

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

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

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
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 ≥ 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
Trombocytopenie (trombocytentelling)	
Trombocytentelling < 30.000/mm ³	• Dien geen ixazomib en lenalidomide toe totdat de trombocytentelling $\geq 30.000/\text{mm}^3$ bedraagt. • Na herstel: hervat lenalidomide met de eerstvolgende lagere dosis volgens de SPC en hervat ixazomib met de meest recente dosis. • Als de trombocytentelling opnieuw terugvalt tot < 30.000/mm³, staak ixazomib en lenalidomide totdat de trombocytentelling $\geq 30.000/\text{mm}^3$ bedraagt. • Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis en hervat lenalidomide met de meest recente dosis.*
Neutropenie (absolute neutrofielentelling)	
Absolute neutrofielentelling < 500/mm ³	• Dien geen ixazomib en lenalidomide toe totdat de absolute neutrofielentelling $\geq 500/\text{mm}^3$ bedraagt. Overweeg het toevoegen van G-CSF conform de klinische richtlijnen. • Na herstel: hervat lenalidomide met de eerstvolgende lagere dosis volgens de voorschrijfinformatie en hervat ixazomib met de meest recente dosis. • Als de absolute neutrofielentelling opnieuw terugvalt tot < 500/mm³, staak ixazomib en lenalidomide totdat de absolute neutrofielentelling weer $\geq 500/\text{mm}^3$ bedraagt. • Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis en hervat lenalidomide met de meest recente dosis.*

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

Hematologische toxiciteiten	Aanbevolen acties
Niet-hematologische toxiciteiten	Aanbevolen acties
Rash	
Graad [†] 2 of 3	• Dien geen lenalidomide toe totdat de rash is hersteld tot $\leq$ Graad 1. • Na herstel: hervat lenalidomide met de eerstvolgende lagere dosis volgens de SPC. • Indien opnieuw rash Graad 2 of 3 optreedt, staak ixazomib en lenalidomide totdat de rash is hersteld tot $\leq$ Graad 1. • Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis en hervat lenalidomide met de meest recente dosis.*
Graad 4	Staak het behandelregime.
Perifere neuropathie	
Perifere neuropathie Graad 1 met pijn of perifere neuropathie Graad 2	• Dien geen ixazomib toe totdat de perifere neuropathie hersteld is tot $\leq$ Graad 1 zonder pijn of het uitgangsniveau van de patiënt. • Na herstel: hervat ixazomib met de meest recente dosis.
Perifere neuropathie Graad 2 met pijn of perifere neuropathie Graad 3	• Staak het gebruik van ixazomib. Toxiciteiten moeten, naar inzicht van de arts, in het algemeen worden teruggebracht tot de aanvangswaarde van de patiënt of $\leq$ Graad 1 voordat ixazomib wordt hervat. • Na herstel: hervat ixazomib met de eerstvolgende lagere dosis.
Perifere neuropathie Graad 4	Staak het behandelregime.
Overige niet-hematologische toxiciteiten	
Overige niet-hematologische toxiciteiten Graad 3 of 4	• 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. • Indien toe te schrijven aan ixazomib, hervat ixazomib na herstel met de eerstvolgende lagere dosis.

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

[†] 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 het Stevens-Johnson-syndroom is gemeld met ixazomib (zie rubriek 4.8). Als het Stevens-Johnson-syndroom zich voordoet, zet het gebruik van ixazomib dan stop.

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 metaboliëten 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
Infecties en parasitaire aandoeningen			
Bovenste-luchtweginfectie	Zeer vaak	Vaak	
Bronchitis	Zeer vaak	Vaak	
Herpes zoster	Vaak	Vaak	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Trombocytopenie*	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Neutropenie*	Zeer vaak	Zeer vaak	Vaak
Trombotische microangiopathie	Zelden		Zelden
Trombotische trombocytopenische purpura†	Zelden	Zelden	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Tumorlyssyndroom†	Zelden	Zelden	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen			
Perifere neuropathieën*	Zeer vaak	Vaak	
Posterieur reversibele encefalopathie-aandoeningen *†	Zelden	Zelden	Zelden
Myelitis transversa†	Zelden	Zelden	
Maagdarmstelselaandoeningen			
Diarree	Zeer vaak	Vaak	
Constipatie	Zeer vaak	Soms	
Misselijkheid	Zeer vaak	Vaak	
Braken	Zeer vaak	Soms	
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Rash*	Zeer vaak	Vaak	
Stevens-Johnson-syndroom†	Zelden	Zelden	
Acute febrile neutrofiele dermatose	Zelden	Zelden	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			
Rugpijn	Zeer vaak	Soms	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Perifeer oedeem	Zeer vaak	Vaak	

Opmerking: De bijwerkingen worden gemeld volgens de voorkeurstermen van MedDRA versie 23.0.

* 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[†] (elk 5%), aritmie[†] (17% vs. 16%) en leverfunctiestoornis waaronder enzymveranderingen[†] (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.

[†] 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:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

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, multiorgaandisfunctiesyndroom 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 (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

primaïr 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)
Progressievrije overleving		
Voorvallen, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediaan (maanden)	20,6	14,7
p-waarde*	0,012	
Hazard ratio [†] (95%-BI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Totale responspercentage[‡], n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Responscategorie, n (%)		
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)
Tijd tot respons, maanden		
Mediaan	1,1	1,9
Duur van respons[§], maanden		
Mediaan	20,5	15,0

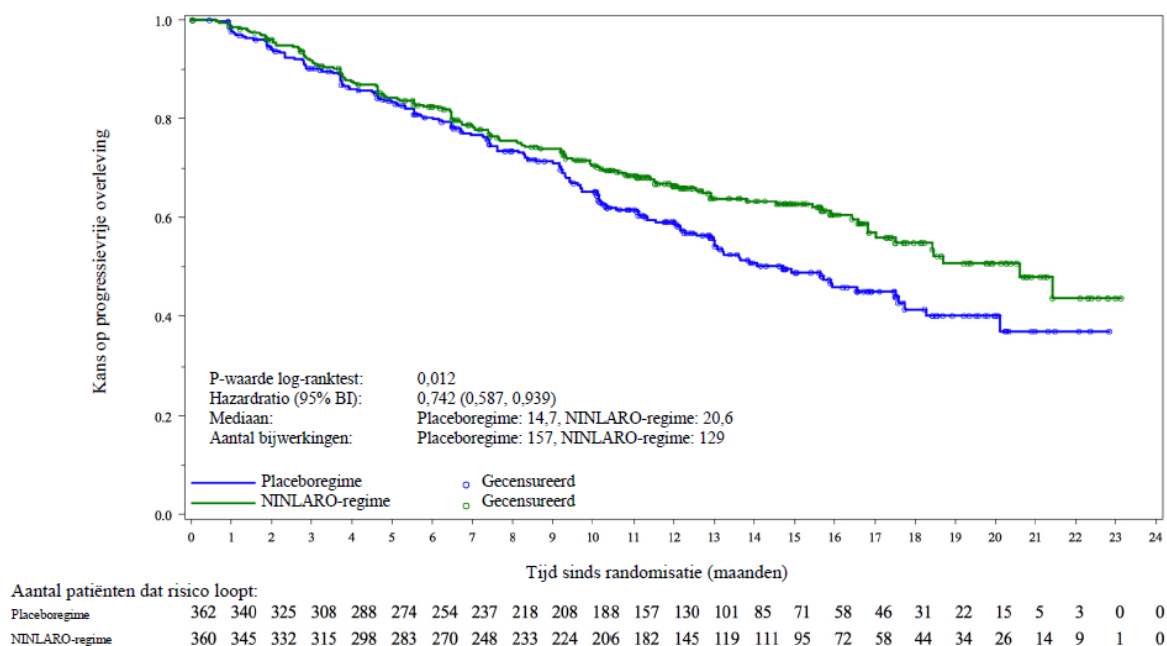
* p-waarde is gebaseerd op de gestratificeerde log-ranktest.

[†] 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.

[‡] Totale responspercentage (ORR, *overall response rate*) = CR+VGPR+PR

[§] Gebaseerd op respondenten in de respons-evalueerbare populatie.

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



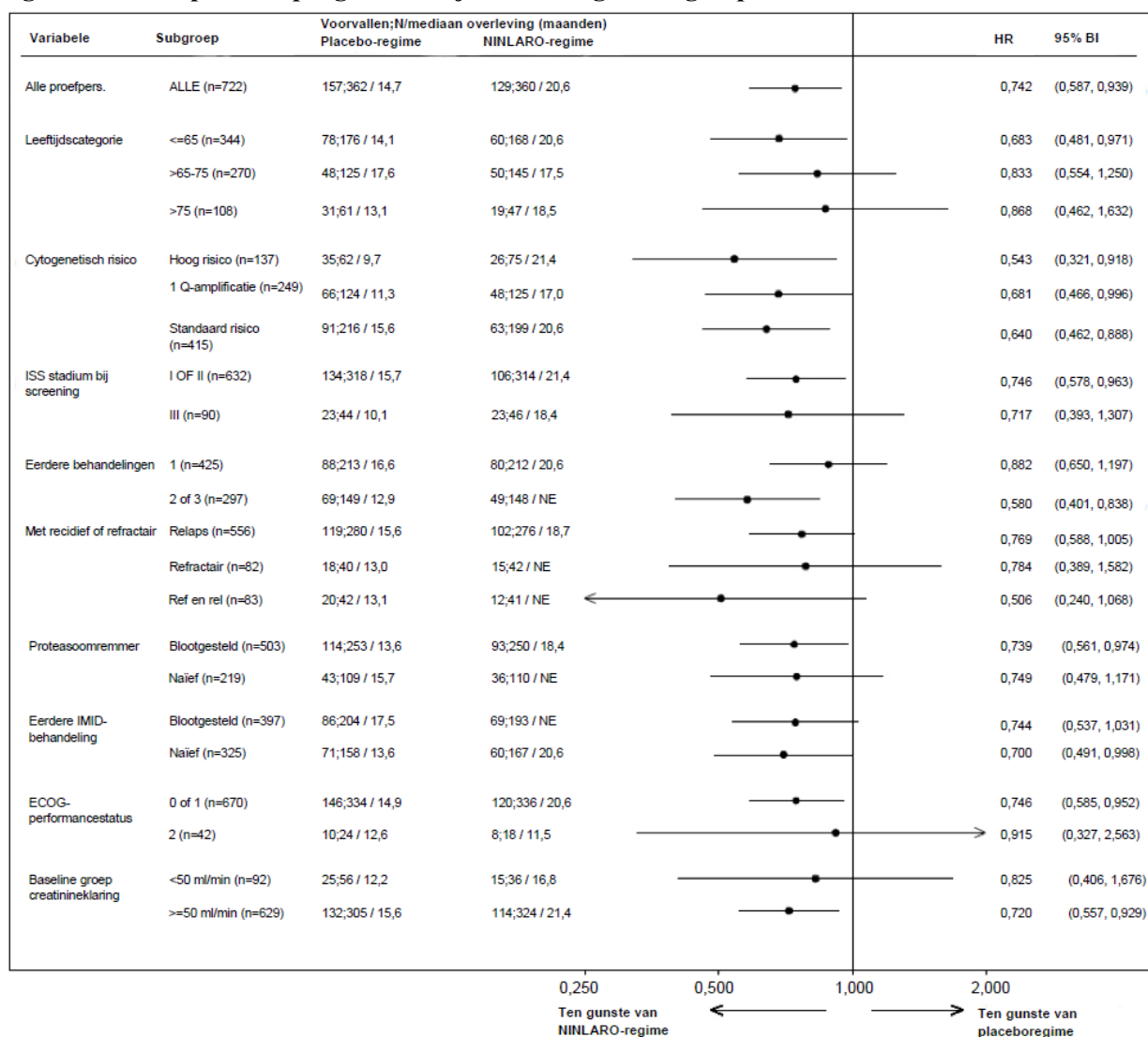
Er werd een tweede, niet-interferentiële PFS-analyse uitgevoerd met een mediane follow-up van 23 maanden. Bij deze analyse bedroeg de geschatte mediane PFS 20 maanden met het ixazomib-behandelregime en 15,9 maanden met het placebo-behandelregime (HR = 0,82 [95%-BI (0,67;1,0)]) in de ITT-populatie. Voor 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 geïncludeerd 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-isozyemen 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}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 ≥ 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 ≥ 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 ($1,2$ - $2,7$ m²) 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 matернаal 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/m²). 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 geteleteerde 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

Omhuysel 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

Omhuysel 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

Omhuysel 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

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: 13 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2022

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