambios enzimáticos† (11 % vs. 9 %).

La frecuencia de acontecimientos graves (grados 3-4) de hipopotasemia fue mayor en la pauta de tratamiento con ixazomib (7 %) que en la de placebo (< 2 %).

Las neumonías fúngica y vírica con resultado mortal se notificaron de forma muy rara en pacientes a los que se administraba la combinación de ixazomib, lenalidomida y dexametasona.

† Consultas normalizadas con MedDRA

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/ riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificaciones.

4.9 Sobredosis

Se desconoce un antídoto para la sobredosis de ixazomib. La información clínica es limitada, aunque en el ensayo aleatorizado controlado se han notificado dosis de hasta 12 mg. En caso de sobredosis, debe vigilarse estrechamente al paciente en busca de reacciones adversas (sección 4.8) y administrar tratamiento de soporte adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásticos, otros agentes antineoplásticos, código ATC: **L01XG03**

Mecanismo de acción

El citrato de ixazomib, un profármaco, es una sustancia que se hidroliza rápidamente en condiciones fisiológicas a su forma biológicamente activa, ixazomib.

Ixazomib es un inhibidor del proteasoma oral, altamente selectivo y reversible. Ixazomib se une principalmente e inhibe la actividad tipo quimiotripsina de la subunidad beta5 del proteasoma 20S.

Ixazomib indujo la apoptosis *in vitro* de distintos tipos de células tumorales. Ixazomib demostró citotoxicidad *in vitro* contra células de mieloma en pacientes que habían recaído después de múltiples terapias previas, incluyendo, bortezomib, lenalidomida y dexametasona. La combinación de ixazomib

y lenalidomida ha demostrado efectos citotóxicos sinérgicos en numerosas líneas celulares de mieloma. *In vivo*, ixazomib demostró actividad antitumoral en varios modelos xenográficos de tumores, entre ellos modelos de mieloma múltiple. *In vitro*, ixazomib afectó a tipos de células encontradas en el entorno de la médula ósea, entre otras, células endoteliales vasculares, osteoclastos y osteoblastos.

Electrofisiología cardíaca

Ixazomib no prolongó el intervalo QTc en exposiciones clínicamente relevantes según los resultados de un análisis farmacocinético-farmacodinámico realizado en 245 pacientes. Con la dosis de 4 mg, los cambios promedio con respecto al valor de base del QTcF se estimaron en 0,07 msec (90 % IC; -0,22, 0,36) del análisis basado en el modelo. No hubo relación discernible entre la concentración de ixazomib y el intervalo RR, lo que sugiere que no existe ningún efecto clínicamente significativo de ixazomib sobre el ritmo cardíaco.

Eficacia clínica y seguridad

Se evaluó la eficacia y seguridad de ixazomib en combinación con lenalidomida y dexametasona en un estudio de superioridad internacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de fase 3, (C16010) en pacientes con mieloma múltiple en recaída y/o refractario que habían recibido al menos una terapia previa. En total se aleatorizaron 722 pacientes (población por intención de tratar [ITT]) en una proporción 1:1 para administrarles la combinación de ixazomib, lenalidomida y dexametasona (N = 360; pauta de tratamiento con ixazomib) o placebo, lenalidomida y dexametasona (N = 362; pauta de tratamiento con placebo) hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable. Los pacientes incluidos en el ensayo presentaban mieloma múltiple refractario, incluyendo refractario primario, que habían recaído después del tratamiento anterior o que habían recaído y eran refractarios a cualquier tratamiento anterior. Los pacientes que habían cambiado de tratamiento con anterioridad a la progresión de la enfermedad eran elegibles para participar, así como aquellos con condición cardiovascular controlada. El ensayo en fase 3 excluyó a pacientes refractarios a lenalidomida o inhibidores del proteasoma que habían recibido más de tres tratamientos previos. En el marco de este estudio, la enfermedad refractaria se definió como el avance de la enfermedad durante el tratamiento o el avance durante los 60 días posteriores a la última dosis de lenalidomida o inhibidor del proteasoma. Dado que en estos pacientes la información es limitada, se recomienda una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo antes de iniciar la pauta de tratamiento con ixazomib.

Se recomendaron medidas antitrombóticas para todos los pacientes en ambos grupos de tratamiento según la ficha técnica de lenalidomida. Se administró medicación concomitante a los pacientes, como medicamentos antieméticos, antivíricos y antihistamínicos a modo de profilaxis y/o tratamiento de los síntomas, según criterio del médico.

Se administró ixazomib 4 mg o placebo a los pacientes los días 1, 8 y 15 y lenalidomida (25 mg) los días del 1 al 21 y dexametasona (40 mg) los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 28- días. A los pacientes con insuficiencia renal se les administró una dosis inicial de lenalidomida según su ficha técnica. El tratamiento se prolongó hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar toxicidades inaceptables.

Las características basales y demográficas de la enfermedad estaban equilibradas y eran comparables entre los dos grupos del ensayo. La edad promedio fue de 66 años, entre los 38-91 años; el 58 % de los pacientes tenía más de 65 años. El 57 % de los pacientes eran varones. El 85 % de la población era de raza blanca, el 9 % de raza asiática y el 2 % de raza negra. En el 93 % de los pacientes, el estado según la escala ECOG era de 0-1 y el 12 % se encontraba en estadio III de la enfermedad (N = 90) según ISS de referencia. En el 25 % de los pacientes, el aclaramiento de creatinina era de < 60 mL/min. El 23 % de los pacientes presentaba enfermedad de cadenas ligeras y en el 12 % de los pacientes la enfermedad solo era medible mediante ensayo de cadenas ligeras libres. El 19 % presentaba anomalías citogenéticas de alto riesgo (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), el 10 % presentaba del(17) (N = 69) y el 34 % amplificación 1 q (1q21) (N = 247). Los pacientes habían recibido de uno a tres tratamientos previos (mediana de 1), incluyendo tratamiento previo con

bortezomib (69 %), carfilzomib (< 1 %), talidomida (45 %), lenalidomida (12 %) y melfalan (81 %). El 57 % de los pacientes habían sido sometidos anteriormente a trasplante de células madre. El 77 % de los pacientes recayeron después de las terapias previas y el 11 % era refractario a tratamientos previos. La enfermedad refractaria primaria, se definió como mejor respuesta de enfermedad estable o progresión de enfermedad en todos los tratamientos previos, se documentó en el 6 % de los pacientes.

El objetivo principal era la supervivencia libre de progresión (SLP) de acuerdo con el consenso de los Criterios de respuesta uniforme del Grupo de Trabajo Internacional del Mieloma (IMWG) del 2011, según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI) basada en los resultados del laboratorio central. La respuesta se evaluó cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad. En el análisis principal (mediana de seguimiento de 14,7 meses y una mediana de 13 ciclos), la diferencia en la SLP fue estadísticamente significa entre los brazos de tratamiento. Los resultados de la SLP se resumen en la Tabla 4 y la Figura 1. La mejora de la SLP en el régimen con ixazomib vino apoyada por mejoras en la tasa general de respuesta.

Tabla 4: Supervivencia libre de progresión y resultados de respuesta en pacientes con mieloma múltiple tratados con ixazomib o placebo en combinación con lenalidomida y dexametasona (población por intención de tratar, análisis primario)

	Ixazomib + lenalidomida y dexametasona (N = 360)	Placebo + lenalidomida y dexametasona (N = 362)
Supervivencia libre de progresión		
Eventos, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meses)	20,6	14,7
valor p*	0,012	
Cociente de riesgo (Hazard ratio)† (95 % IC)	0,74 (0,59, 0,94)	
Tasa respuesta global‡, n (%) (ORR)	282 (78,3)	259 (71,5)
Categoría de respuesta, n (%)		
Respuesta completa (CR)	42 (11,7)	24 (6,6)
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	131 (36,4)	117 (32,3)
Respuesta parcial (PR)	109 (30,3)	118 (32,6)
Tiempo de respuesta, meses		
Mediana	1,1	1,9
Duración de la respuesta§, meses		
Mediana	20,5	15,0

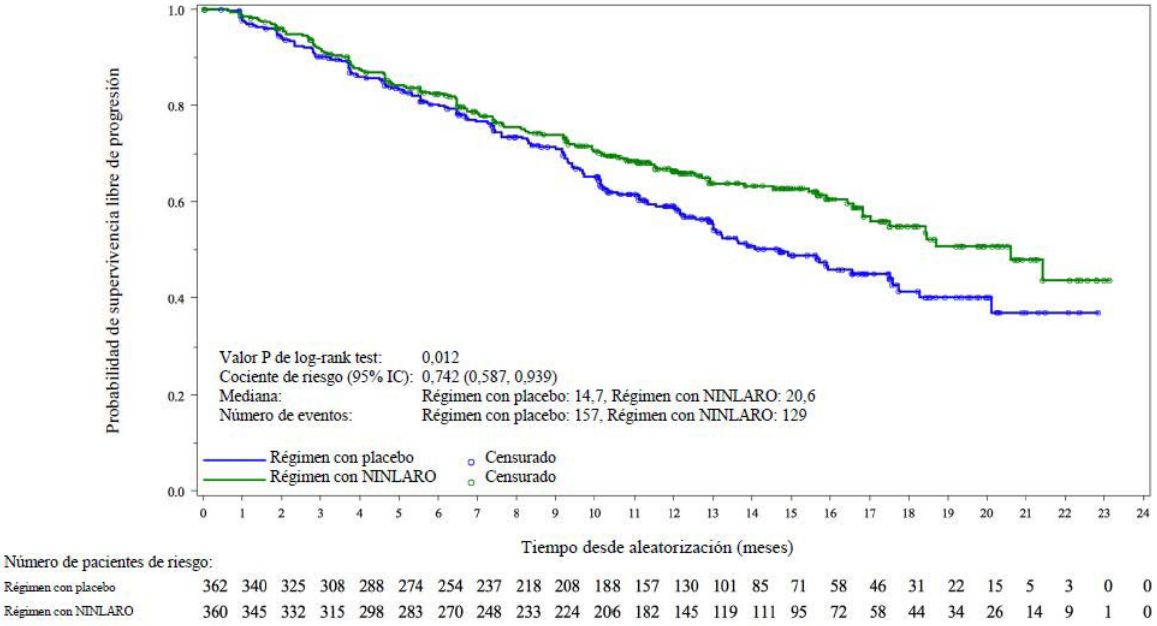
*Valor P basado en log-rank test estratificado.

†Hazard Ratio basado en un modelo de Cox de riesgo proporcional estratificado. Un Hazard Ratio inferior a 1 indica una ventaja para la pauta de tratamiento con ixazomib.

‡ORR = CR+VGPR+PR

§Basado en respondedores de la población con respuesta evaluable

Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión en la población por intención de tratar (análisis primario)



Número de pacientes de riesgo:

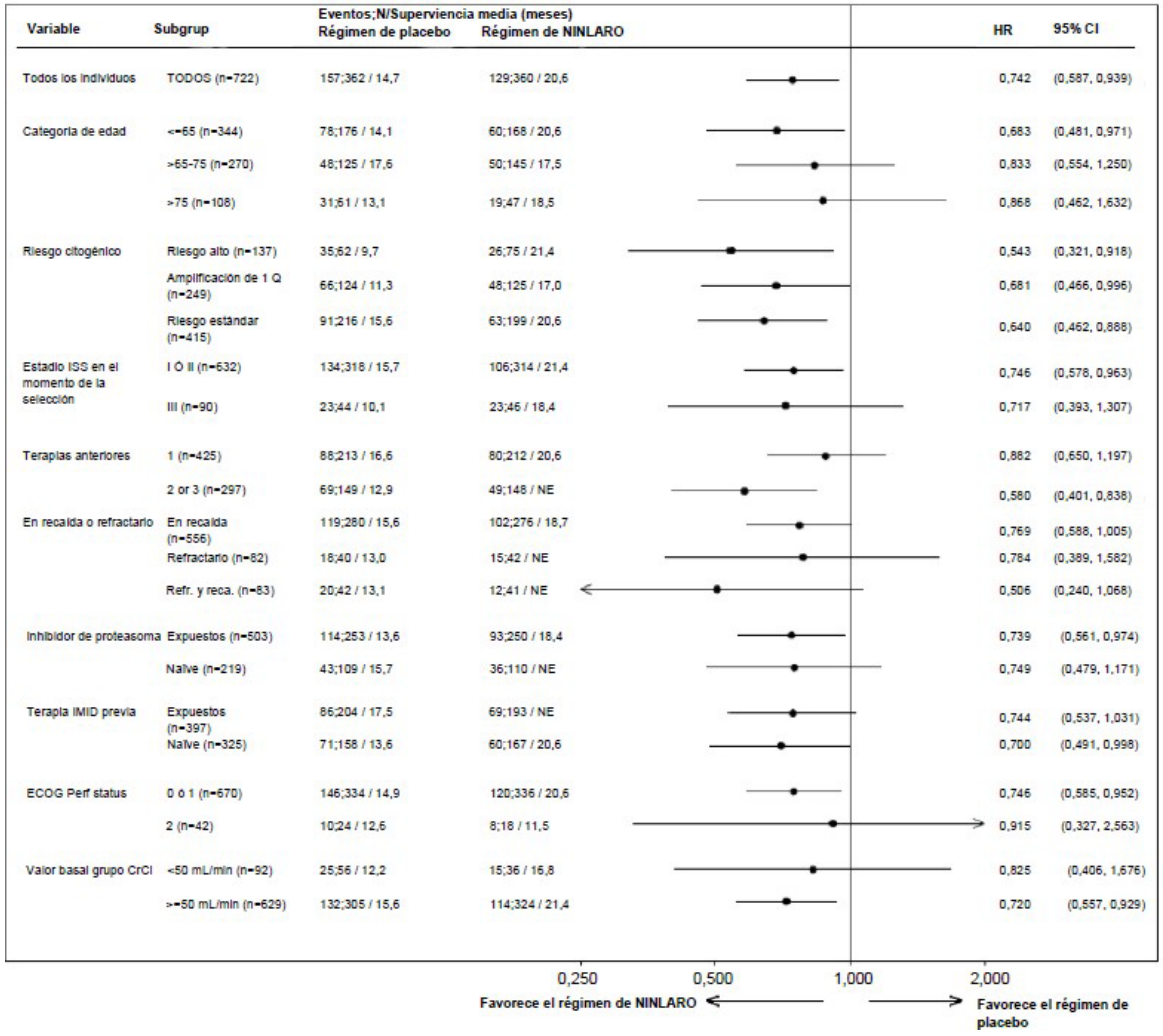
Régimen con placebo	362	340	325	308	288	274	254	237	218	208	188	157	130	101	85	71	58	46	31	22	15	5	3	0	0
Régimen con NINLARO	360	345	332	315	298	283	270	248	233	224	206	182	145	119	111	95	72	58	44	34	26	14	9	1	0

Se realizó un segundo análisis no deductivo de la SLP con una mediana de seguimiento de 23 meses. En este análisis, la mediana estimada de supervivencia libre de progresión fue de 20 meses con la pauta de tratamiento con ixazomib y de 15,9 meses con la pauta de tratamiento con placebo (HR = 0,82 [95 % IC (0,67, 1,0)]) en la población por intención de tratar. En los pacientes con una terapia previa, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 18,7 meses en la pauta de tratamiento con ixazomib y 17,6 meses en la pauta de tratamiento con placebo (HR = 0,99). En los pacientes con dos o tres terapias previas, la supervivencia libre de progresión fue de 22 meses en la pauta de tratamiento con ixazomib y de 13 meses en la pauta de tratamiento con placebo (HR = 0,62).En el análisis final de supervivencia global con una mediana de seguimiento de aproximadamente 85 meses, la mediana de supervivencia global en la población por intención de tratar fue de 53,6 meses en los pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib y de 51,6 meses en los pacientes con la pauta de tratamiento con placebo (HR = 0,94 [IC de 95 %: 0,78; 1,13; p = 0,495]). En los pacientes con una terapia previa, la mediana de supervivencia global fue de 54,3 meses en la pauta de tratamiento con ixacomib y de 58,3 meses en la pauta de tratamiento con placebo (HR = 1,02 [IC de 95 %: 0,80; 1,29]). En los pacientes con dos o tres terapias previas, la mediana de supervivencia global fue de 53 meses en la pauta de tratamiento con ixazomib y de 43 meses en la pauta de tratamiento con placebo (HR = 0,85 [IC de 95 %: 0,64; 1,11]).

Se realizó un estudio fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en población China (N = 115) con un diseño de estudio y criterios de elegibilidad similares. Muchos de los pacientes incluidos en el estudio tenían enfermedad avanzada en estadio III del sistema de clasificación Durie Salmon (69 %) en el diagnóstico inicial y un historial de tratamiento de al menos 2 terapias previas (60 %) y siendo refractarios a talidomida (63 %). En el primer análisis (mediana de seguimiento de 8 meses y una mediana de 6 ciclos), la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,7 meses en la pauta de tratamiento con ixazomib en comparación con los 4 meses de la pauta de tratamiento con placebo (valor p = 0,035, HR = 0,60). En el análisis final de supervivencia global con una mediana de seguimiento de 19,8 meses, la supervivencia global mejoró para pacientes tratados con la pauta de tratamiento de ixazomib en comparación con placebo [valor p = 0,0014, HR = 0,42, 95 % IC: 0,242, 0,726]).

El mieloma múltiple es una enfermedad heterogénea, por lo que el beneficio puede variar entre los subgrupos en el ensayo de fase 3 (C16010) (ver Figura 2).

Figura 2: Representación de los resultados de supervivencia libre de progresión en los subgrupos



En el ensayo de fase 3, (C16010), 10 pacientes (5 en cada grupo de tratamiento) presentaban insuficiencia renal grave de base. De los 5 pacientes con la pauta de tratamiento con ixazomib, un paciente tuvo una respuesta parcial confirmada y 3 pacientes tuvieron enfermedad estable confirmada (no obstante, 2 tuvieron respuesta parcial no confirmada y 1 tuvo muy buena respuesta parcial no confirmada). De los 5 pacientes con la pauta de tratamiento con placebo, 2 tuvieron una muy buena respuesta parcial confirmada.

La calidad de vida evaluada con las escalas de salud global (EORTC QLQ-C30 y MY-20) se mantuvo durante el tratamiento y fue similar en ambos grupos de tratamiento en el estudio de fase 3 (C16010).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ixazomib en los todos los grupos de la población pediátrica en el mieloma múltiple (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, se alcanzaron concentraciones máximas de ixazomib en plasma aproximadamente una hora después de administrar la dosis. La biodisponibilidad promedio absoluta es

de 58 %. El AUC de ixazomib aumenta de forma proporcional a la dosis sobre un intervalo de dosis de 0,2-10,6 mg.

El AUC de ixazomib descendió en un 28 % administrado con una comida con alto contenido en grasas comparada con la administración después del ayuno nocturno (ver sección 4.2).

Distribución

Ixazomib está unido al 99 % a proteínas plasmáticas y se distribuye en los glóbulos rojos con un cociente de AUC sangre-plasma de 10. El volumen de distribución en estado estacionario es de 543 l.

Biotransformación

Tras la administración por vía oral de una dosis radiomarcada, el 70 % del material total relacionado con el medicamento en plasma correspondió a ixazomib. Cabe esperar que la metabolización por diversas enzimas CYP y proteínas no CYP es el principal mecanismo de aclaramiento de ixazomib. Con concentraciones clínicamente relevantes de ixazomib, los ensayos *in vitro* en que se utilizaron isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano indican que ninguna isoenzima CYP específica contribuye de forma predominante a metabolizar ixazomib y que las proteínas no CYP contribuyen en el metabolismo global. Con concentraciones superiores a las observadas clínicamente, ixazomib fue metabolizado por diferentes isoformas de CYP con contribuciones relativas estimadas de 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C19 (4,8 %) y 2C9 (< 1 %).

Eliminación

Ixazomib presenta un perfil multi-exponencial de disposición. Basado en un análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento sistémico (CL) fue de aproximadamente 1,86 l/h con variaciones del 44 % entre individuos. La vida media terminal ($t_{1/2}$) de ixazomib fue de 9,5 días. Se observó aproximadamente el doble de acumulación en el AUC con dosis semanales por vía oral en el día 15.

Eliminación

Tras la administración de una única dosis por vía oral de ^{14}C-ixazomib a 5 pacientes con cáncer en fase avanzada, el 62 % de la radioactividad administrada se eliminó con la orina y el 22 % con las heces. Ixazomib no modificado representó el < 3,5 % de la dosis administrada recuperada en la orina.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional, la farmacocinética de ixazomib es similar en pacientes con función hepática normal y en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤ LSN y AST > LSN o bilirrubina total > 1-1,5 x LSN y cualquier AST).

La farmacocinética de ixazomib se caracterizó en pacientes con función hepática normal en 4 mg (N = 12), con insuficiencia hepática moderada en 2,3 mg (bilirrubina total > 1,5-3 x LSN, N = 13) o insuficiencia hepática grave en 1,5 mg (bilirrubina total > 3 x LSN, N = 18). El AUC de la fracción libre en dosis normalizada fue un 27 % superior en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave en comparación con la de los pacientes con función hepática normal (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de ixazomib es similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min) según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional.

La farmacocinética de ixazomib se caracterizó en una dosis de 3 mg en pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina ≥ 90 mL/min, N = 18), insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min, N = 14) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requería diálisis (N = 6). El AUC de fracción libre fue un 38 % más alto en pacientes con insuficiencia renal grave o ERET que requería diálisis, en comparación con los pacientes con función renal normal. Las concentraciones de ixazomib previas y posteriores a la diálisis medidas durante la sesión de hemodiálisis fueron similares, lo que sugiere que ixazomib no es dializable (ver sección 4.2).

Edad, sexo, raza

No existió efecto clínicamente significativo sobre le edad (23-91 años), sexo, área de superficie corporal (1.2-2,7 m^2) o raza en el aclaramiento de ixazomib según los resultados del análisis de farmacociéntica poblacional. El AUC medio fue un 35 % superior en pacientes de raza asiática; no obstante, el AUC de ixazomib fue común entre los pacientes de raza blanca y de raza asiática.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Mutagenicidad

Ixazomib no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa (ensayo Ames) ni clastogénico en un ensayo de micronúcleos en médula ósea realizado en ratones. Ixazomib fue positivo en una prueba de clastogenicidad *in vitro* realizada con linfocitos periféricos humanos. No obstante, ixazomib fue negativo en un ensayo cometa *in vivo* realizado en ratones, en el que el porcentaje de ADN en cola se evaluó en el estómago y el hígado. Por consiguiente, con estas observaciones no se debe considerar que ixazomib represente un riesgo genotóxico.

Desarrollo reproductivo y embrionario

Ixazomib produce toxicidad embrionaria en ratas y conejos solo en dosis tóxicas para la madre y exposiciones ligeramente superiores a las observadas en pacientes a los que se administraba la dosis recomendada. No se realizaron ensayos de fertilidad y desarrollo embrionario prematuro y toxicología pre y postnatal, aunque sí una evaluación de los tejidos reproductivos en los ensayos globales de toxicidad. No existieron efectos debidos al tratamiento con ixazomib en órganos reproductivos masculinos o femeninos en los ensayos de hasta 6 meses de duración realizados en ratas y de hasta 9 meses de duración realizados en perros.

Toxicología y/ farmacología en animales

En los ensayos multiciclo a dosis repetida realizados en ratas y perros, los principales órganos diana incluyeron el tracto gastrointestinal, los tejidos linfoides y el sistema nervioso. En el ensayo de 9 meses (10 ciclos) realizado en perros a los que se administró por vía oral una pauta de dosificación igual a la pauta de tratamiento clínico (ciclo de 28 días), los efectos neuronales microscópicos fueron por lo general mínimos y solo observables con 0,2 mg/kg (4 mg/m^2). La mayoría de los hallazgos en órganos diana mostraron recuperación parcial o total tras interrumpir el tratamiento, con excepción de los hallazgos neuronales en el ganglio dorsal de las raíces lumbares y la columna dorsal.

Tras la administración por vía oral, un ensayo de la distribución en tejido realizado en ratas reveló que el cerebro y la médula espinal fueron de los tejidos con los niveles más bajos, lo que sugiere que la penetración de ixazomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser mínima. No obstante, se desconoce la relevancia en humanos.

Los ensayos pre- clínicos de seguridad farmacológica, tanto *in vitro* (en canales hERG) como *in vivo* (en ensayos telemétricos con perros tras la administración por vía oral) no demostraron efectos de ixazomib sobre las funciones cardiovascular o respiratoria con un AUC más de 8 veces superior a los valores clínicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

NINLARO 2,3 mg cápsulas

Contenido de la cápsula
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Talco

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio
Óxido de hierro rojo

Tinta de impresión
Goma laca
Propilenglicol
Hidróxido de potasio
Óxido de hierro negro

NINLARO 3 mg cápsulas

Contenido de la cápsula
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Talco

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio
Óxido de hierro negro

Tinta de impresión
Goma laca
Propilenglicol
Hidróxido de potasio
Óxido de hierro negro

NINLARO 4 mg cápsulas

Contenido de la cápsula
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Talco

Cubierta de la cápsula
Gelatina
Dióxido de titanio
Óxido de hierro amarillo
Óxido de hierro rojo

Tinta de impresión
Goma laca
Propilenglicol
Hidróxido de potasio
Óxido de hierro negro

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-aluminio/aluminio sellado dentro de un estuche de bolsillo que contiene una cápsula. Tres estuches de bolsillo conteniendo un blíster individual envasados en una caja.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ixazomib es citotóxico. La cápsula no se debe extraer hasta justo antes de usar. Las cápsulas no se deben abrir ni partir. Se debe evitar el contacto directo con el contenido de la cápsula. Si la cápsula se rompe, evitar levantar polvo mientras se está recogiendo. Si se produce contacto, lavar cuidadosamente con agua y jabón.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Titular e importador: Takeda Chile S.p.A., Eliodoro Yañez 2990, Of. 3A-1, Providencia, Santiago.
Bajo Licencia de: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Dinamarca.
Distribuido por: Inversiones Perilogistics Ltda., Av. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago.

Prospecto: Información para el usuario

NINLARO 2,3 mg cápsulas
NINLARO 3 mg cápsulas
NINLARO 4 mg cápsulas
ixazomib

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es NINLARO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NINLARO
3. Cómo tomar NINLARO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de NINLARO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es NINLARO y para qué se utiliza Qué es NINLARO

NINLARO es un medicamento antineoplásico que contiene ixazomib, un 'inhibidor del proteasoma'.

NINLARO se utiliza para el tratamiento de un cáncer de la médula ósea llamado mieloma múltiple. Su principio activo, ixazomib, actúa bloqueando la acción de los proteasomas. Los proteasomas son estructuras del interior de la célula que digieren proteínas y que son importantes para la supervivencia celular. Dado que el mieloma múltiple produce grandes cantidades de proteínas, el bloqueo de la acción de los proteasomas permite destruir las células cancerígenas
.

Para qué se utiliza NINLARO
NINLARO se utiliza para tratar a adultos con mieloma múltiple. NINLARO se administra en combinación con lenalidomida y dexametasona, dos medicamentos empleados para tratar el mieloma múltiple.

Qué es un mieloma múltiple
El mieloma múltiple es un cáncer de la sangre que afecta a un tipo de células, llamadas células plasmáticas. La célula plasmática es una célula sanguínea que normalmente produce proteínas para combatir infecciones. Las personas con mieloma múltiple presentan células plasmáticas cancerosas, también llamadas células del mieloma, que pueden dañar los huesos. Las proteínas producidas por las células del mieloma pueden dañar los riñones. El tratamiento del mieloma múltiple consiste en destruir las células del mieloma y reducir los síntomas de la enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar NINLARO

No tome NINLARO:
- si es alérgico a ixazomib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si desconoce si esto es aplicable a su caso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de tomar NINLARO.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar NINLARO si:
- tiene antecedentes de trastornos hemorrágicos
- tiene nauseas, vómitos o diarrea persistentes
- tiene antecedentes de problemas nerviosos, con inclusión de hormigueo y entumecimiento
- tiene antecedentes de hinchazón
- tiene una erupción cutánea persistente o una erupción cutánea grave con descamación de la piel y llagas en la boca (síndrome de Stevens-Johnson)
- tiene o ha tenido problemas hepáticos o renales, ya que es posible que haya que ajustar la dosis
- tiene o ha tenido lesiones en los vasos sanguíneos de menor tamaño, conocidas como microangiopatía trombótica o púrpura trombocitopénica trombótica. Informe a su médico si desarrolla fatiga, fiebre, moratones en la piel, hemorragias, descenso en el volumen de orina, hinchazón, confusión, pérdida de visión y convulsiones.

Su médico le examinará y someterá a una estrecha vigilancia durante el tratamiento. Antes de empezar a tomar NINLARO y durante el tratamiento, se le realizarán análisis sanguíneos para comprobar que tiene suficientes células sanguíneas.

Niños y adolescentes
El uso de NINLARO no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso de NINLARO con otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. Esto incluye cualquier medicamento obtenido sin receta médica, como son vitaminas o medicamentos a base de plantas. Otros medicamentos pueden afectar la forma en que actúa NINLARO. En concreto, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando alguno de los medicamentos siguientes: carbamazepina, fenitoina, rifampicina y hierba de San Juan (*hypericum* perforatum). Estos medicamentos deben evitarse ya que pueden reducir la efectividad de NINLARO.

Embarazo y lactancia
No se recomienda NINLARO durante el embarazo ya que puede dañar el feto. Se debe abandonar la lactancia mientras se está tomando NINLARO.

Evite quedarse embarazada o dar el pecho mientras esté siendo tratada con NINLARO. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si es mujer en edad fértil u hombre con capacidad de engendrar, debe adoptar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y 90 días posteriores al tratamiento. Las mujeres que empleen un método anticonceptivo hormonal deben, además, utilizar un método anticonceptivo de barrera. Informe inmediatamente a su médico si usted o su pareja se ha quedado embarazada mientras se le estaba administrando NINLARO.

Dado que NINLARO se administra en combinación con lenalidomida, debe atenerse al programa de prevención del embarazo de lenalidomida porque la lenalidomida puede ser dañina para el feto.

Ver el prospecto de lenalidomida y dexametasona para obtener información adicional acerca del

embarazo y la lactancia.

Conducción y uso de máquinas
NINLARO puede influir en su capacidad de conducir o utilizar máquinas. Puede sentir fatiga y mareos mientras toma NINLARO. No conduzca ni maneje máquinas si tiene estos efectos adversos.

3. Cómo tomar NINLARO

NINLARO debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento del mieloma múltiple. Siga siempre exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico o farmacéutico.

NINLARO se utiliza con lenalidomida (un medicamento que influye en la forma en que trabaja su sistema inmunológico) y dexametasona (un medicamento antiinflamatorio).

NINLARO, lenalidomida y dexametasona se toman en ciclos de cuatro semanas de tratamiento. NINLARO se toma una vez por semana (el mismo día de la semana) durante las tres primeras semanas de dicho ciclo.
La dosis recomendada es una cápsula de 4 mg tomada por vía oral.

La dosis recomendada de lenalidomida es de 25 mg tomada cada día durante las tres primeras semanas de un ciclo. La dosis recomendada de dexametasona es de 40 mg tomada una vez a la semana en el mismo día en las cuatro semanas del ciclo.

Pauta de tratamiento: NINLARO tomado con lenalidomida y dexametasona
Toma del medicamento

Ciclo de 28 días (ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		**Semana 2**		**Semana 3**		**Semana 4**	
	Día 1	Días 2 a 7	Día 8	Días 9 a 14	Día 15	Días 16 a 21	Día 22	Días 23 a 28
NINLARO	✔		✔		✔			
Lenalidomida	✔	✔ Diariamente	✔	✔ Diariamente	✔	✔ Diariamente		
Dexametasona	✔		✔		✔		✔	

Lea los prospectos de estos otros medicamentos para mayor información sobre de su uso y efectos.

Si tiene problemas de hígado o de riñón, su médico puede recetarle cápsulas de NINLARO de 3 mg. Si se producen efectos adversos, su médico puede recetarle cápsulas de NINLARO de 3 mg o 2,3 mg. Su médico también puede ajustar las dosis de los otros medicamentos

Cómo y cuándo toma NINLARO
- Tome NINLARO al menos una hora antes o al menos dos horas después de la comida.
- Trague la cápsula entera con agua. No parta, abra o mastique la cápsula.
- Evite que el contenido de la cápsula entre en contacto con su piel. Si el polvo entra accidentalmente en contacto con su piel, lave la piel cuidadosamente con agua y jabón. Si la cápsula se rompe, recoja el polvo procurando que no levante polvo al aire.

Si toma más NINLARO del que debe
Si toma más NINLARO del que debe, consulte inmediatamente a su médico o acuda al hospital. Lleve consigo el envase del medicamento.

Duración del tratamiento con NINLARO
Debe continuar el tratamiento hasta que su médico se lo diga.

Si olvidó tomar NINLARO
Si olvida o se retrasa en tomar una dosis, tome la dosis si faltan más de tres días o 72 horas hasta la siguiente dosis programada. No tome la dosis olvidada si faltan menos de tres días o 72 horas hasta la

siguiente dosis programada.

Si vomita después de tomar una dosis, no tome una dosis extra. Tome la siguiente dosis cuando esté programada

Si tiene otras preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe inmediatamente a su médico o farmacéutico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos graves muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:
- bajo recuento plaquetario (trombocitopenia), que puede incrementar el riesgo de hemorragia nasal y producir fácilmente moratones en la piel
- náuseas, vómitos y diarrea
- entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en las manos o los pies (neuropatía periférica)
- hinchazón en piernas o pies (edema periférico)
- erupciones en la piel con picor en algunas áreas del cuerpo o en todo el cuerpo
- tos, dolor o inflamación en el pecho o congestión nasal (bronquitis)

Adicionalmente, informe inmediatamente al médico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos raros que pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas:
- erupciones cutáneas graves en forma de manchas rojas hasta violeta (síndrome de Sweet) o erupción con descamación de la piel y llagas bucales (síndrome de Stevens-Johnson)
- debilidad muscular, falta de sensibilidad en los dedos de los pies y los pies o falta de movilidad en las piernas (mielitis transversa)
- alteraciones en la visión, alteraciones del estado mental o convulsiones (síndrome de encefalopatía posterior reversible)
- destrucción rápida de células cancerígenas, que puede provocar mareo, descenso del volumen de orina, confusión, vómitos, nauseas, hinchazón, falta de aire o alteraciones del ritmo cardíaco (síndrome de lisis tumoral)
- trastorno poco común de la sangre producido por coágulos sanguíneos que puede provocar fatiga, fiebre, moratones en la piel, hemorragias, como sangrado nasal, descenso en el volumen de orina, hinchazón, confusión, pérdida de visión y convulsiones (microangiopatía trombótica, púrpura trombocitopénica trombótica)

Otros posibles efectos adversos
Informe a su médico o farmacéutico si cualquiera de los siguientes efectos adversos se vuelve grave.

Efectos adversos muy frecuentes que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:
- estreñimiento
- dolor de espalda
- síntomas de resfriado (infección de las vías respiratorias altas)
- sensación de cansancio o debilidad (fatiga)
- descenso de células blancas, llamadas neutrófilos (neutropenia), que puede provocar un mayor riesgo de infección
- pocas ganas de comer (pérdida de apetito)
- ritmo cardiaco irregular (arritmia)
- problemas de la vista, como visión borrosa, sequedad ocular y conjuntivitis

Efectos adversos frecuentes que pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas:
- reactivación del virus de la varicela (herpes) que puede provocar erupción cutánea y dolor

(herpes zóster)
- baja presión arterial (hipotensión)
- falta de aire o tos o sibilancia (insuficiencia cardíaca)
- coloración amarilla en ojos y piel (ictericia, que puede ser síntoma de insuficiencia hepática)
- niveles bajos de potasio en sangre (hipocaliemia)

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de NINLARO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster, en el estuche del blister y la caja después de VENCE. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No extraer la cápsula hasta el momento en que se necesite una dosis.

No utilice este medicamento si observa daños o signos de manipulación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de NINLARO
NINLARO 2,3 mg cápsula dura:
- La sustancia activa es ixazomib. Cada cápsula contiene 2,3 mg de ixazomib (equivalente a 3,3 mg de citrato de ixazomib).
- Los excipientes son:
- En la cápsula: celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco.
- La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro rojo (E172).
- La tinta de impresión contiene: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro (E172).

NINLARO 3 mg cápsula dura:
- La sustancia activa es ixazomib. Cada cápsula contiene 3 mg de ixazomib (equivalente a 4,3 mg de citrato de ixazomib).
- Los excipientes son:
  - En la cápsula: celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco.
  - La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio y óxido de hierro negro
  - La tinta de impresión contiene: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

NINLARO 4 mg cápsula:
- La sustancia activa es ixazomib. Cada cápsula contiene 4 mg de ixazomib (equivalente a 5,7 mg de citrato de ixazomib).
- Los excipientes son:
  - En la cápsula: celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco.
  - La cubierta de la cápsula contiene: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo
  - La tinta de impresión contiene: goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

Aspecto de NINLARO y contenido del envase
NINLARO 2,3 mg cápsula dura: rosa claro, tamaño 4, marcada con "Takeda" en la cubierta y "2,3 mg" en el cuerpo con tinta negra.

NINLARO 3 mg cápsula dura: gris claro, tamaño 4, marcada con "Takeda" en la cubierta y "3 mg" en el cuerpo con tinta negra.

NINLARO 4 mg cápsula dura: naranja claro, tamaño 3, marcada con "Takeda" en la cubierta y "4 mg" en el cuerpo con tinta negra.

Cada caja contiene 3 cápsulas duras (tres cajas individuales, cada una con un blíster sellado en el interior de un estuche. Cada blíster contiene una cápsula).

Titular e importador: Takeda Chile S.p.A., Eliodoro Yañez 2990, Of. 3A-1, Providencia, Santiago.
Bajo Licencia de: Takeda Pharma A/S, Delta Park 45, 2665 Vallensbæk Strand, Dinamarca.
Distribuido por: Inversiones Perilogistics Ltda., Av. Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago.