

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 2,3 mg harde capsules  
NINLARO 3 mg harde capsules  
NINLARO 4 mg harde capsules

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

### NINLARO 2,3 mg harde capsules

Elke capsule bevat 2,3 mg ixazomib (als 3,3 mg ixazomibcitraat).

### NINLARO 3 mg harde capsules

Elke capsule bevat 3 mg ixazomib (als 4,3 mg ixazomibcitraat)

### NINLARO 4 mg harde capsules

Elke capsule bevat 4 mg ixazomib (als 5,7 mg ixazomibcitraat)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Harde capsule

### NINLARO 2,3 mg harde capsules

Lichtroze, grootte 4 harde gelatinecapsule, met aanduiding 'Takeda' op de bovenkant en '2.3 mg' op de onderkant in zwarte inkt.

### NINLARO 3 mg harde capsules

Lichtgrijze, grootte 4 harde gelatinecapsule, met aanduiding 'Takeda' op de bovenkant en '3 mg' op de onderkant in zwarte inkt.

### NINLARO 4 mg harde capsules

Lichtoranje, grootte 3 harde gelatinecapsule, met aanduiding 'Takeda' op de bovenkant en '4 mg' op de onderkant in zwarte inkt.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

NINLARO in combinatie met lenalidomide en dexamethason is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met multipel myeloom die ten minste één eerdere therapie toegediend hebben gekregen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling moet geïnitieerd en gecontroleerd worden onder toezicht van een arts die ervaring heeft in het behandelen van multipel myeloom.

## Dosering

De aanbevolen startdosis ixazomib bedraagt 4 mg oraal toegediend, eenmaal per week op Dag 1, 8 en 15 van een 28-daagse behandelingscyclus.

De aanbevolen startdosis lenalidomide bedraagt 25 mg dagelijks toegediend op Dag 1 tot en met 21 van een 28-daagse behandelingscyclus.

De aanbevolen startdosis dexamethason bedraagt 40 mg toegediend op Dag 1, 8, 15 en 22 van een 28-daagse behandelingscyclus.

### **Doseringsschema: ixazomib ingenomen met lenalidomide en dexamethason**

<b>28-daagse cyclus (cyclus van 4 weken)</b>								
	<b>Week 1</b>		<b>Week 2</b>		<b>Week 3</b>		<b>Week 4</b>	
	Dag 1	Dagen 2 t/m 7	Dag 8	Dagen 9 t/m 14	Dag 15	Dagen 16 t/m 21	Dag 22	Dagen 23 t/m 28
Ixazomib	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ Dagelijks	✓	✓ Dagelijks	✓	✓ Dagelijks		
Dexamethason	✓		✓		✓		✓	

✓ = geneesmiddel innemen

Voor meer informatie over lenalidomide en dexamethason raadpleegt u de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van deze geneesmiddelen.

Alvorens een nieuwe behandelingscyclus te starten dient/dienen:

- de absolute neutrofielentelling  $\geq 1.000/\text{mm}^3$  te zijn;
- de trombocytentelling  $\geq 75.000/\text{mm}^3$  te zijn;
- niet-hematologische toxiciteiten, naar het oordeel van de arts, in het algemeen te zijn hersteld tot de begintoestand van de patiënt of  $\leq$  Graad 1.

De behandeling moet worden voortgezet tot aan progressie van ziekte of onaanvaardbare toxiciteit. De behandeling met ixazomib in combinatie met lenalidomide en dexamethason gedurende meer dan 24 cycli moet gebaseerd worden op een beoordeling van de individuele voor- en nadelen, omdat er slechts beperkte gegevens beschikbaar zijn over de verdraagbaarheid en toxiciteit na 24 cycli (zie rubriek 5.1).

### Uitgestelde of overgeslagen doses

Indien een dosis ixazomib later is ingenomen of overgeslagen is, moet de dosis enkel worden ingenomen als de volgende dosis over  $\geq 72$  uur gepland is. Een overgeslagen dosis mag niet binnen 72 uur van de volgende geplande dosis worden ingenomen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen ter compensatie van een overgeslagen dosis.

Als de patiënt na inname van een dosis moet braken, mag de dosis niet herhaald worden maar moet de volgende dosis worden ingenomen op het geplande tijdstip.

### Dosisaanpassingen

De stappen voor verlaging van de dosis ixazomib staan weergegeven in Tabel 1 en de richtlijnen voor dosisaanpassing worden in Tabel 2 gegeven.

**Tabel 1: Stappen voor verlaging van de dosis ixazomib**

Aanbevolen startdosis*	Eerste verlaging tot	Tweede verlaging tot	Stopzetten
4 mg	3 mg	2,3 mg	

\* Aanbevolen verlaagde dosis van 3 mg bij aanwezigheid van matige of ernstige leverfunctiestoornis, ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease* - ESRD) waarbij dialyse noodzakelijk is.

Een aanpak met alternerende dosisaanpassing wordt aanbevolen voor ixazomib en lenalidomide voor overlappende toxiciteiten van trombocytopenie, neutropenie en rash. Bij deze toxiciteiten is de eerste stap in de dosisaanpassing het staken/verlagen van lenalidomide. Raadpleeg rubriek 4.2 van de SPC van lenalidomide voor de stappen voor dosisverlaging bij deze toxiciteiten.

**Tabel 2: Richtlijnen voor dosisaanpassingen voor ixazomib in combinatie met lenalidomide en dexamethason**

Hematologische toxiciteiten	Aanbevolen acties
<b>Trombocytopenie (trombocytentelling)</b>	
Trombocytentelling < 30.000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dien geen ixazomib en lenalidomide toe totdat de trombocytentelling <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math> bedraagt.</li> <li>• Na herstel: hervat lenalidomide met de eerstvolgende lagere dosis volgens de SPC en hervat ixazomib met de meest recente dosis.</li> <li>• Als de trombocytentelling opnieuw terugvalt tot &lt; 30.000/mm<sup>3</sup>, staak ixazomib en lenalidomide totdat de trombocytentelling <math>\geq 30.000/\text{mm}^3</math> bedraagt.</li> <li>• Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis en hervat lenalidomide met de meest recente dosis.*</li> </ul>
<b>Neutropenie (absolute neutrofielentelling)</b>	
Absolute neutrofielentelling < 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dien geen ixazomib en lenalidomide toe totdat de absolute neutrofielentelling <math>\geq 500/\text{mm}^3</math> bedraagt. Overweeg het toevoegen van G-CSF conform de klinische richtlijnen.</li> <li>• Na herstel: hervat lenalidomide met de eerstvolgende lagere dosis volgens de voorschrijfinformatie en hervat ixazomib met de meest recente dosis.</li> <li>• Als de absolute neutrofielentelling opnieuw terugvalt tot &lt; 500/mm<sup>3</sup>, staak ixazomib en lenalidomide totdat de absolute neutrofielentelling weer <math>\geq 500/\text{mm}^3</math> bedraagt.</li> <li>• Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis en hervat lenalidomide met de meest recente dosis.*</li> </ul>

**Tabel 2: Richtlijnen voor dosisaanpassingen voor ixazomib in combinatie met lenalidomide en dexamethason**

<b>Hematologische toxiciteiten</b>	<b>Aanbevolen acties</b>
<b>Niet-hematologische toxiciteiten</b>	<b>Aanbevolen acties</b>
<b>Rash</b>	
Graad <sup>†</sup> 2 of 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dien geen lenalidomide toe totdat de rash is hersteld tot <math>\leq</math> Graad 1.</li> <li>• Na herstel: hervat lenalidomide met de eerstvolgende lagere dosis volgens de SPC.</li> <li>• Indien opnieuw rash Graad 2 of 3 optreedt, staak ixazomib en lenalidomide totdat de rash is hersteld tot <math>\leq</math> Graad 1.</li> <li>• Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis en hervat lenalidomide met de meest recente dosis.*</li> </ul>
Graad 4	Staak het behandelregime.
<b>Perifere neuropathie</b>	
Perifere neuropathie Graad 1 met pijn of perifere neuropathie Graad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dien geen ixazomib toe totdat de perifere neuropathie hersteld is tot <math>\leq</math> Graad 1 zonder pijn of het uitgangsniveau van de patiënt.</li> <li>• Na herstel: hervat ixazomib met de meest recente dosis.</li> </ul>
Perifere neuropathie Graad 2 met pijn of perifere neuropathie Graad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak het gebruik van ixazomib. Toxiciteiten moeten, naar inzicht van de arts, in het algemeen worden teruggebracht tot de aanvangswaarde van de patiënt of <math>\leq</math> Graad 1 voordat ixazomib wordt hervat.</li> <li>• Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis.</li> </ul>
Perifere neuropathie Graad 4	Staak het behandelregime.
<b>Overige niet-hematologische toxiciteiten</b>	
Overige niet-hematologische toxiciteiten Graad 3 of 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Staak het gebruik van ixazomib. Toxiciteiten moeten, naar het oordeel van de arts, in het algemeen worden teruggebracht tot de begintoestand van de patiënt of maximaal Graad 1 voordat ixazomib wordt hervat.</li> <li>• Indien toe te schrijven aan ixazomib, hervat ixazomib na herstel met de eerstvolgende lagere dosis.</li> </ul>

\* Bij terugkerende voorvallen moet de dosisaanpassing van lenalidomide en ixazomib worden afgewisseld.

<sup>†</sup> Classificatie gebaseerd op de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het *National Cancer Institute* Versie 4.03.

### Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

Antivirale profylaxe moet worden overwogen bij patiënten die met ixazomib worden behandeld om het risico op reactivering van herpes zoster te verlagen. Bij patiënten die tijdens de studies met ixazomib antivirale profylaxe kregen, kwam infectie met herpes zoster minder voor dan bij patiënten die geen profylaxe kregen.

Tromboseprofylaxe wordt aanbevolen bij patiënten die worden behandeld met ixazomib in combinatie met lenalidomide en dexamethason, en moet worden gebaseerd op een beoordeling van de onderliggende risico's en de klinische toestand van de patiënt.

Voor overige gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die mogelijk noodzakelijk zijn, raadpleegt u de huidige SPC van lenalidomide en dexamethason.

## Speciale patiëntenpopulaties

### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing van ixazomib vereist bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar.

De stopzetting van de behandeling bij patiënten > 75 jaar werd gerapporteerd bij 13 patiënten (28%) met het ixazomib-regime en 10 patiënten (16%) met het placeboregime. Hartaritmieën werden bij patiënten > 75 jaar geobserveerd bij 10 patiënten (21%) met het ixazomib-regime en 9 patiënten (15%) met het placeboregime.

### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing van ixazomib vereist bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine  $\leq$  bovengrens van de normaalwaarde [*upper limit of normal* of ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] > ULN of totaal bilirubine > 1-1,5 x ULN en elke ASAT-waarde). De verlaagde dosis van 3 mg wordt aanbevolen bij patiënten met een matige (totaal bilirubine > 1,5-3 x ULN) of ernstige (totaal bilirubine > 3 x ULN) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing van ixazomib vereist bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\geq$  30 ml/min). De verlaagde dosis van 3 mg wordt aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (ESRD) waarbij dialyse noodzakelijk is. ixazomib is niet dialyseerbaar en kan daarom worden toegediend zonder rekening te houden met het tijdstip van de dialyse (zie rubriek 5.2.).

Raadpleeg de SPC van lenalidomide voor dosisaanbevelingen voor patiënten met een nierfunctiestoornis.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van ixazomib bij kinderen tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

ixazomib is voor oraal gebruik.

ixazomib moet op Dag 1, 8 en 15 van elke behandelingscyclus ongeveer op dezelfde tijd worden ingenomen, ten minste 1 uur vóór of ten minste 2 uur na de inname van voedsel (zie rubriek 5.2). De capsule moet in zijn geheel met water worden ingeslikt. Capsules mogen niet fijn gemaakt, gekauwd of geopend worden (zie rubriek 6.6).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Omdat ixazomib wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en dexamethason, moet u de SPC van deze geneesmiddelen raadplegen voor bijkomende contra-indicaties.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Omdat ixazomib wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en dexamethason, moet u de SPC van deze geneesmiddelen raadplegen voor bijkomende bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik.

### Trombocytopenie

Met ixazomib werd trombocytopenie gemeld (zie rubriek 4.8) met nadirs van de trombocyten die meestal optreden tussen Dag 14-21 van elke 28-daagse cyclus met herstel tot het uitgangsniveau aan het begin van de volgende cyclus (zie rubriek 4.8).

Tijdens de behandeling met ixazomib moet de trombocytentelling ten minste maandelijks worden gecontroleerd. Tijdens de eerste drie cycli moet een frequentere controle worden overwogen conform de SPC van lenalidomide. Trombocytopenie kan volgens de standaard medische richtlijnen onder controle worden gehouden met dosisaanpassingen (zie rubriek 4.2) en trombocytentransfusies.

### Gastro-intestinale toxiciteiten

Met ixazomib is diarree, constipatie, misselijkheid en braken gemeld, waarvoor soms het gebruik van anti-emetica, antidiarree middelen en ondersteunende zorg noodzakelijk was (zie rubriek 4.8). De dosis moet worden aangepast bij ernstige (Graad 3-4) symptomen (zie rubriek 4.2). Bij ernstige gastro-intestinale bijwerkingen wordt aanbevolen om het kaliumgehalte in het serum te controleren.

### Perifere neuropathie

Met ixazomib is perifere neuropathie gemeld (zie rubriek 4.8). De patiënt moet worden bewaakt op symptomen van perifere neuropathie. Bij patiënten die nieuwe of verergerende perifere neuropathie ervaren, moet de dosis mogelijk worden aangepast (zie rubriek 4.2).

### Perifeer oedeem

Met ixazomib is perifeer oedeem gemeld (zie rubriek 4.8). De patiënt moet worden onderzocht op onderliggende oorzaken en moet zo nodig ondersteunende zorg krijgen. De dosis dexamethason moet worden aangepast overeenkomstig de voorschrijfinformatie van dexamethason, of de dosis van ixazomib conform Graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2).

### Cutane reacties

Met ixazomib is rash gemeld (zie rubriek 4.8). Rash moet worden behandeld met ondersteunende zorg of een dosisaanpassing in het geval van Graad 2 of hoger (zie rubriek 4.2). Ook ernstige cutane bijwerkingen ('*severe cutaneous adverse reactions*': SCAR's) zoals toxische epidermale necrolyse (TEN) en het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn in zeldzame gevallen gemeld in verband met een behandeling met ixazomib (zie rubriek 4.8). Bij het voorschrijven moeten patiënten worden voorgelicht over de tekenen en symptomen, en ze moeten nauwgezet worden gecontroleerd op huidreacties. Als er sprake is van tekenen en symptomen die kunnen wijzen op deze reacties, moet ixazomib onmiddellijk worden gestaakt en (zoals gepast) een andere behandeling worden overwogen.

Als de patiënt bij het gebruik van ixazomib een ernstige reactie heeft ontwikkeld, zoals SJS of TEN, mag de behandeling met ixazomib op geen enkel moment bij deze patiënt worden hervat.

### Trombotische microangiopathie

Bij patiënten die ixazomib kregen, zijn gevallen van trombotische microangiopathie (TMA), inclusief trombotische trombocytopenische purpura (TTP) gemeld. Sommige van deze gevallen hadden een fatale afloop. De patiënt moet worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van TMA. Indien de diagnose wordt vermoed, dient het gebruik van ixazomib te worden gestaakt en moet de patiënt worden beoordeeld op mogelijke TMA. Indien de diagnose van TMA is uitgesloten, kan de behandeling met ixazomib worden hervat. De veiligheid van het hervatten van de behandeling met ixazomib bij patiënten die eerder TMA hebben gehad, is niet bekend.

## Hepatotoxiciteit

Met ixazomib zijn zelden geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, hepatocellulair letsel, leversteatose, cholestatische hepatitis en hepatotoxiciteit gemeld (zie rubriek 4.8). Leverenzymen moeten regelmatig worden gecontroleerd en de dosis moet worden aangepast bij symptomen van Graad 3 of 4 (zie rubriek 4.2).

## Zwangerschap

Tijdens de behandeling met ixazomib moeten vrouwen vermijden zwanger te worden. Indien ixazomib tijdens de zwangerschap wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt tijdens het gebruik van ixazomib, moet de patiënt op de hoogte worden gebracht van de mogelijke gevaren voor de foetus.

Vruchtbare vrouwen moeten een uiterst effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens de behandeling met ixazomib en gedurende 90 dagen na het staken van de behandeling (zie rubrieken 4.5 en 4.6). Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, moeten daarnaast een barrièremethode gebruiken.

## Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) kwam voor bij patiënten die werden behandeld met ixazomib. PRES is een zeldzame, reversibele neurologische aandoening die zich kan voordoen met epileptische aanvallen, hypertensie, hoofdpijn, veranderd bewustzijn en visusstoornissen. Beeldvorming van de hersenen, bij voorkeur *Magnetic Resonance Imaging*, wordt gebruikt om de diagnose te bevestigen. Bij patiënten die PRES ontwikkelen, moet ixazomib worden gestopt.

## Sterke CYP3A-inductoren

Sterke inductoren kunnen de werkzaamheid van ixazomib verlagen. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van sterke CYP3A-inductoren zoals carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) worden vermeden (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Controleer de patiënt nauwlettend op ziekteverschijnselen indien gelijktijdige toediening met een sterke CYP3A-inductor niet kan worden vermeden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Farmacokinetische interacties

#### CYP-remmers

Gelijktijdige toediening van ixazomib met claritromycine, een sterke CYP3A-remmer, leidde niet tot een klinisch betekenisvolle verandering in de systemische blootstelling van ixazomib. De  $C_{max}$  van ixazomib daalde met 4% en de AUC steeg met 11%. Daarom is er geen dosisaanpassing vereist voor ixazomib bij gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-remmers.

Gelijktijdige toediening van ixazomib met sterke CYP1A2-remmers leidde niet tot een klinisch betekenisvolle verandering in de systemische blootstelling van ixazomib, gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische (FK) populatie-analyse. Daarom is er geen dosisaanpassing vereist voor ixazomib bij gelijktijdige toediening van sterke CYP1A2-remmers.



### CYP-inductoren

Door de gelijktijdige toediening van ixazomib en rifampicine daalde de  $C_{max}$  van ixazomib met 54% en de AUC met 74%. Daarom wordt de gelijktijdige toediening van sterke CYP3A-inductoren en ixazomib niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Het effect van ixazomib op andere geneesmiddelen

Ixazomib is geen omkeerbare of tijdafhankelijke remmer van CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 of 3A4/5. Ixazomib induceerde niet de activiteit van CYP1A2, CYP2B6 en CYP3A4/5 of van de spiegels van de bijbehorende immuunreactieve eiwitten. Er wordt niet verwacht dat ixazomib geneesmiddeleninteracties veroorzaakt via CYP-remming of -inductie.

### Transporter-gebaseerde interacties

Ixazomib is een substraat met lage affiniteit van P-gp. Ixazomib is geen substraat van BCRP, MRP2 of hepatische OATP's. Ixazomib is geen remmer van P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2-K. Er wordt niet verwacht dat ixazomib transporter-gemedieerde geneesmiddeleninteracties veroorzaakt.

### Orale anticonceptiemiddelen

Wanneer ixazomib wordt toegediend in combinatie met dexamethason, waarvan bekend is dat het een zwakke tot matige inductor is van CYP3A4 alsook van andere enzymen en transporters, moet rekening worden gehouden met het risico op een verminderde werkzaamheid van orale anticonceptie. Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, moeten daarnaast een barrièremethode gebruiken.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Aangezien ixazomib wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en dexamethason, raadpleeg de SPC van deze geneesmiddelen voor aanvullende informatie over vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding.

### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mannelijke en vrouwelijke patiënten die kinderen kunnen verwekken/krijgen, moeten tijdens de behandeling en gedurende 90 dagen daarna effectieve anticonceptiemethoden gebruiken. Ixazomib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Wanneer ixazomib wordt toegediend in combinatie met dexamethason, waarvan bekend is dat het een zwakke tot matige inductor is van CYP3A4 alsook van andere enzymen en transporters, moet rekening worden gehouden met het risico op een verminderde werkzaamheid van orale anticonceptie. Vrouwen die orale hormonale anticonceptie gebruiken, moeten daarom daarnaast een barrièremethode gebruiken.

### Zwangerschap

Ixazomib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij zwangere vrouwen, omdat de foetus bij toediening van dit geneesmiddel schade kan oplopen. Daarom dienen vrouwen te vermijden zwanger te worden tijdens de behandeling met ixazomib.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ixazomib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Ixazomib wordt toegediend in combinatie met lenalidomide dat structureel verwant is aan thalidomide. Van thalidomide is bekend dat het bij mensen teratogeen actief is en ernstige levensbedreigende

congenitale afwijkingen veroorzaakt. Bij gebruik van lenalidomide bij mensen tijdens de zwangerschap wordt een teratogeen effect verwacht. Bij alle patiënten moet worden voldaan aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma voor lenalidomide, tenzij er betrouwbaar bewijs is dat de patiënt niet zwanger kan worden. Zie ook de huidige SPC van lenalidomide.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of ixazomib of zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Er zijn geen gegevens uit dieronderzoek beschikbaar. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten en daarom moet de borstvoeding worden gestaakt.

ixazomib wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en vanwege het gebruik van lenalidomide moet de borstvoeding worden gestaakt.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsstudies met ixazomib uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

ixazomib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bij klinische studies zijn vermoeidheid en duizeligheid waargenomen. Patiënten moet worden geadviseerd niet te rijden en geen machines te bedienen als ze deze symptomen ervaren.

## **4.8 Bijwerkingen**

Omdat ixazomib wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en dexamethason, moet u de SPC van deze geneesmiddelen raadplegen voor bijkomende bijwerkingen.

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van NINLARO is gebaseerd op de beschikbare klinische gegevens en de tot nu toe beschikbare postmarketingervaring. De hieronder en in tabel 3 beschreven frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens die zijn gegenereerd uit klinische studies.

Tenzij anders aangegeven, zijn de onderstaande gegevens de verzamelde veiligheidsgegevens van de wereldwijde centrale fase 3-studie C16010 (N = 720) en de dubbelblinde, placebogecontroleerde C16010-China Continuation Studie (N = 115). De vaakst gemelde bijwerkingen ( $\geq 20\%$ ) onder 418 patiënten die met het ixazomib-regime werden behandeld en 417 patiënten die met het placeboregime werden behandeld, waren diarree (47% vs. 38%), trombocytopenie (41% vs. 24%), neutropenie (37% vs. 36%), constipatie (31% vs. 24%), bovenste-luchtweginfectie (28% vs. 24%), perifere neuropathie (28% vs. 22%), misselijkheid (28% vs. 20%), rugpijn (25% vs. 21%), rash (25% vs. 15%), perifeer oedeem (24% vs. 19%), braken (23% vs. 12%) en bronchitis (20% vs. 15%). Bij  $\geq 2\%$  van de patiënten werden ernstige bijwerkingen gemeld, waaronder diarree (3%), trombocytopenie (2%) en bronchitis (2%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende aanduidingen worden gebruikt voor de classificatie van de frequentie van een bijwerking: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt op frequentie, met de meest frequent voorkomende reactie als eerste. Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met ixazomib in combinatie met lenalidomide en dexamethason (alle graden, Graad 3 en Graad 4)**

Systeem/orgaanklasse / bijwerking	Bijwerkingen (alle graden)	Bijwerkingen Graad 3	Bijwerkingen Graad 4
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>			
Bovenste-luchtweginfectie	Zeer vaak	Vaak	
Bronchitis	Zeer vaak	Vaak	
Herpes zoster	Vaak	Vaak	
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>			
Trombocytopenie*	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Neutropenie*	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Trombotische microangiopathie	Zelden		Zelden
Trombotische trombocytopenische purpura†	Zelden	Zelden	Zelden
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			
Anafylactische reactie†	Zelden	Zeer zelden	Zeer zelden
Angio-oedeem†	Zelden	Zelden	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>			
Tumorlyssyndroom†	Zelden	Zelden	Zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>			
Perifere neuropathieën*	Zeer vaak	Vaak	
Posterieur reversibele encefalopathie-aandoeningen*†	Zelden	Zelden	Zelden
Myelitis transversa†	Zelden	Zelden	
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>			
Diarree	Zeer vaak	Vaak	
Constipatie	Zeer vaak	Soms	
Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak	
Braken	Zeer vaak	Soms	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>			
Rash*	Zeer vaak	Vaak	
Stevens-Johnson-syndroom†	Zelden	Zelden	
Acute febriele neutrofiele dermatose	Zelden	Zelden	
Toxische epidermale necrolyse†	Zelden		Zelden
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>			
Rugpijn	Zeer vaak	Soms	
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>			
Perifeer oedeem	Zeer vaak	Vaak	

\* Staat voor een verzameling van voorkeurstermen

†Gemeld buiten de fase 3-studies

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### Stopzettingen

Met het ixazomib-regime werd voor elke bijwerking minimaal één van de drie geneesmiddelen stopgezet bij  $\leq 3\%$  van de patiënten.

#### Trombocytopenie

Twee procent van de patiënten zowel met het ixazomib-regime als met het placeboregime had tijdens de behandeling een trombocytentelling van  $\leq 10.000/\text{mm}^3$ . In beide regimes had minder dan 1% van

de patiënten tijdens de behandeling een trombocytentelling van  $\leq 5.000/\text{mm}^3$ . Bij 2% van de patiënten met het ixazomib-regime en 3% van de patiënten met het placeboregime leidde trombocytopenie tot stopzetting van minstens één van de drie geneesmiddelen. Trombocytopenie leidde niet tot een toename van bloedingsvoorvallen of trombocytentransfusies.

### Gastro-intestinale toxiciteiten

Bij 2% van de patiënten met het ixazomib-regime en 1% van de patiënten met het placeboregime leidde diarree tot stopzetting van minstens één van de drie geneesmiddelen.

### Rash

Rash trad op bij 25% van de patiënten met het ixazomib-regime in vergelijking met 15% van de patiënten met het placeboregime. Het meest voorkomende type rash in beide regimes was maculopapuleuze en maculeuze rash. Rash Graad 3 trad op bij 3% van de patiënten met het ixazomib-regime in vergelijking met 2% van de patiënten met het placeboregime. Bij  $< 1\%$  van de patiënten met beide regimes leidde rash tot stopzetting van minstens één van de drie geneesmiddelen.

### Perifere neuropathie

Perifere neuropathie trad op bij 28% van de patiënten met het ixazomib-regime in vergelijking met 22% van de patiënten met het placeboregime. Bij 2% van de patiënten in het ixazomib-regime werden bijwerkingen Graad 3 van perifere neuropathie gemeld in vergelijking met 1% bij de patiënten in het placeboregime. De vaakst gemelde reactie was perifere sensorische neuropathie (21% en 15% in respectievelijk het ixazomib- en placeboregime). Perifere motorische neuropathie werd in beide regimes niet vaak gemeld ( $< 1\%$ ). Bij 3% van de patiënten in het ixazomib-regime leidde perifere neuropathie tot stopzetting van minstens één van de drie geneesmiddelen, in vergelijking met  $< 1\%$  van de patiënten in het placeboregime.

### Oogaandoeningen

Oogaandoeningen werden met veel verschillende voorkeurstermen gemeld maar bij elkaar genomen was de frequentie 34% bij patiënten met het ixazomib-regime en 28% bij patiënten met het placebo-regime. De meest voorkomende bijwerkingen waren wazig zien (6% met het ixazomib-regime en 5% bij het placeboregime), droge ogen (6% met het ixazomib-regime en 1% met het placebo-regime), conjunctivitis (8% met het ixazomib-regime en 2% met het placeboregime) en cataract (13% met het ixazomib-regime en 17% bij het placeboregime). Bijwerkingen van Graad 3 werden gemeld bij 6% van de patiënten met het ixazomib-regime en 8% van de patiënten met het placeboregime.

### Overige bijwerkingen

In de verzamelde gegevens van de wereldwijde centrale fase 3-studie C16010 (N = 720) en de dubbelblinde, placebogecontroleerde C16010-China Continuation Studie (N = 115) traden de volgende bijwerkingen in de ixazomib- en placeboregimes op met een vergelijkbare frequentie: vermoeidheid (28% vs. 26%), verminderde eetlust (13% vs. 11%), hypotensie (5% vs. 4%), hartfalen<sup>†</sup> (elk 5%), aritmie<sup>†</sup> (17% vs. 16%) en leverfunctiestoornis waaronder enzymveranderingen<sup>†</sup> (11% vs. 9%).

De frequentie van ernstige (Graad 3-4) gevallen van hypokaliëmie was hoger met het ixazomib-regime (7%) dan met het placeboregime (2%).

Schimmel- en viruspneumonie met fatale afloop werden zelden gemeld bij patiënten die de combinatie ixazomib, lenalidomide en dexamethason kregen.

<sup>†</sup> Gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdrachten (SMQ's)

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Er zijn gevallen bekend van patiënten met een overdosering NINLARO. De symptomen van een overdosering komen in het algemeen overeen met de bekende risico's van NINLARO (zie rubriek 4.8). Overdosering van 12 mg (op hetzelfde moment ingenomen) heeft geresulteerd in ernstige bijwerkingen zoals ernstige misselijkheid, aspiratiepneumonie, multiorgaanfunctiesyndroom en de dood.

Er is geen specifiek tegengif bekend voor een ixazomib-overdosering. In het geval van een overdosering moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd op bijwerkingen (zie rubriek 4.8) en moet passende ondersteunende zorg worden geboden. Ixazomib is niet dialyseerbaar (zie rubriek 5.2).

Overdosering kwam het vaakst voor bij patiënten die net begonnen met een behandeling met NINLARO. Patiënten die beginnen met de behandeling moeten op de hoogte worden gebracht van het belang van het zorgvuldig volgen van de doseringsinstructies. Instrueer patiënten de aanbevolen dosering volgens instructie in te nemen, omdat overdosering kan leiden tot de dood.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, overige antineoplastische middelen, ATC-code: L01XG03

#### Werkingsmechanisme

Ixazomibcitraat, een prodrug, is een bestanddeel dat onder fysiologische omstandigheden snel hydrolyseert tot zijn biologisch actieve vorm: ixazomib.

Ixazomib is een orale, zeer selectieve en reversibele proteasoomremmer. Ixazomib bindt zich bij voorkeur aan en remt de chymotrypsine-achtige activiteit van de bèta 5-subeenheid van het 20S-proteasoom.

Ixazomib induceert *in vitro* apoptose van verschillende tumorceltypen. Ixazomib vertoonde *in vitro* cytotoxiciteit tegen myeloomcellen van patiënten die gerecidiveerd waren na verscheidene eerdere behandelingen, waaronder bortezomib, lenalidomide en dexamethason. De combinatie van ixazomib en lenalidomide vertoonde synergistische cytotoxische effecten in verschillende myeloomcellijnen. *In vivo* liet ixazomib antitumoractiviteit zien in verschillende xenograft-tumormodellen, waaronder modellen van multipel myeloom. *In vitro* had ixazomib invloed op celtypen die werden aangetroffen in de micro-omgeving van het beenmerg, waaronder vasculaire endotheelcellen, osteoclasten en osteoblasten.

#### Cardiale elektrofysiologie

Ixazomib verlengde niet het QTc-interval bij klinisch relevante blootstellingen, gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetisch-farmacodynamische analyse van gegevens van 245 patiënten. Bij de dosis van 4 mg werd de gemiddelde afwijking in QTcF ten opzichte van het uitgangsniveau op 0,07 msec geschat (90% BI; -0,22; 0,36) op basis van de modelgebaseerde analyse. Er was geen

waarneembaar verband tussen de concentratie ixazomib en het RR-interval, wat suggereert dat ixazomib geen klinisch betekenisvol effect heeft op de hartfrequentie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ixazomib in combinatie met lenalidomide en dexamethason werden beoordeeld in een internationale, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische fase 3-superioriteitsstudie (C16010) bij patiënten met gerecidiveerd en/of refractair multipel myeloom die ten minste één eerdere behandeling hadden gekregen. In totaal werden 722 patiënten ('*intent-to-treat*'-populatie [ITT]) gerandomiseerd in de verhouding 1:1 voor ofwel de combinatie van ixazomib, lenalidomide en dexamethason (N = 360; ixazomib-regime) ofwel placebo, lenalidomide en dexamethason (N = 362; placeboregime) tot aan progressie van ziekte of een onaanvaardbare toxiciteit. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, hadden multipel myeloom dat refractair was (waaronder primair refractair), waren gerecidiveerd na een eerdere behandeling, of waren gerecidiveerd en refractair voor een eerdere behandeling. Patiënten die voorafgaand aan de ziekteprogressie van behandeling wisselden, kwamen in aanmerking voor deelname, net als patiënten met gecontroleerde cardiovasculaire aandoeningen. Patiënten die refractair waren voor lenalidomide of proteasoomremmers, en patiënten die meer dan drie eerdere behandelingen hadden gekregen, werden uitgesloten van de fase 3-studie. Voor deze studie werd refractaire ziekte gedefinieerd als ziekteprogressie bij behandeling of progressie binnen 60 dagen na de laatste dosis lenalidomide of een proteasoomremmer. Er zijn slechts beperkte gegevens over deze patiënten beschikbaar en daarom wordt een zorgvuldige beoordeling van de risico's en voordelen aanbevolen alvorens het ixazomib-regime te starten.

Conform de SPC van lenalidomide werd tromboseprofylaxe aanbevolen voor alle patiënten in beide behandelgroepen. Gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen, zoals anti-emetica, antivirale middelen en antihistaminica, werden naar het oordeel van de arts als profylaxe en/of symptoombehandeling aan patiënten toegediend.

Patiënten kregen ixazomib 4 mg of placebo op Dag 1, 8 en 15 plus lenalidomide (25 mg) op Dag 1 tot en met 21 en dexamethason (40 mg) op Dag 1, 8, 15 en 22 van een 28-daagse cyclus. Patiënten met een nierfunctiestoornis kregen een startdosis lenalidomide overeenkomstig de desbetreffende SPC. De behandeling werd voortgezet tot aan ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteiten.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van de studie waren evenwichtig verdeeld en vergelijkbaar tussen de studieregimes. De mediane leeftijd bedroeg 66 jaar, variërend van 38-91 jaar. Achtenvijftig procent van de patiënten was ouder dan 65 jaar. Zevenvijftig procent van de patiënten was mannelijk. Vijfentachtig procent van de populatie was blank, 9% Aziatisch en 2% zwart. Drieënnegentig procent van de patiënten had een ECOG-performancestatus van 0-1 en 12% had ziekte ISS-stadium III (N = 90) bij aanvang van de studie. Vijfentwintig procent van de patiënten had een creatinineklaring van < 60 ml/min. Drieëntwintig procent van de patiënten had een lichte-keten-aandoening en 12% van de patiënten had meetbare ziekte door bepaling van uitsluitend vrije lichte-ketens. Negentien procent had cytogenetische afwijkingen met een hoog risico (del[17], t[4;14], t[14;16]) (N = 137), 10% had del(17) (N = 69) en 34% had 1q amplificatie (1q21) (N = 247). Patiënten ontvingen één tot drie eerdere behandelingen (mediaan = 1), waaronder eerdere behandeling met bortezomib (69%), carfilzomib (< 1%), thalidomide (45%), lenalidomide (12%), melfalan (81%). Zevenenvijftig procent van de patiënten had eerder een stamceltransplantatie ondergaan. Zevenenzeventig procent van de patiënten was gerecidiveerd na eerdere behandeling en 11% was refractair voor eerdere behandeling. Van 6% van de patiënten werd gedocumenteerd dat ze primair refractair waren, gedefinieerd als beste respons van stabiele ziekte of ziekteprogressie bij alle eerdere behandelingen.

Het primaire eindpunt was progressievrije overleving (PFS) volgens de 2011 *International Myeloma Working Group (IMWG) Consensus Uniform Response Criteria* zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke toetsingscommissie (*Independent Review Committee - IRC*) op basis van resultaten van het centrale laboratorium. De respons werd elke 4 weken beoordeeld tot aan ziekteprogressie. Bij de primaire analyse (mediane follow-up van 14,7 maanden en een mediaan van

13 cycli) trad een significant verschil op in PFS tussen de behandelgroepen. PFS-resultaten worden samengevat in Tabel 4 en Figuur 1. De verbetering van PFS met het ixazomib-regime werd ondersteund door verbeteringen in het totale responspercentage.

**Tabel 4: Progressievrije overleving en responsresultaten bij patiënten met multipel myeloom die werden behandeld met ixazomib of placebo in combinatie met lenalidomide en dexamethason (intent-to-treat-populatie, primaire analyse)**

	ixazomib + lenalidomide en dexamethason (N = 360)	Placebo + lenalidomide en dexamethason (N = 362)
<b>Progressievrije overleving</b>		
Voorvallen, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediaan (maanden)	20,6	14,7
p-waarde*	0,012	
Hazard ratio <sup>†</sup> (95%-BI)	0,74 (0,59; 0,94)	
<b>Totale responspercentage<sup>‡</sup>, n (%)</b>	282 (78,3)	259 (71,5)
<b>Responscategorie, n (%)</b>		
Volledige respons	42 (11,7)	24 (6,6)
Zeer goede partiële respons	131 (36,4)	117 (32,3)
Partiële respons	109 (30,3)	118 (32,6)
<b>Tijd tot respons, maanden</b>		
Mediaan	1,1	1,9
<b>Duur van respons<sup>§</sup>, maanden</b>		
Mediaan	20,5	15,0

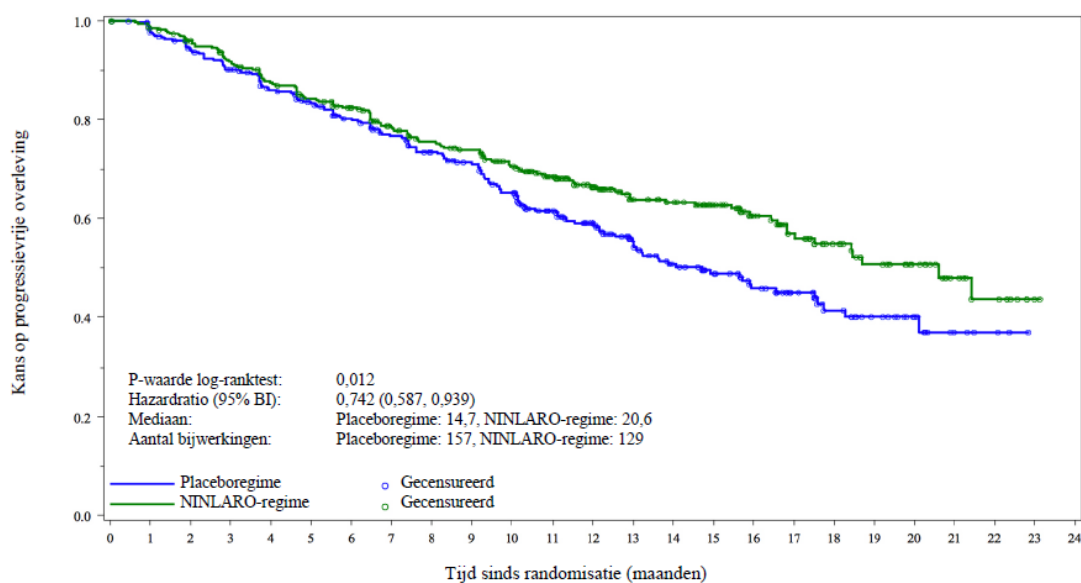
\* p-waarde is gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktest.

<sup>†</sup> Hazard ratio is gebaseerd op een gestratificeerd proportioneel Cox-hazardregressiemodel. Een hazard ratio van minder dan 1 geeft een voordeel voor het ixazomib-regime aan.

<sup>‡</sup> Totale responspercentage (ORR, *overall response rate*) = CR+VGPR+PR

<sup>§</sup> Gebaseerd op respondenten in de respons-evalueerbare populatie.

**Figuur 1: Kaplan-Meier-plot van progressievrije overleving in de intent-to-treat-populatie (primaire analyse)**



Aantal patiënten dat risico loopt:

Placeboregime	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
NINLARO-regime	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

Er werd een tweede, niet-interferentiële PFS-analyse uitgevoerd met een mediane follow-up van 23 maanden. Bij deze analyse bedroeg de geschatte mediane PFS 20 maanden met het ixazomib-behandelregime en 15,9 maanden met het placebo-behandelregime (HR = 0,82 [95%-BI

(0,67;1,0]) in de ITT-populatie. Voor patiënten met één eerdere therapie bedroeg de mediane PFS 18,7 maanden met het ixazomib-regime en 17,6 maanden in het placeboregime (HR = 0,99). Voor patiënten met 2 of 3 eerdere therapieën, bedroeg de PFS 22,0 maanden met het ixazomib-regime en 13,0 maanden met het placebo-regime (HR = 0,62).

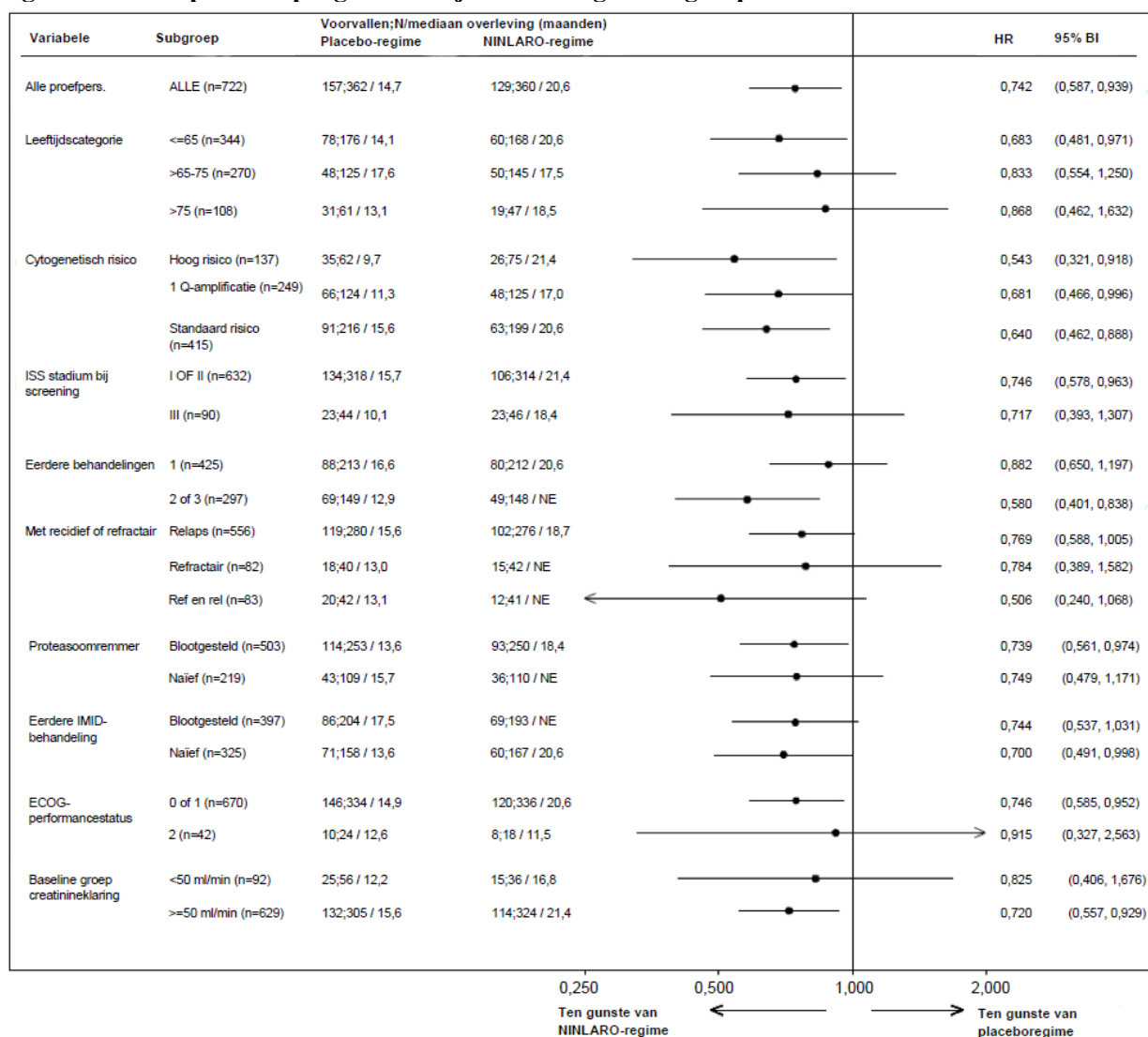
Bij de uiteindelijke analyse naar de totale overleving met een mediane follow-upduur van ongeveer 85 maanden bedroeg de mediane totale overleving in de ITT-populatie 53,6 maanden voor patiënten met het ixazomib-regime en 51,6 maanden voor patiënten met het placebo-regime (HR = 0,94 [95%-BI: 0,78; 1,13; p = 0,495]). Voor patiënten met één eerdere therapie bedroeg de mediane totale overleving 54,3 maanden met het ixazomib-regime en 58,3 maanden met het placebo-regime (HR = 1,02 [95%-BI: 0,80; 1,29]). Voor patiënten met 2 of 3 eerdere therapieën bedroeg de mediane totale overleving 53,0 maanden met het ixazomib-regime en 43,0 maanden met het placebo-regime (HR = 0,85 [95%-BI: 0,64; 1,11]).

In China werd een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-studie uitgevoerd (N = 115) met een gelijkaardige studieopzet en vergelijkbare deelnamecriteria. Veel patiënten die waren geïnccludeerd in de studie, hadden bij initiële diagnose gevorderde ziekte met Durie-Salmon stadium III (69%) en een behandelgeschiedenis waarin zij ten minste twee eerdere therapieën hadden ontvangen (60%) en thalidomide refractair waren (63%). Bij de primaire analyse (mediane follow-up van 8 maanden en een mediaan van 6 cycli) bedroeg de mediane PFS 6,7 maanden met het ixazomib-regime tegenover 4 maanden met het placeboregime (p-waarde = 0,035; HR = 0,60). Bij de eindanalyse van de totale overleving bij een mediane follow-up van 19,8 maanden, bleek die sterker verbeterd bij patiënten die behandeld werden met het ixazomib-regime in vergelijking met placebo [p-waarde = 0,0014; HR = 0,42; 95%-BI: 0,242; 0,726]).

Omdat multipel myeloom een heterogene ziekte is, kan het voordeel variëren tussen subgroepen in het fase 3-onderzoek (C16010) (zie Figuur 2).



**Figuur 2: Forestplot van progressie-vrije overleving in subgroepen**



In het fase 3-onderzoek (C16010) hadden 10 patiënten (5 in elk behandelregime) bij aanvang een ernstige nierfunctiestoornis. Van de 5 patiënten met het ixazomib-regime had één patiënt een bevestigde partiële respons en drie patiënten bevestigde stabiele ziekte (echter waren er 2 met onbevestigde partiële respons en één was een onbevestigde zeer goede partiële respons). Van de 5 patiënten met het placeboregime hadden 2 patiënten een bevestigde zeer goede partiële respons.

De kwaliteit van leven zoals beoordeeld aan de hand van algemene gezondheidsscores (EORTC QLQ-C30 en MY-20) bleef tijdens de behandeling gehandhaafd en was in beide behandelregimes vergelijkbaar in het fase 3-onderzoek (C16010).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met ixazomib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met multipel myeloom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening werden de piekplasmaconcentraties van ixazomib ongeveer één uur na dosering bereikt. De gemiddelde absolute orale biologische beschikbaarheid is 58%. De AUC van ixazomib neemt dosisproportioneel toe over een dosisbereik van 0,2-10,6 mg.

Bij toediening met een vetrijke maaltijd daalde de AUC van ixazomib met 28% in vergelijking met toediening na een nacht vasten (zie rubriek 4.2).

### Distributie

Ixazomib wordt voor 99% gebonden aan plasma-eiwitten en wordt met een AUC-ratio van 10 voor bloed/plasma gedistribueerd in rode bloedcellen. Het steady state-volume van distributie is 543 l.

### Biotransformatie

Na orale toediening van een radiogelabelde dosis was ixazomib verantwoordelijk voor 70% van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal in plasma. Naar verwachting is metabolisme door verscheidene CYP-enzymen en non-CYP-eiwitten het belangrijkste klaringsmechanisme voor ixazomib. Bij klinisch relevante ixazomibconcentraties tonen *in vitro* studies met via humaan cDNA tot expressie gebrachte cytochroom P450-isozymen aan dat er geen specifiek CYP-isozym is dat hoofdzakelijk bijdraagt aan het metabolisme van ixazomib en dat non-CYP-eiwitten bijdragen aan het algehele metabolisme. Bij concentraties die hoger waren dan de klinisch waargenomen concentraties, werd ixazomib gemetaboliseerd door meerdere CYP-isovormen met geschatte relatieve bijdragen van 3A4 (42,3%), 1A2 (26,1%), 2B6 (16,0%), 2C8 (6,0%), 2D6 (4,8%), 2C19 (4,8%) en 2C9 (< 1%).

### Eliminatie

Ixazomib vertoont een multi-exponentieel dispositieprofiel. Op basis van een farmacokinetische populatie-analyse bedroeg de systemische klaring (CL) circa 1,86 l/uur met een interindividuele variabiliteit van 44%. De terminale halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) van ixazomib was 9,5 dagen. Bij een wekelijkse orale dosering werd op Dag 15 een circa tweevoudige accumulatie in AUC waargenomen.

### Uitscheiding

Na toediening van een enkele orale dosis  $^{14}\text{C}$ -ixazomib aan 5 patiënten met gevorderde kanker, werd 62% van de toegediende radioactiviteit in urine uitgescheiden en 22% in feces. Onveranderd ixazomib was < 3,5% van de toegediende dosis in de urine.

### Speciale populaties

#### Leverfunctiestoornis

De FK van ixazomib is vergelijkbaar bij patiënten met een normale leverfunctie en bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaal bilirubine  $\leq$  ULN en ASAT  $>$  ULN of totaal bilirubine  $>$  1-1,5 x ULN en elke ASAT-waarde) gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse.

De FK van ixazomib werd gekarakteriseerd bij patiënten met een normale leverfunctie met 4 mg (N = 12), matige leverfunctiestoornissen met 2,3 mg (totaal bilirubine  $>$  1,5-3 x ULN, N = 13) of een ernstige leverfunctiestoornis met 1,5 mg (totaal bilirubine  $>$  3 x ULN, N = 18). Ongebonden dosisgenormaliseerde AUC was 27% hoger bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

### Nierfunctiestoornis

De FK van ixazomib is vergelijkbaar bij patiënten met een normale nierfunctie en bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min) gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse.

De FK van ixazomib werd gekarakteriseerd met een dosis van 3 mg bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 90$  ml/min, N = 18), ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $< 30$  ml/min, N = 14) of ESRD waarbij dialyse noodzakelijk was (N = 6). Ongebonden AUC was 38% hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of ESRD waarbij dialyse noodzakelijk was, in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De concentraties ixazomib die tijdens de hemodialysesessie vóór en na dialyse werden gemeten, suggereren dat ixazomib niet dialyseerbaar is (zie rubriek 4.2).

### Leeftijd, geslacht, ras

Er was geen klinisch betekenisvol effect van leeftijd (23-91 jaar), geslacht, lichaamsoppervlak (1,2-2,7 m<sup>2</sup>) of ras op de klaring van ixazomib, gebaseerd op de resultaten van een farmacokinetische populatie-analyse. De gemiddelde AUC was 35% hoger bij Aziatische patiënten. Er was echter een overlap in de AUC van ixazomib tussen blanke en Aziatische patiënten.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

### Mutageniciteit

Ixazomib was niet mutageen in een bacteriële reverse-mutatietest (Ames-test) of clastogeen in een micronucleustest met beenmerg bij muizen. Ixazomib was positief in een *in vitro* test voor clastogeniciteit met menselijke perifere bloedlymfocyten. Ixazomib was echter negatief in een *in vivo* komeetttest (*Comet assay*) bij muizen, waarbij het percentage staart-DNA in de maag en lever werd beoordeeld. Deze bewijslast geeft aan dat van ixazomib niet wordt verwacht dat het een genotoxisch risico vormt.

### Ontwikkeling van voortplantingsorganen en embryo/foetus

Ixazomib veroorzaakte embryofoetale toxiciteit bij zwangere ratten en konijnen enkel bij maternaal toxische doses en bij blootstellingen die enigszins hoger waren dan die waargenomen bij patiënten die de aanbevolen dosis kregen. Er werden geen studies met ixazomib gedaan naar de vruchtbaarheid, vroege embryonale ontwikkeling en pre- en postnatale toxicologie, maar in de algemene toxiciteitsstudies werd het voortplantingsweefsel beoordeeld. De ixazomib-behandeling had geen effect op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsorganen bij studies tot 6 maanden bij ratten en bij studies tot 9 maanden bij honden.

### Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

Bij toxiciteitsstudies met meerdere cycli en herhaalde doses die werden uitgevoerd bij ratten en honden, waren de belangrijkste doelorganen het maag-darmstelsel, lymfoïde weefsels en het zenuwstelsel. Bij de studie van 9 maanden (10 cycli) bij honden waarbij het geneesmiddel oraal werd toegediend volgens een toedieningsschema dat het klinisch regime (28-daagse cyclus) nabootste, waren de microscopische neurale effecten in het algemeen minimaal en werden ze slechts waargenomen met 0,2 mg/kg (4 mg/m<sup>2</sup>). De meerderheid van de bevindingen in de doelorganen toonde een gedeeltelijk tot volledig herstel na stopzetting van de behandeling, met uitzondering van neuronale bevindingen in het lumbale dorsale wortelganglion en de dorsale streng.

Na orale toediening bleek uit een weefseldistributiestudie bij ratten dat de hersenen en het ruggenmerg de weefsels met de laagste waarden waren, wat suggereert dat de ixazomib slechts in beperkte mate door de bloed-hersenbarrière dringt. De relevantie voor mensen is echter onbekend.

Uit niet-klinische farmacologische studies naar de veiligheid *in vitro* (op hERG-kanalen) en *in vivo* (bij getelemetreerde honden na een enkele orale toediening) bleken geen effecten van ixazomib op de cardiovasculaire of respiratoire functies bij een AUC meer dan 8 keer hoger dan de klinische waarde.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### NINLARO 2,3 mg harde capsules

##### Inhoud van capsule

Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Talkpoeder

##### Omhulsel van capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Rood ijzeroxide (E172)

##### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Kaliumhydroxide  
Zwart ijzeroxide (E172)

#### NINLARO 3 mg harde capsules

##### Inhoud van capsule

Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Talkpoeder

##### Omhulsel van capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Zwart ijzeroxide (E172)

##### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Kaliumhydroxide  
Zwart ijzeroxide (E172)

#### NINLARO 4 mg harde capsules

##### Inhoud van capsule

Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat  
Talkpoeder

##### Omhulsel van capsule

Gelatine  
Titaandioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)  
Rood ijzeroxide (E172)

Drukinkt

Schellak

Propyleenglycol

Kaliumhydroxide

Zwart ijzeroxide (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC-Aluminium/Aluminium blisterverpakking verzegeld in een mapje dat 1 capsule bevat. Drie eenheidsverpakkingen (blister in mapje) worden verpakt in één omdoos.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Ixazomibis cytotoxisch. De capsule mag pas vlak voor de toediening worden verwijderd. De capsules mogen niet worden geopend of fijngemaakt. Vermijd direct contact met de inhoud van de capsule. Indien een capsule gebroken is, moet u tijdens het opruimen voorkomen dat er geen stof in de lucht komt. Bij contact moet u zich zorgvuldig wassen met water en zeep.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Denemarken

medinfoEMEA@takeda.com

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/001

EU/1/16/1094/002

EU/1/16/1094/003

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2016

Datum van laatste verlenging: 01 september 2023

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS MET EENHEIDSVERPACKINGEN MET MAPJES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 2,3 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 2,3 mg ixazomib (als 3,3 mg ixazomibcitraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

3 verpakkingen met 1 harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NINLARO 2,3 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 2,3 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 2,3 mg ixazomib (als 3,3 mg ixazomibcitraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

1 harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NINLARO 2,3 mg

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 2,3 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De capsules niet fijnmaken, openen of kauwen. Neem elke NINLARO-capsule elke week op hetzelfde tijdstip in zijn geheel in met water, ten minste één uur vóór de inname van voedsel of op zijn vroegst twee uur na de inname van voedsel.

De capsule niet uit de verpakking halen tot net vóór de toediening.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 2,3 mg  
ixazomib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS MET EENHEIDSVERPACKINGEN MET MAPJES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 3 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 3 mg ixazomib (als 4,3 mg ixazomibcitraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

3 verpakkingen met 1 harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NINLARO 3 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO® 3 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 3 mg ixazomib (als 4,3 mg ixazomibcitraat)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

1 harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NINLARO 3 mg

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 3 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De capsules niet fijnmaken, openen of kauwen. Neem elke NINLARO-capsule elke week op hetzelfde tijdstip in zijn geheel in met water, ten minste één uur vóór de inname van voedsel of op zijn vroegst twee uur na de inname van voedsel.

De capsule niet uit de verpakking halen tot net vóór de toediening.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 3 mg  
ixazomib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**OMDOOS MET EENHEIDSVERPACKINGEN MET MAPJES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 4 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 4 mg ixazomib (als 5,7 mg ixazomibcitraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

3 verpakkingen met 1 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NINLARO 4 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS MET MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 4 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 4 mg ixazomib (als 5,7 mg ixazomibcitraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

1 harde capsule.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/16/1094/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

NINLARO 4 mg

**GEGEVENS DIE OP DE TUSSENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 4 mg harde capsules  
ixazomib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Harde capsule

1 harde capsule

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De capsules niet fijnmaken, openen of kauwen. Neem elke NINLARO-capsule elke week op hetzelfde tijdstip in zijn geheel in met water, ten minste één uur vóór de inname van voedsel of op zijn vroegst twee uur na de inname van voedsel.

De capsule niet uit de verpakking halen tot net vóór de toediening.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Cytotoxisch

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda Pharma A/S

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING VOOR MAPJE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NINLARO 4 mg  
ixazomib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Takeda

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

**NINLARO 2,3 mg harde capsules**

**NINLARO 3 mg harde capsules**

**NINLARO 4 mg harde capsules**

ixazomib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is NINLARO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

## **1. Wat is NINLARO en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

### **Wat is NINLARO?**

NINLARO is een geneesmiddel tegen kanker dat ixazomib, een proteasoomremmer, bevat.

NINLARO wordt gebruikt voor de behandeling van een kanker van het beenmerg, multipel myeloom genoemd. Zijn werkzame stof ixazomib werkt door het blokkeren van de werking van proteasomen. Dit zijn structuren binnen in de cel die eiwitten afbreken en die belangrijk zijn voor het overleven van de cel. Omdat myeloomcellen veel eiwitten aanmaken, kan het blokkeren van de werking van proteasomen de kankercellen doden.

### **Waarvoor wordt NINLARO gebruikt?**

NINLARO wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met multipel myeloom. NINLARO wordt aan u gegeven in combinatie met lenalidomide en dexamethason. Dat zijn andere geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van multipel myeloom.

### **Wat is multipel myeloom?**

Multipel myeloom is een kanker in het bloed die een type cel treft die plasmacel heet. Een plasmacel is een bloedcel die normaal eiwitten produceert om infecties tegen te gaan. Mensen met multipel myeloom hebben kankerplasmacellen, ook myeloomcellen genoemd, die de botten kunnen beschadigen. Eiwit dat door myeloomcellen wordt geproduceerd, kan de nieren beschadigen. De behandeling van multipel myeloom omvat het doden van myeloomcellen en het verminderen van de symptomen van de ziekte.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor ixazomib of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u niet zeker weet of bovenstaande voorwaarde op u van toepassing is, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u NINLARO inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt of tijdens de behandeling.

- U heeft een voorgeschiedenis van bloedingen.
- U heeft aanhoudend last van misselijkheid, braken of diarree.
- U heeft een voorgeschiedenis van zenuwproblemen, waaronder tintelingen en gevoelloosheid.
- U heeft een voorgeschiedenis van zwellingen.
- U heeft een aanhoudende huiduitslag of ernstige huiduitslag met schilfers en mondzweren (Stevens-Johnson-syndroom of toxische epidermale necrolyse, zie rubriek 4).
- U heeft lever- of nierproblemen (gehad); in dat geval kan het zijn dat de dosis moet worden aangepast.
- U heeft een beschadiging van de kleinste bloedvaten (gehad), die trombotische microangiopathie of trombotische trombocytopenische purpura wordt genoemd. Vertel het uw arts als u last krijgt van vermoeidheid, koorts, blauwe plekken, bloedingen, verminderd plassen, zwelling, verwardheid, verlies van het gezichtsvermogen en toevallen.

De arts zal u onderzoeken en u tijdens de behandeling nauwlettend in de gaten houden. Voor de start met NINLARO en tijdens de behandeling moeten er bloedtesten gedaan worden om te controleren of u voldoende bloedcellen heeft.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

NINLARO wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Neemt u nog andere geneesmiddelen in?**

Neemt u naast NINLARO nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Hieronder vallen ook geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft verkregen, zoals vitamines of kruidenpreparaten. Andere geneesmiddelen kunnen namelijk de werking van NINLARO beïnvloeden. Het is met name van belang dat u uw arts, apotheker of verpleegkundige informeert als u een van de volgende geneesmiddelen inneemt: carbamazepine, fenytoïne, rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*). U moet deze geneesmiddelen vermijden omdat ze de effectiviteit van NINLARO kunnen verminderen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

NINLARO wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap, omdat het uw ongeboren baby schade kan toebrengen. Wanneer NINLARO wordt gebruikt, moet de borstvoeding worden gestaakt.

Zorg ervoor dat u tijdens de behandeling met NINLARO niet zwanger wordt en geen borstvoeding geeft. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vruchtbare vrouw bent of een man die kinderen kan verwekken, moet u een effectieve anticonceptiemethode gebruiken tijdens en gedurende 90 dagen na de behandeling. Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken, moeten daarnaast een barrièremethode gebruiken. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u of uw partner tijdens de behandeling met NINLARO zwanger wordt.

NINLARO wordt toegediend in combinatie met lenalidomide en daarom moet u zich aan het zwangerschapspreventieprogramma van lenalidomide houden omdat lenalidomide schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind.

Lees de bijsluiters van lenalidomide en dexamethason voor meer informatie over zwangerschap en borstvoeding.

### Rijvaardigheid en het gebruik van machines

NINLARO kan effect hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. U kunt vermoeidheid en duizeligheid ervaren tijdens de inname van NINLARO. Als u last heeft van deze bijwerkingen mag u niet autorijden of geen machines bedienen.

### 3. Hoe neemt u dit middel in?

NINLARO moet aan u worden voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met het behandelen van multipel myeloom. Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld.

NINLARO wordt gebruikt met lenalidomide (een geneesmiddel dat de werking van het immuunsysteem beïnvloedt) en dexamethason (een ontstekingsremmend geneesmiddel).

NINLARO, lenalidomide en dexamethason worden gebruikt in 4-weekse behandelingscycli. NINLARO wordt 1 keer per week ingenomen (op dezelfde dag van de week) gedurende de eerste 3 weken van deze cyclus.

De aanbevolen dosering is één 4 mg capsule per week, via de mond ingenomen.

De aanbevolen dosering lenalidomide is 25 mg die dagelijks ingenomen wordt gedurende de eerste 3 weken van de cyclus. De aanbevolen dosering dexamethason is 40 mg eenmaal per week, ingenomen op dezelfde dag in elke week van de cyclus.

#### Doseringschema: NINLARO ingenomen met lenalidomide en dexamethason

✓ Geneesmiddel innemen

28-daagse cyclus (cyclus van 4 weken)								
	Week 1		Week 2		Week 3		Week 4	
	Dag 1	Dagen 2 t/m 7	Dag 8	Dagen 9 t/m 14	Dag 15	Dagen 16 t/m 21	Dag 22	Dagen 23 t/m 28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ Dagelijks	✓	✓ Dagelijks	✓	✓ Dagelijks		
Dexamethason	✓		✓		✓		✓	

U moet de bijsluiters van deze andere geneesmiddelen lezen voor meer informatie over het gebruik en de effecten ervan.

Als u lever- of nierproblemen heeft, kan uw arts NINLARO capsules voorschrijven die 3 mg bevatten. Als u bijwerkingen heeft, kan uw arts NINLARO capsules voorschrijven die 3 mg of 2,3 mg bevatten. De arts kan ook de dosis van de andere geneesmiddelen aanpassen.

#### Hoe en wanneer moet u NINLARO innemen?

- Neem NINLARO ten minste één uur vóór de inname van voedsel in of ten minste twee uur daarna.
- Slik de capsule in zijn geheel in met water. De capsule niet fijnmaken, kauwen of openen.
- Zorg ervoor dat uw huid niet in aanraking komt met de inhoud van de capsule. Als het poeder per ongeluk in contact komt met uw huid, was het dan zorgvuldig af met water en zeep. Als de capsule breekt, ruim dan het poeder op, maar zorg er voor dat er geen stof in de lucht komt.

#### Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Onopzettelijke overdosering kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Als u te veel NINLARO heeft ingenomen, bespreek dit dan direct met uw arts of ga rechtstreeks naar het ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

## **Duur van de behandeling met NINLARO**

U moet doorgaan met de behandeling totdat uw arts u zegt te stoppen.

## **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Indien een dosis is overgeslagen of te laat is ingenomen, moet u de dosis alsnog innemen zolang de volgende dosis pas over meer dan 3 dagen of 72 uur gepland staat. Neem een overgeslagen dosis niet in als de volgende dosis binnen 3 dagen of 72 uur gepland staat.

Als u na inname van een dosis moet braken, neem dan geen extra dosis. Neem de volgende dosis op het, volgens het schema, geplande tijdstip.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

### **Stop met het gebruik van ixazomib en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen opmerkt:**

- roodachtige, niet-verhoogde, schijfvormige of cirkelvormige vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden ervan, huidafschilfering, zweren in en rond de mond, keel, neus of aan de geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige symptomen (Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, die kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers).

### **Informeer uw arts of apotheker onmiddellijk als u last heeft van een van de volgende zeer vaak voorkomende ernstige bijwerkingen die kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 personen:**

- laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie) waardoor het risico op neusbloedingen toeneemt en u makkelijk blauwe plekken krijgt
- misselijkheid, braken en diarree
- gevoelloosheid, tintelingen of branderig gevoel in de handen of voeten (perifere neuropathie)
- zwelling van de benen of voeten (perifeer oedeem)
- huiduitslag die mogelijk jeukt en optreedt op enkele plaatsen of over het gehele lichaam
- hoesten, pijn op de borst, of verstopte neus (bronchitis)

### **Informeer uw arts bovendien onmiddellijk als u last heeft van een van de volgende zelden voorkomende bijwerkingen die kunnen optreden bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers:**

- ernstige huiduitslag zoals rode tot paarse bultjes (Sweet-syndroom)
- spierzwakte, verlies van gevoel in de tenen en voeten of uitvalsverschijnselen in de benen (myelitis transversa)
- veranderingen in het gezichtsvermogen, veranderingen in mentale toestand, of toevallen (posterieur reversibel encefalopathiesyndroom)
- snel afsterven van kankercellen wat kan leiden tot duizeligheid, verminderd urineren, verwardheid, braken, misselijkheid, zwelling, kortademigheid of hartritmestoornissen (tumorlysisyndroom)
- zeldzame bloedaandoening veroorzaakt door bloedstolsels die vermoeidheid, koorts, blauwe plekken, bloedingen zoals neusbloedingen, verminderd urineren, zwelling, verwardheid, verlies van het gezichtsvermogen en toevallen kan veroorzaken (trombotische microangiopathie, trombotische trombocytopenische purpura)
- zwelling van het gezicht, de lippen, tong of keel, problemen met ademen of slikken, piepende ademhaling, beklemmend gevoel in de borststreek of duizeligheid, jeuk en netelroos (angio-oedeem of anafylactische reactie)

### Overige mogelijke bijwerkingen

Informeer uw arts of apotheker als een van de onderstaande bijwerkingen ernstig wordt.

#### **Zeer vaak voorkomend: kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers**

- obstipatie
- rugpijn
- verkoudheidachtige symptomen (infecties van de bovensteluchtwegen)
- moe of zwak gevoel (vermoeidheid)
- verlaagd aantal witte bloedcellen, neutrofielen genoemd (neutropenie), wat het risico op infecties kan verhogen
- geen zin om te eten (verminderde eetlust)
- onregelmatige hartslag (aritmie)
- problemen met het zien, zoals wazig zien, droog oog en rood oog (conjunctivitis)

#### **Vaak voorkomend: kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 gebruikers**

- reactivering van het waterpokkenvirus (gordelroos) wat tot huiduitslag en pijn kan leiden (herpes zoster)
- verlaagde bloeddruk (hypotensie)
- kortademigheid of aanhoudend hoesten of een piepende ademhaling (hartfalen)
- gele verkleuring van de ogen en de huid (geelzucht kan een symptoom zijn van een verstoorde leverwerking)
- lage hoeveelheden kalium in het bloed (hypokaliëmie)

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking, mapje en de omdoos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

De capsule mag pas uit de verpakking worden gehaald als u de dosis moet innemen.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking van het geneesmiddel beschadigd is of als er mee geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

NINLARO 2,3 mg harde capsule:

- De werkzame stof is ixazomib. Elke capsule bevat 2,3 mg ixazomib (als 3,3 mg ixazomibcitraat).
- De overige bestanddelen zijn:
  - In de capsule: microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat en talkpoeder.
  - Het omhulsel van de capsule bevat: gelatine, titaandioxide (E171) en rood ijzeroxide (E172).
  - De drukinkt bevat: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

NINLARO 3 mg harde capsule:

- De werkzame stof is ixazomib. Elke capsule bevat 3 mg ixazomib (als 4,3 mg ixazomibcitraat).
- De overige bestanddelen zijn:
  - In de capsule: microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat en talkpoeder.
  - Het omhulsel van de capsule bevat: gelatine, titaandioxide (E171) en zwart ijzeroxide (E172).
  - De drukinkt bevat: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

NINLARO 4 mg harde capsule:

- De werkzame stof is ixazomib. Elke capsule bevat 4 mg ixazomib (als 5,7 mg ixazomibcitraat).
- De overige bestanddelen zijn:
  - In de capsule: microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat en talkpoeder.
  - Het omhulsel van de capsule bevat: gelatine, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172) en rood ijzeroxide (E172).
  - De drukinkt bevat: schellak, propyleenglycol, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet NINLARO eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

NINLARO 2,3 mg harde capsule: Lichtroze, grootte 4, met aanduiding 'Takeda' op de bovenkant en '2.3 mg' op de onderkant in zwarte inkt.

NINLARO 3 mg harde capsule: Lichtgrijs, grootte 4, met aanduiding 'Takeda' op de bovenkant en '3 mg' op de onderkant in zwarte inkt.

NINLARO 4 mg harde capsule: Lichtoranje, grootte 3, met aanduiding 'Takeda' op de bovenkant en '4 mg' op de onderkant in zwarte inkt.

Elke verpakking bevat 3 harde capsules (drie eenheidsverpakkingen, met in elke verpakking een verzegelde blisterverpakking in een mapje. Elke blisterverpakking bevat één capsule).

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

**Fabrikant**

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

**България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: + 359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tél/Tel: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

**Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>



**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ixazomib, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over toxische epidermale necrolyse (TEN) uit spontane meldingen, waaronder 6 gevallen met een nauw tijdelijk verband, en gezien het feit dat het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) al in de productinformatie was opgenomen, beschouwt de PRAC-rapporteur een oorzakelijk verband tussen ixazomib en TEN als minstens een redelijke mogelijkheid. De PRAC-rapporteur is tot het besluit gekomen dat de productinformatie van geneesmiddelen die ixazomib bevatten dienovereenkomstig moeten worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over anafylactische reactie en angio-oedeem uit klinische studies en spontane meldingen, waaronder 23 gevallen met een nauw tijdelijk verband en 10 gevallen met positieve dechallenge, beschouwt de PRAC-rapporteur een oorzakelijk verband tussen ixazomib en deze bijwerkingen als minstens een redelijke mogelijkheid. De PRAC-rapporteur is tot het besluit gekomen dat de productinformatie van geneesmiddelen die ixazomib bevatten, dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

### **Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor ixazomib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ixazomib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.