

**DATOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**  
Estos datos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar NINLARO de manera segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa para NINLARO.

**NINLARO® (ixazomib) cápsulas, para uso oral**  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015

-----**CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES**-----

Advertencias y precauciones, Reacciones cutáneas (5.5) 3/2024

-----**INDICACIONES Y USO**-----

NINLARO es un inhibidor de una proteasoma indicado en combinación con lenalidomide y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa. (1)

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de NINLARO en el entorno de mantenimiento ni en mieloma múltiple de diagnóstico reciente en combinación con lenalidomide y dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados. (1)

-----**DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**-----

- Dosis inicial recomendada de 4 mg por vía oral los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. (2.1)
- La dosis debe tomarse al menos una hora antes o al menos dos horas después de las comidas. (2.1)

-----**FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**-----

Cápsulas: 4 mg, 3 mg y 2.3 mg (3)

-----**CONTRAINDICACIONES**-----

Ninguna. (4)

-----**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**-----

- Trombocitopenia: Monitorear los recuentos de plaquetas al menos una vez al mes durante el tratamiento y ajustar la dosis, según sea necesario. (2.2, 5.1)
- Toxicidades gastrointestinales: Ajustar la dosis en caso de diarrea grave, estreñimiento, náuseas y vómitos, según sea necesario. (2.2, 5.2)
- Neuropatía periférica: Monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía periférica y ajustar la dosis, según sea necesario. (2.2, 5.3)
- Edema periférico: Monitorear la retención de líquidos. Investigar las causas subyacentes, cuando corresponda. Ajustar la dosis, según sea necesario. (2.2, 5.4)

- Reacciones cutáneas: Monitorear a los pacientes para detectar erupción y ajustar la dosis, según sea necesario. (2.2, 5.5)
- Microangiopatía trombótica: Monitorear para detectar signos y síntomas. Interrumpir NINLARO si se sospecha. (5.6)
- Toxicidad hepática: Monitorear las enzimas hepáticas durante el tratamiento. (5.7)
- Toxicidad embriofetal: NINLARO puede causar daño fetal. Informe a los pacientes del posible riesgo para un feto y el uso de anticoncepción no hormonal eficaz. (5.8, 8.1, 8.3)
- Aumento de la mortalidad en pacientes tratados con NINLARO en el entorno de mantenimiento: No se recomienda el tratamiento de pacientes con NINLARO para el mieloma múltiple en el entorno de mantenimiento fuera de los ensayos controlados. (5.9)

-----**REACCIONES ADVERSAS**-----

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) son trombocitopenia, neutropenia, diarrea, estreñimiento, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, erupción, vómitos y bronquitis. (6.1)

**Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Takeda Pharmaceuticals al 1-844-617-6468 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

-----**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**-----

Inductores potentes de CYP3A: Evite el uso concomitante con NINLARO. (7.1, 12.3)

-----**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**-----

- Deterioro hepático: Reducir la dosis inicial de NINLARO a 3 mg en pacientes con deficiencia hepática moderada o grave. (2.3, 8.6)
- Deterioro renal: Reducir la dosis inicial de NINLARO a 3 mg en pacientes con deficiencia renal grave o enfermedad renal en etapa terminal que requiere diálisis. (2.4, 8.7)
- Lactancia: Advierta a las mujeres que no amamenten. (8.2)

**Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.**

Revisado: 7/2024

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**1 INDICACIONES Y USO**

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Pautas de dosificación y administración
- 2.2 Pautas para la modificación de la dosis
- 2.3 Dosificación en pacientes con deterioro hepático
- 2.4 Dosificación en pacientes con deterioro renal

**3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**

**4 CONTRAINDICACIONES**

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Trombocitopenia
- 5.2 Toxicidades gastrointestinales
- 5.3 Neuropatía periférica
- 5.4 Edema periférico
- 5.5 Reacciones cutáneas
- 5.6 Microangiopatía trombótica
- 5.7 Toxicidad hepática
- 5.8 Toxicidad embriofetal
- 5.9 Aumento de la mortalidad en pacientes tratados con NINLARO en el entorno de mantenimiento

**6 REACCIONES ADVERSAS**

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

**7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

7.1 Inductores potentes de CYP3A

**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro hepático
- 8.7 Deterioro renal

**10 SOBREDOSIS**

**11 DESCRIPCIÓN**

**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Mieloma múltiple en pacientes que han recibido al menos una terapia previa
- 14.2 Aumento de la mortalidad en pacientes tratados con NINLARO en el entorno de mantenimiento
- 14.3 Falta de eficacia en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente

**15 REFERENCIAS**

- 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*No se indican las secciones o los apartados omitidos de la información de prescripción completa.

---

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

NINLARO es indicado en combinación con lenalidomide y dexametasona para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos una terapia previa.

Limitaciones de uso: No se recomienda el uso de NINLARO en el entorno de mantenimiento ni en mieloma múltiple de diagnóstico reciente en combinación con lenalidomide y dexametasona fuera de ensayos clínicos controlados [*consulte Advertencias y precauciones (5.9) y Estudios clínicos (14.2, 14.3)*].

### 2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Pautas de dosificación y administración

##### NINLARO en combinación con lenalidomide y dexametasona

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

La dosis inicial recomendada de lenalidomide es de 25 mg administrados diariamente los días 1 al 21 de un ciclo de tratamiento de 28 días.

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

**Tabla 1: Programa de dosificación de NINLARO tomada con lenalidomide y dexametasona**  
✓ Tomar el medicamento

Ciclo de 28 días (un ciclo de 4 semanas)								
	Semana 1		Semana 2		Semana 3		Semana 4	
	Día 1	Días 2-7	Día 8	Días 9-14	Día 15	Días 16-21	Día 22	Días 23-28
NINLARO	✓		✓		✓			
Lenalidomide	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente	✓	✓ Diariamente		
Dexametasona	✓		✓		✓		✓	

Para obtener información adicional sobre lenalidomide y dexametasona, consulte la información de prescripción.

NINLARO debe tomarse una vez por semana el mismo día y aproximadamente a la misma hora durante las primeras tres semanas de un ciclo de cuatro semanas. La importancia de seguir cuidadosamente todas las instrucciones de dosificación debe analizarse con los pacientes que comienzan el tratamiento. Indique a los pacientes que tomen la dosis

recomendada según lo indicado, porque la sobredosis ha provocado muertes [consulte *Sobredosis (10)*].

Se debe tomar NINLARO al menos 1 hora antes o al menos 2 horas después de las comidas [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. Toda la cápsula debe tragarse con agua. La cápsula no debe triturarse, masticarse ni abrirse [consulte la sección *Cómo se suministra/almacena y maneja (16)*].

Si se retrasa u omite una dosis de NINLARO, la dosis debe tomarse solo si faltan  $\geq 72$  horas para la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis omitida dentro de las 72 horas de la siguiente dosis programada. No se debe tomar una dosis doble para compensar la dosis omitida.

Si se producen vómitos después de tomar una dosis, el paciente no debe repetir la dosis. El paciente debe reanudar la administración de dosis al momento de la siguiente dosis programada.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- El recuento absoluto de neutrófilos debe ser de al menos 1,000/mm<sup>3</sup>
- El recuento de plaquetas debe ser de al menos 75,000/mm<sup>3</sup>
- Las toxicidades no hematológicas deben, a discreción del proveedor de atención médica, ser generalmente recuperadas a la afección inicial del paciente o al Grado 1 o inferior

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### Medicamentos concomitantes

Considere la profilaxis antiviral en pacientes tratados con NINLARO para disminuir el riesgo de reactivación del herpes zóster [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

## **2.2 Pautas para la modificación de la dosis**

Los pasos de reducción de la dosis de NINLARO se presentan en la Tabla 2 y las pautas de modificación de la dosis se proporcionan en la Tabla 3.

**Tabla 2: Reducciones de la dosis de NINLARO debido a reacciones adversas**

Dosis inicial recomendada*	Primera reducción a	Segunda reducción a	Interrumpir
4 mg	3 mg	2.3 mg	

\*Dosis inicial recomendada de 3 mg en pacientes con deficiencia hepática moderada o grave, deficiencia renal grave o nefropatía terminal que requiere diálisis [consulte *Dosificación y administración (2.3, 2.4)*].

Se recomienda un enfoque alternativo de modificación de la dosis para NINLARO y lenalidomide en el caso de trombocitopenia, neutropenia y erupción, como se describe en la Tabla 3. Consulte la información de prescripción de lenalidomide si es necesario reducir la dosis de lenalidomide.

**Tabla 3: Pautas para las modificaciones de la dosis de NINLARO en combinación con lenalidomide y dexametasona**

Toxicidades hematológicas	Acciones recomendadas
<b>Trombocitopenia (recuento de plaquetas)</b>	
Recuento de plaquetas inferior a 30,000/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender NINLARO y lenalidomide hasta que el recuento de plaquetas sea de al menos 30,000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Después de la recuperación, reanudar lenalidomide con la dosis más baja siguiente de acuerdo con su información de prescripción y reanudar NINLARO con la dosis más reciente.</li> <li>• Si el recuento de plaquetas disminuye a menos de 30,000/mm<sup>3</sup> nuevamente, suspenda NINLARO y lenalidomide hasta que el recuento de plaquetas sea de al menos 30,000/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Después de la recuperación, reanudar NINLARO con la siguiente dosis más baja y reanudar lenalidomide con la dosis más reciente.*</li> </ul>
<b>Neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos)</b>	
Recuento absoluto de neutrófilos inferior a 500/mm <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender NINLARO y lenalidomide hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de al menos 500/mm<sup>3</sup>. Considerar agregar G-CSF según las pautas clínicas.</li> <li>• Después de la recuperación, reanudar lenalidomide con la dosis más baja siguiente de acuerdo con su información de prescripción y reanudar NINLARO con la dosis más reciente.</li> <li>• Si el recuento absoluto de neutrófilos disminuye a menos de 500/mm<sup>3</sup> nuevamente, suspenda NINLARO y lenalidomide hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de al menos 500/mm<sup>3</sup>.</li> <li>• Después de la recuperación, reanudar NINLARO con la siguiente dosis más baja y reanudar lenalidomide con la dosis más reciente.*</li> </ul>
Toxicidades no hematológicas	Acciones recomendadas
<b>Erupción</b>	
Grado <sup>†</sup> 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender lenalidomide hasta que la erupción se recupere a grado 1 o inferior.</li> <li>• Después de la recuperación, reanudar lenalidomide con la dosis más baja siguiente de acuerdo con su información de prescripción.</li> <li>• Si se vuelve a producir erupción de grado 2 o 3, suspender NINLARO y lenalidomide hasta que la erupción se recupere a grado 1 o inferior.</li> <li>• Después de la recuperación, reanudar NINLARO con la siguiente dosis más baja y reanudar lenalidomide con la dosis más reciente.*</li> </ul>
Grado 4	Interrumpir el régimen de tratamiento.
<b>Neuropatía periférica</b>	
Neuropatía periférica de grado 1 con dolor o	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender NINLARO hasta que la neuropatía periférica se recupere a grado 1 o inferior sin dolor o al valor inicial del paciente.</li> </ul>

**Tabla 3: Pautas para las modificaciones de la dosis de NINLARO en combinación con lenalidomide y dexametasona**

neuropatía periférica de grado 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Después de la recuperación, reanudar NINLARO con su dosis más reciente.</li> </ul>
Neuropatía periférica de grado 2 con dolor o neuropatía periférica de grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender NINLARO. Las toxicidades deben, a discreción del proveedor de atención médica, generalmente recuperar a la afección inicial del paciente o al grado 1 o inferior antes de reanudar NINLARO.</li> <li>Después de la recuperación, reanudar NINLARO con la siguiente dosis más baja.</li> </ul>
Neuropatía periférica de grado 4	Interrumpir el régimen de tratamiento.
<b>Otras toxicidades no hematológicas</b>	
Otras toxicidades no hematológicas de grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suspender NINLARO. Las toxicidades deben, a discreción del proveedor de atención médica, generalmente recuperar a la afección inicial del paciente o al grado 1 o inferior antes de reanudar NINLARO.</li> <li>Si atribuible a NINLARO, reanudar NINLARO con la siguiente dosis más baja.</li> </ul>

\*Para incidencias adicionales, alternar modificación de dosis de lenalidomide y NINLARO

†Calificación basada en los criterios comunes de terminología (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer, versión 4.03

### 2.3 Dosificación en pacientes con deterioro hepático

Reducir la dosis inicial de NINLARO a 3 mg en pacientes con deficiencia hepática moderada (bilirrubina total superior a 1.5-3 x ULN) o grave (bilirrubina total superior a 3 x ULN) [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.6) y Farmacología clínica (12.3)*].

### 2.4 Dosificación en pacientes con deterioro renal

Reducir la dosis inicial de NINLARO a 3 mg en pacientes con deficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 ml/min) o enfermedad renal en etapa terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) que requiere diálisis. NINLARO no es dializable y, por lo tanto, puede administrarse independientemente del momento de la diálisis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)*].

Consulte la información de prescripción de lenalidomide para conocer las recomendaciones de dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

NINLARO está disponible en las siguientes cápsulas:

- 4 mg de ixazomib: Cápsula de gelatina de color naranja claro con la leyenda “Takeda” impresa en la tapa y “4 mg” en tinta negra en el cuerpo.
- 3 mg de ixazomib: Cápsula de gelatina de color gris claro con la leyenda “Takeda” impresa en la tapa y “3 mg” en tinta negra en el cuerpo.

- 2.3 mg de ixazomib: Cápsula de gelatina de color rosado claro con la leyenda “Takeda” impresa en la tapa y “2.3 mg” en tinta negra en el cuerpo.

## **4 CONTRAINDICACIONES**

Ninguna.

## **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **5.1 Trombocitopenia**

Se ha informado trombocitopenia con NINLARO, y los valores mínimos de plaquetas generalmente se producen entre los días 14 y 21 de cada ciclo de 28 días y la recuperación hasta el inicio al comienzo del siguiente ciclo [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se informó trombocitopenia de grado 3 en el 17 % de los pacientes en el régimen NINLARO y se informó trombocitopenia de grado 4 en el 13 % en el régimen NINLARO. La tasa de transfusiones de plaquetas fue de 10 % en el régimen NINLARO y de 7 % en el régimen placebo.

Monitorear los recuentos de plaquetas al menos una vez al mes durante el tratamiento con NINLARO. Considere un monitoreo más frecuente durante los primeros tres ciclos. Manejar la trombocitopenia con modificaciones de la dosis [*consulte Dosificación y administración (2.2)*] y transfusiones de plaquetas según las pautas médicas estándar.

### **5.2 Toxicidades gastrointestinales**

Se han informado diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos con NINLARO, que ocasionalmente requieren el uso de medicamentos antidiarreicos y antieméticos, y tratamiento de apoyo. Se informó diarrea en el 52 % de los pacientes en el régimen con NINLARO y en el 43 % en el régimen con placebo, estreñimiento en el 35 % y el 28 %, respectivamente, náuseas en el 32 % y el 23 %, respectivamente, y vómitos en el 26 % y el 13 %, respectivamente. La diarrea provocó la discontinuación de uno o más de los tres fármacos en el 3 % de los pacientes del régimen de NINLARO y en 2 % de los pacientes del régimen de placebo [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Ajuste la dosis en caso de síntomas de grado 3 o 4 [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

### **5.3 Neuropatía periférica**

La mayoría de las reacciones adversas de neuropatía periférica fueron de grado 1 (18 % en el régimen NINLARO y 16 % en el régimen placebo) y grado 2 (11 % en el régimen NINLARO y 6 % en el régimen placebo) [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se informaron reacciones adversas de grado 3 de neuropatía periférica al 2 % en ambos regímenes.

La reacción informada con mayor frecuencia fue neuropatía sensorial periférica (24 % y 17 % en el régimen de NINLARO y placebo, respectivamente). La neuropatía motora periférica no se informó con frecuencia en ninguno de los regímenes (<1 %). La neuropatía periférica provocó la discontinuación de uno o más de los tres fármacos en el 4 % de los pacientes del régimen de NINLARO y en <1 % de los pacientes del régimen de placebo. Se debe monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía. Los pacientes que

experimenten neuropatía periférica nueva o que empeoren pueden requerir modificación de la dosis [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

#### **5.4 Edema periférico**

Se informó edema periférico en 27 % y 21 % de los pacientes en los regímenes de NINLARO y placebo, respectivamente. La mayoría de las reacciones adversas de neuropatía periférica fueron de grado 1 (17 % en el régimen NINLARO y 14 % en el régimen placebo) y grado 2 (7 % en el régimen NINLARO y 6 % en el régimen placebo).

Se informó edema periférico de grado 3 en 2 % y 1 % de los pacientes en los regímenes de NINLARO y placebo, respectivamente [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. El edema periférico provocó la discontinuación permanente de uno o más de los tres fármacos en <1 % de los pacientes en ambos regímenes. Evalúe las causas subyacentes y proporcione tratamiento de apoyo, según sea necesario. Ajustar la dosis de dexametasona según su información de prescripción o NINLARO para los síntomas de grado 3 o 4 [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

#### **5.5 Reacciones cutáneas**

Se informó erupción en el 27 % de los pacientes del régimen NINLARO y en el 16 % de los pacientes del régimen placebo. La mayoría de las reacciones adversas eruptivas fueron de grado 1 (15 % en el régimen NINLARO y 9 % en el régimen placebo) y grado 2 (9 % en el régimen NINLARO y 4 % en el régimen placebo) [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se informó erupción de grado 3 en el 3 % de los pacientes del régimen NINLARO y en el 2 % de los pacientes del régimen placebo. Se informaron reacciones adversas graves eruptivas en <1 % de los pacientes en el régimen con NINLARO. El tipo más frecuente de erupción informado en ambos regímenes incluyó erupción maculopapular y macular. La erupción provocó la discontinuación permanente de uno o más de los tres fármacos en <1 % de los pacientes en ambos regímenes. Maneje la erupción con tratamiento de apoyo o con modificación de la dosis si es de grado 2 o superior [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

Se han informado casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, incluido casos mortales, con NINLARO [*consulte Reacciones adversas (6.1, 6.2)*]. Si se produce síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis epidérmica tóxica, interrumpir NINLARO y manejar según indicación clínica.

#### **5.6 Microangiopatía trombótica**

Se han informado casos, a veces mortales, de microangiopatía trombótica, incluida púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP/HUS), en pacientes que recibieron NINLARO [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Monitorear para detectar signos y síntomas de TTP/HUS. Si se sospecha el diagnóstico, suspender NINLARO y evaluar. Si se excluye el diagnóstico de TTP/HUS, considere reiniciar NINLARO. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con NINLARO en pacientes que previamente experimentaron TTP/HUS.



## 5.7 Toxicidad hepática

Se han informado lesión hepática inducida por fármacos, lesión hepatocelular, esteatosis hepática, hepatitis colestásica y hepatotoxicidad en <1 % de los pacientes tratados con NINLARO [*consulte Reacciones adversas (6.1)*]. Se ha informado hepatotoxicidad (10 % en el régimen NINLARO y 9 % en el régimen placebo). Monitorear las enzimas hepáticas con regularidad y ajustar la dosis en caso de síntomas de grado 3 o 4 [*consulte Dosificación y administración (2.2)*].

## 5.8 Toxicidad embriofetal

De acuerdo con su mecanismo de acción y los hallazgos de los estudios en animales, NINLARO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Ixazomib causó toxicidad embriofetal en ratas y conejas preñadas en dosis que resultaron en exposiciones que fueron ligeramente más altas que las observadas en pacientes que recibieron la dosis recomendada. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis. Advierta a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1) Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

## 5.9 Aumento de la mortalidad en pacientes tratados con NINLARO en el entorno de mantenimiento

En dos ensayos clínicos aleatorizados prospectivos sobre mieloma múltiple en el entorno de mantenimiento, el tratamiento con NINLARO provocó un aumento de las muertes. No se recomienda el tratamiento de pacientes con NINLARO para el mieloma múltiple en el entorno de mantenimiento fuera de los ensayos controlados [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan más detalladamente en otras secciones de la información de prescripción:

- Trombocitopenia [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Toxicidades gastrointestinales [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Neuropatía periférica [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Edema periférico [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Reacciones cutáneas [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Microangiopatía trombótica [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Toxicidad hepática [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

## 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad del estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo incluyó 720 pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario, que recibieron NINLARO en combinación con lenalidomide y dexametasona (régimen de NINLARO; N = 361) o placebo en combinación con lenalidomide y dexametasona (régimen de placebo; N = 359).

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia ( $\geq 20$  % con una diferencia de  $\geq 5$  % en comparación con el placebo) en el régimen con NINLARO fueron trombocitopenia, neutropenia, diarrea, estreñimiento, neuropatía periférica, náuseas, edema periférico, erupción, vómitos y bronquitis. Las reacciones adversas graves informadas en  $\geq 2$  % de los pacientes en el régimen con NINLARO incluyeron diarrea (3 %), trombocitopenia (2 %) y bronquitis (2 %). Uno o más de los tres fármacos se interrumpió permanentemente en el 4 % de los pacientes que informaron neuropatía periférica, 3 % de los pacientes que informaron diarrea y 2 % de los pacientes informaron trombocitopenia. La discontinuación permanente de NINLARO debido a una reacción adversa se produjo en 10 % de los pacientes.

La Tabla 4 resume las reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en al menos el 5 % de los pacientes con una diferencia de al menos el 5 % entre el régimen de NINLARO y el régimen de placebo.

**Tabla 4: Reacciones adversas no hematológicas que ocurrieron en  $\geq 5$  % de los pacientes con una diferencia  $\geq 5$  % entre el régimen NINLARO y el régimen placebo (todos los grados, grado 3 y grado 4)**

Clase de sistema orgánico/ Término preferido	NINLARO + Lenalidomide y dexametasona N = 361			Placebo + Lenalidomide y dexametasona N = 359		
	%			%		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Diarrea	52	10	0	43	3	0
Estreñimiento	35	<1	0	28	<1	0
Náuseas	32	2	0	23	0	0
Vómitos	26	1	0	13	<1	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatías periféricas <sup>†</sup>	32	2	0	24	2	0
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>						
Dolor de espalda*	27	<1	0	24	3	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Infección del tracto respiratorio superior*	27	1	0	23	1	0
Bronquitis	22	2	0	17	2	<1
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>						
Erupción <sup>†</sup>	27	3	0	16	2	0
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>						
Edema periférico	27	2	0	21	1	0

**Nota:** Las reacciones adversas incluidas como términos preferidos se basan en la versión 23.0 del MedDRA.

\*En el momento del análisis final, estas reacciones adversas ya no cumplían con el criterio de una diferencia  $\geq 5$  % entre el régimen de NINLARO y el régimen de placebo.

<sup>†</sup>Representa una agrupación de términos preferidos

La Tabla 5 representa la información agrupada de eventos adversos y datos de laboratorio.

**Tabla 5: Trombocitopenia y neutropenia**

	NINLARO + Lenalidomide y dexametasona N = 361		Placebo + Lenalidomide y dexametasona N = 359	
	%		%	
	Cualquier grado	Grado 3-4	Cualquier grado	Grado 3-4
Trombocitopenia	85	30	67	14
Neutropenia	74	34	70	37

## Herpes zóster

Se informó herpes zóster en el 6 % de los pacientes del régimen NINLARO y en el 3 % de los pacientes del régimen placebo. Se permitió la profilaxis antiviral a criterio del proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con el régimen de NINLARO que recibieron profilaxis antiviral tuvieron una menor incidencia (1 %) de infección por herpes zóster en comparación con los pacientes que no recibieron profilaxis (10 %).

## Trastornos oculares

Se informaron trastornos oculares con muchos términos preferidos diferentes, pero en conjunto, la frecuencia fue de 38 % en pacientes en el régimen de NINLARO. Las reacciones adversas más frecuentes de los ojos fueron cataratas (15 %), conjuntivitis (9 %), visión borrosa (7 %) y ojo seco (6 %).

## Experiencia en otros ensayos clínicos

Cada una de las siguientes reacciones adversas serias se ha informado con una frecuencia <1 % en pacientes tratados con NINLARO: dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), síndrome de Stevens-Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral y púrpura trombocitopénica trombótica.

### **6.2 Experiencia posterior a la comercialización**

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de NINLARO. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco:

Trastornos del sistema inmunitario: Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica

## **7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

### **7.1 Inductores potentes de CYP3A**

Evite la administración concomitante de NINLARO con inductores potentes de CYP3A (como rifampina, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

## **8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **8.1 Embarazo**

#### Resumen del riesgo

Basado en su mecanismo de acción [*consulte Farmacología clínica (12.1)*] y datos de estudios de reproducción en animales, NINLARO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de NINLARO en mujeres embarazadas para informar de los riesgos asociados al fármaco. Ixazomib causó toxicidad embriofetal en ratas y conejas preñadas en dosis que resultaron en exposiciones que fueron ligeramente más altas que las observadas en pacientes que

recibieron la dosis recomendada (*consulte Datos*). Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos va del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

## Datos

### *Datos en animales*

En un estudio de desarrollo embrionario en conejas preñadas, hubo aumentos en las variaciones/anomalías esqueléticas fetales (vértebras caudales fusionadas, cantidad de vértebras lumbares y costillas supernumerarias completas) en dosis que también fueron tóxicas para la madre ( $\geq 0.3$  mg/kg). Las exposiciones en conejos a 0.3 mg/kg fueron 1.9 veces las exposiciones clínicas promediadas por tiempo con la dosis recomendada de 4 mg. En un estudio de desarrollo embrionario de determinación de dosis en ratas, con dosis que fueron tóxicas para la madre, hubo disminuciones en los pesos fetales, una tendencia hacia una disminución de la viabilidad fetal y aumento de las pérdidas posteriores a la implantación en 0.6 mg/kg. Las exposiciones en ratas con la dosis de 0.6mg/kg fueron 2.5 veces las exposiciones clínicas promediadas por tiempo con la dosis recomendada de 4mg.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen del riesgo

No hay datos sobre la presencia de ixazomib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos del fármaco en el lactante ni los efectos del fármaco en la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en bebés lactantes que tiene el NINLARO, se debe advertir a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis.

## **8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva**

NINLARO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Prueba para la detección del embarazo

Verificar si las mujeres con capacidad reproductiva están embarazadas antes de iniciar el tratamiento de NINLARO.

### Anticoncepción

#### *Mujeres*

Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis. Se sabe que la dexametasona es un inductor débil a moderado de CYP3A4, así como de otras enzimas y transportadores. Dado que NINLARO se administra con dexametasona, se debe considerar el riesgo de reducción de la eficacia de los anticonceptivos [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

#### *Hombres*

Advierta a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis.

#### **8.4 Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de NINLARO en pacientes pediátricos.

#### **8.5 Uso geriátrico**

Del número total de sujetos en estudios clínicos de NINLARO, 55 % tenía 65 años o más, mientras que 17 % tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes; y la otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes, aunque no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunas personas de edad avanzada.

#### **8.6 Deterioro hepático**

En pacientes con deficiencia hepática moderada o grave, el AUC media aumentó en un 20 % en comparación con los pacientes con función hepática normal. Reducir la dosis inicial de NINLARO en pacientes con deterioro hepático moderado o grave [*consulte Dosificación y administración (2.3), Farmacología clínica (12.3)*].

#### **8.7 Deterioro renal**

En pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD que requiere diálisis, la media del AUC aumentó en un 39 % en comparación con los pacientes con función renal normal. Reduzca la dosis inicial de NINLARO en pacientes con deficiencia renal grave o ESRD que requiere diálisis. NINLARO no es dializable y, por lo tanto, puede administrarse independientemente del momento de la diálisis [*consulte Dosificación y administración (2.4), Farmacología clínica (12.3)*].

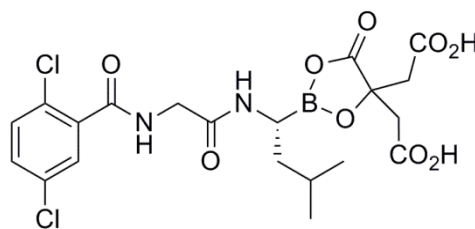
### **10 SOBREDOSIS**

Se ha informado sobredosis, incluida la sobredosis mortal, en pacientes que toman NINLARO. Las manifestaciones de sobredosis incluyen reacciones adversas informadas con la dosis recomendada [*consulte Dosificación y administración (2.1), Reacciones adversas (6.1)*]. Las reacciones adversas graves informadas con sobredosis incluyen náuseas graves, vómitos, diarrea, neumonía por aspiración, insuficiencia multiorgánica y muerte.

En caso de sobredosis, se debe monitorear la aparición de reacciones adversas y proporcionar el tratamiento de apoyo adecuado. NINLARO no es dializable.

### **11 DESCRIPCIÓN**

Ixazomib es un inhibidor de proteasomas. El citrato de ixazomib, un profármaco, se hidroliza rápidamente en condiciones fisiológicas a su forma biológicamente activa, ixazomib. El nombre químico del citrato de ixazomib es 1,3,2-dioxaborolano-4,4-ácido diacético, 2-[(1*R*)-1-[[2-[(2,5-diclorobenzoil)amino]acetil]amino]-3-metilbutil]-5-oxo- y la fórmula estructural es:



La fórmula molecular del citrato de ixazomib es  $C_{20}H_{23}BCl_2N_2O_9$  y su peso molecular es 517.12. El citrato de ixazomib tiene un centro quiral y es el estereoisómero R. La solubilidad del citrato de ixazomib en HCl 0.1 N (pH 1.2) a 37 °C es de 0.61 mg/ml (informado como ixazomib). La solubilidad aumenta a medida que el pH aumenta.

Las cápsulas de NINLARO (ixazomib) para uso oral contienen 4, 3 o 2.3 mg de ixazomib equivalentes a 5.7, 4.3 o 3.3 mg de citrato de ixazomib, respectivamente. Ingredientes inactivos incluyen celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco. Las cápsulas vacías contienen gelatina y dióxido de titanio. La cápsula vacía de 4 mg contiene óxido de hierro rojo y amarillo, la cápsula vacía de 3 mg contiene óxido de hierro negro y la cápsula vacía de 2.3 mg contiene óxido de hierro rojo. La tinta de impresión contiene goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Ixazomib es un inhibidor de proteosoma reversible. Ixazomib une e inhibe preferentemente la actividad similar a la quimotripsina de la subunidad beta 5 del proteosoma 20S.

Ixazomib indujo la apoptosis de líneas celulares de mieloma múltiple *in vitro*. Ixazomib demostró citotoxicidad *in vitro* contra las células de mieloma de pacientes que habían sufrido una recidiva después de múltiples terapias previas, incluidos bortezomib, lenalidomide y dexametasona. La combinación de ixazomib y lenalidomide demostró efectos citotóxicos sinérgicos en las líneas celulares de mieloma múltiple. *In vivo*, ixazomib demostró actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto tumoral de mieloma múltiple en ratones.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

NINLARO no prolongó el intervalo QTc con exposiciones clínicamente relevantes en función del análisis farmacocinético-farmacodinámico de los datos de 245 pacientes.

### 12.3 Farmacocinética

#### Absorción

Después de la administración oral, la mediana de tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de ixazomib fue de una hora. La media de biodisponibilidad oral absoluta fue del 58 %, según el análisis de farmacocinética poblacional. El AUC de ixazomib aumenta de manera proporcional a la dosis en un rango de dosis de 0.2 a 10.6 mg.

Un estudio sobre el efecto de los alimentos realizado en pacientes con una dosis única de 4 mg de ixazomib mostró que una comida rica en grasas disminuyó el AUC de ixazomib en un 28 % y la  $C_{\text{máx}}$  en un 69 % [consulte *Dosificación y administración (2.1)*].

### Distribución

Ixazomib se une en un 99 % a las proteínas plasmáticas y se distribuye en los glóbulos rojos con una relación de sangre a plasma de 10. El volumen de distribución en equilibrio estacionario es de 543 l.

### Eliminación

En función de un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración sistémica fue de aproximadamente 1.9 l/h con una variabilidad interindividual del 44 %. La vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) de ixazomib fue de 9.5 días. Después de la dosificación oral semanal, se determinó que la proporción de acumulación fue el doble.

### *Metabolismo*

Después de la administración oral de una dosis radiomarcada, ixazomib representó el 70 % del total del material relacionado con el fármaco en plasma. Se espera que el metabolismo por múltiples enzimas del CYP y proteínas no CYP sea el principal mecanismo de depuración de ixazomib. En concentraciones clínicamente relevantes de ixazomib, los estudios *in vitro* que utilizaron isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano mostraron que ninguna isoenzima específica del CYP contribuye predominantemente al metabolismo de ixazomib. En concentraciones más altas que las clínicas, ixazomib fue metabolizado por múltiples isoformas del CYP con contribuciones relativas estimadas de 3A4 (42 %), 1A2 (26 %), 2B6 (16 %), 2C8 (6 %), 2D6 (5 %), 2C19 (5 %) y 2C9 (<1 %).

### *Excreción*

Después de la administración de una dosis oral única de  $^{14}\text{C}$ -ixazomib a 5 pacientes con cáncer avanzado, el 62 % de la radioactividad administrada se excretó en la orina y el 22 % en las heces. El ixazomib sin cambios representó <3.5 % de la dosis administrada recuperada en la orina.

### Poblaciones específicas

No hubo ningún efecto clínicamente significativo de la edad (rango de 23 a 91 años), el sexo, el área de superficie corporal (rango de 1.2 a 2.7 m<sup>2</sup>) o la raza en la depuración de ixazomib en función del análisis de farmacocinética poblacional.

### *Pacientes con deterioro hepático*

La farmacocinética de ixazomib fue similar en pacientes con función hepática normal y en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total  $\leq$  ULN y AST  $>$  ULN o bilirrubina total  $>1$ - $1.5$  x ULN y cualquier AST) en función del análisis de farmacocinética poblacional.

Se caracterizó la farmacocinética de ixazomib en pacientes con función hepática normal a 4 mg (N = 12), insuficiencia hepática moderada a 2.3 mg (bilirrubina total  $>$  1.5-3 x ULN, N = 13) o insuficiencia hepática grave a 1.5 mg (bilirrubina total  $>3$  x ULN, N = 18). La media del AUC normalizada según la dosis fue un 20 % más alta en pacientes con deficiencia



hepática moderada o grave en comparación con los pacientes con función hepática normal [consulte *Dosificación y administración (2.3)*].

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

La farmacocinética de ixazomib fue similar en pacientes con función renal normal y en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (depuración de creatinina  $\geq 30$  ml/min) en función del análisis de farmacocinética poblacional.

La farmacocinética de ixazomib se caracterizó a una dosis de 3 mg en pacientes con función renal normal (depuración de creatinina  $\geq 90$  ml/min, N = 18), insuficiencia renal grave (depuración de creatinina  $< 30$  ml/min, N = 14) o ESRD que requiere diálisis (N = 6). La media del AUC fue 39 % más alta en pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD que requieren diálisis en comparación con los pacientes con función renal normal. Las concentraciones anteriores y posteriores al dializador de ixazomib medidas durante la sesión de hemodiálisis fueron similares, lo que sugiere que el ixazomib no es dializable [consulte *Dosificación y administración (2.4)*].

#### Estudios de interacciones farmacológicas

##### *Efecto de otros fármacos en NINLARO*

###### *Inductores potentes de CYP3A*

La administración concomitante de NINLARO con rifampina disminuyó la  $C_{m\acute{a}x}$  de ixazomib en un 54 % y el AUC en un 74 % [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*].

###### *Inhibidores potentes de CYP3A*

La administración concomitante de NINLARO con claritromicina no produjo un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de ixazomib.

###### *Inhibidores potentes de CYP1A2*

La administración concomitante de NINLARO con inhibidores potentes de CYP1A2 no produjo un cambio clínicamente significativo en la exposición sistémica de ixazomib en función de un análisis de farmacocinética poblacional.

##### *Efecto de NINLARO en otros fármacos*

Ixazomib no es un inhibidor reversible ni dependiente del tiempo de las CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4/5. Ixazomib no indujo actividad de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5 ni los niveles correspondientes de proteína inmunorreactiva. No se espera que NINLARO produzca interacciones farmacológicas mediante la inhibición o inducción de CYP.

##### *Interacciones basadas en transportadores*

Ixazomib es un sustrato de baja afinidad de P-gp. Ixazomib no es un sustrato de BCRP, MRP2 ni OATPs hepáticos. Ixazomib no es un inhibidor de P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2-K. No se espera que NINLARO cause interacciones farmacológicas mediadas por transportadores.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Ixazomib no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana (ensayo de Ames). Ixazomib se consideró positivo en una prueba de clastogenicidad *in vitro* en linfocitos de sangre periférica humana. Sin embargo, *in vivo*, ixazomib no fue clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea en ratones y fue negativo en un ensayo Comet *in vivo* en ratones, según lo evaluado en el estómago y el hígado. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ixazomib.

Los estudios de toxicidad en el desarrollo en ratas y conejos no mostraron toxicidad embriofetal directa por debajo de las dosis tóxicas para la madre de ixazomib. No se realizaron estudios de fertilidad y desarrollo embrionario temprano, ni de toxicología prenatal y posnatal con ixazomib, pero se evaluó el tejido reproductivo en los estudios de toxicidad general. No hubo efectos debidos al tratamiento con ixazomib en los órganos reproductores masculinos o femeninos en estudios de hasta 6 meses de duración en ratas y de hasta 9 meses de duración en perros.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Mieloma múltiple en pacientes que han recibido al menos una terapia previa

La eficacia y la seguridad de NINLARO en combinación con lenalidomide y dexametasona se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con mieloma múltiple recidivante y/o refractario que habían recibido al menos una línea de terapia previa. Se excluyó del estudio a los pacientes refractarios a lenalidomide o inhibidores de proteasomas.

Un total de 722 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir la combinación de NINLARO, lenalidomide y dexametasona (N = 360; régimen de NINLARO) o la combinación de placebo, lenalidomide y dexametasona (N = 362; régimen de placebo) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el número de líneas de terapia previas (1 frente a 2 o 3), Sistema Internacional de Estadificación (ISS) del mieloma (estadio I o II frente a III) y terapia previa con un inhibidor de proteasoma (expuesto o sin tratamiento previo). Veintitrés por ciento (N = 166) de los pacientes tenían enfermedad de cadena ligera y el 12 % (N = 87) de los pacientes tenían enfermedad solo medible de cadena ligera libre.

Se recomendó la tromboprolifaxis para todos los pacientes en ambos grupos de tratamiento de acuerdo con la información de prescripción de lenalidomide. Se usaron antieméticos en 19 % de los pacientes del régimen con NINLARO y en 12 % de los pacientes del régimen con placebo; antivirales en 64 % y 60 %, respectivamente, y antihistamínicos en 27 % y 19 %, respectivamente. Estos medicamentos se administraron a los pacientes a criterio del proveedor de atención médica como profilaxis y/o manejo de los síntomas.

Los pacientes recibieron NINLARO 4 mg o placebo los días 1, 8 y 15 más lenalidomide (25 mg) los días 1 a 21 y dexametasona (40 mg) los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de

28 días. Los pacientes con insuficiencia renal recibieron una dosis inicial de lenalidomide de acuerdo con su información de prescripción. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidades inaceptables.

La Tabla 6 resume las características iniciales del paciente y de la enfermedad en el estudio. Las características demográficas y de la enfermedad al inicio fueron equilibradas y comparables entre los regímenes del estudio.

**Tabla 6: Características iniciales del paciente y de la enfermedad**

	<b>NINLARO + lenalidomide y dexametasona (N = 360)</b>	<b>Placebo + lenalidomide y dexametasona (N = 362)</b>
<b>Características de los pacientes</b>		
Media de edad en años (rango)	66 (38, 91)	66 (30, 89)
Sexo (%) Masculino/Femenino	58/42	56/44
Grupo etario (% [<65/≥65 años])	41/59	43/57
Raza, n (%)		
Blanca	310 (86)	301 (83)
Negra	7 (2)	6 (2)
Asiática	30 (8)	34 (9)
Otra o no especificada	13 (4)	21 (6)
Estado general del ECOG, n (%)		
0 o 1	336 (93)	334 (92)
2	18 (5)	24 (7)
Faltante	6 (2)	4 (1)
Depuración de creatinina, n (%)		
<30 ml/min	5 (1)	5 (1)
30-59 ml/min	74 (21)	95 (26)
≥60 ml/min	281 (78)	261 (72)
<b>Características de la enfermedad</b>		
Estadio del mieloma según el ISS, n (%)		
Estadio I o II	315 (87)	320 (88 %)
Estadio III	45 (13)	42 (12)
Terapias de línea previas n (%)		
Mediana (rango)	1 (1, 3)	1 (1,3)
1	224 (62)	217 (60)
2 o 3	136 (38)	145 (40)
Estado al inicio n (%)		
Recidivante	276 (77)	280 (77)
Refractario*	42 (12)	40 (11)
Recidivante y refractario	41 (11)	42 (12)
Tipo de terapia previa n (%)		
Con bortezomib	248 (69)	250 (69)
Con carfilzomib	1 (<1)	4 (1)
Con talidomida	157 (44)	170 (47)
Con lenalidomide	44 (12)	44 (12)
Con melfalán	293 (81)	291 (80)
Trasplante de células madre	212 (59)	199 (55)
Riesgo alto (eliminación (del) 17, t(4:14) y/o t(14:16) eliminación del (17)	75 (21) 36 (10)	62 (17) 33 (9)

\*Refractario principal, definido como la mejor respuesta de enfermedad estable o progresión de la enfermedad en todas las líneas de terapia previas, se documentó en 7 % y 6 % de los pacientes en los regímenes de NINLARO y de placebo, respectivamente.

La eficacia de NINLARO se evaluó mediante la supervivencia sin progresión (PFS) de acuerdo con los Criterios de respuesta uniformes de consenso del Grupo Internacional de Trabajo sobre el Mieloma (IMWG) de 2011, según lo evaluado por un Comité de Revisión Independiente (IRC) a ciego en función de los resultados del laboratorio central. La respuesta se evaluó cada cuatro semanas hasta la progresión de la enfermedad.

La aprobación de NINLARO se basó en una mejoría estadísticamente significativa en la PFS del régimen de NINLARO en comparación con el régimen de placebo. Los resultados de la PFS se resumen en la Tabla 7 y se muestran en la Figura 1.

**Tabla 7: Tasa de respuesta y supervivencia sin progresión**

	<b>NINLARO + lenalidomide y dexametasona (N = 360)</b>	<b>Placebo + lenalidomide y dexametasona (N = 362)</b>
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
Eventos de PFS, n (%)	129 (36)	157 (43)
Mediana (meses) (CI de 95 %)	20.6 (17.0; NE)	14.7 (12.9; 17.6)
Cociente de riesgos* (CI de 95 %)	0.74 (0.59; 0.94)	
Valor de p <sup>†</sup>	0.012	
<b>Tasa de respuesta</b>		
Tasa de respuesta general, n (%)	282 (78)	259 (72)
Respuesta completa	42 (12)	24 (7)
Respuesta parcial muy buena	131 (36)	117 (32)
Respuesta parcial	109 (30)	118 (33)

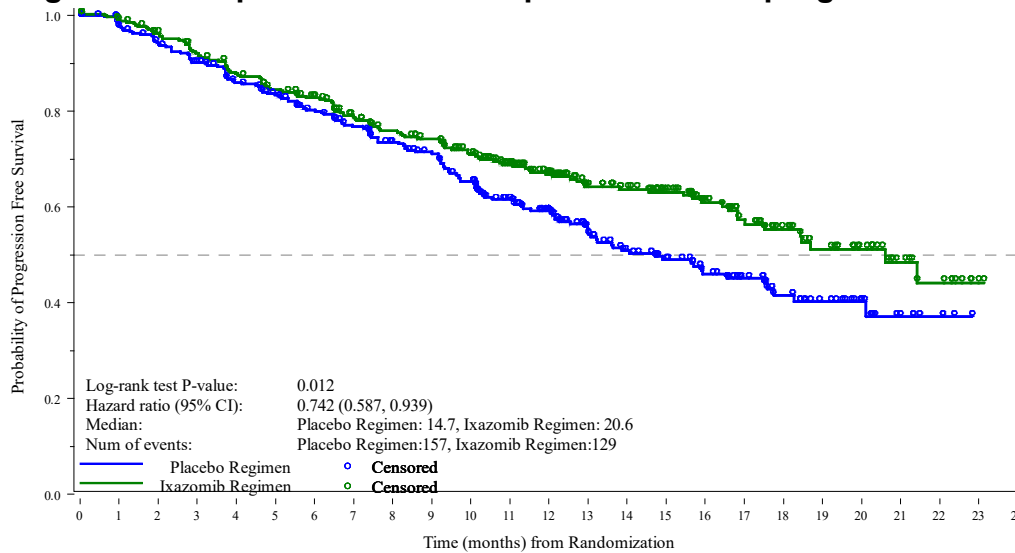
NE: No evaluable.

\*El cociente de riesgos se basa en un modelo de regresión de riesgos proporcional de Cox estratificado. Un cociente de riesgos de menos de 1 indica una ventaja para el régimen de NINLARO.

†El valor de p se basa en la prueba del orden logarítmico estratificada.

La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 1.1 meses en el régimen NINLARO y de 1.9 meses en el régimen placebo. La mediana de duración de la respuesta fue de 20.5 meses en el régimen NINLARO y de 15 meses en el régimen placebo para los pacientes con respuesta en la población evaluable para la respuesta.

**Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión**



Number of Patients at Risk	
Placebo Regimen	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
Ixazomib Regimen	360 345 332 315 298 283 270 248 233 224 206 182 145 119 111 95 72 58 44 34 26 14 9 1 0

Se realizó un análisis no inferencial de la PFS con una mediana de seguimiento de 23 meses, con 372 eventos de PFS. El cociente de riesgos de la PFS fue de 0.82 (intervalo de confianza de 95 % [0.67, 1.0]) para el régimen de NINLARO en comparación con el régimen de placebo, y la mediana estimada de la PFS fue de 20 meses en el régimen de NINLARO y 15.9 meses en el régimen de placebo.

En el análisis final de la OS con una mediana de duración del seguimiento de aproximadamente 85 meses, la mediana de la OS en la población ITT fue de 53.6 meses para los pacientes en el régimen de NINLARO y de 51.6 meses para los pacientes en el régimen de placebo (HR = 0.94 [CI de 95 %: 0.78, 1.13]).

#### 14.2 Aumento de la mortalidad en pacientes tratados con NINLARO en el entorno de mantenimiento

En C16019 (NCT02181413), los pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente que se sometieron a un trasplante autólogo de células madre continuaron con la terapia de mantenimiento durante 24 meses. Hubo 27 % (105/395) de muertes en el grupo de NINLARO en comparación con 26 % (69/261) en el grupo de placebo. El cociente de riesgos para la supervivencia general fue de 1.008 (CI de 95 %: 0.744 - 1.367).

En el estudio C16021 (NCT02312258), los pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente no tratados con un trasplante de células madre que alcanzaron una respuesta parcial o mejor, continuaron con la terapia de mantenimiento durante 24 meses. Hubo 30 % (127/425) de muertes en el grupo de NINLARO en comparación con 27 % (76/281) en el grupo de placebo. El cociente de riesgos para la supervivencia general fue de 1.136 (CI de 95 %: 0.853 - 1.514).

No se recomienda el uso de NINLARO en el entorno de mantenimiento para el mieloma múltiple fuera de los ensayos clínicos controlados [consulte *Indicaciones y uso (1)* y *Advertencias y precauciones (5.9)*].

#### 14.3 Falta de eficacia en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente

La falta de eficacia en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente se determinó en un ensayo clínico aleatorizado prospectivo.

En el estudio C16014 (NCT01850524), en pacientes con mieloma múltiple de diagnóstico reciente, el estudio no cumplió con el criterio de valoración principal especificado previamente para la PFS. Hubo 136 (39 %) muertes en el grupo de NINLARO, lenalidomide y dexametasona en comparación con 148 (42 %) en el grupo de lenalidomide y dexametasona. El cociente de riesgos para la supervivencia general fue de 0.998 (CI de 95 %: 0.79 - 1.261).

No se recomienda el uso de NINLARO en combinación con lenalidomide y dexametasona en mieloma múltiple de diagnóstico reciente fuera de los ensayos clínicos controlados [*consulte Indicaciones y uso (1)*].

## 15 REFERENCIAS

1. Fármacos peligrosos de la OSHA. OSHA.  
<http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### Cómo se suministra

NINLARO se suministra de la siguiente manera:

<b>Concentración por cápsula</b>	<b>Descripción de la cápsula</b>	<b>Caja externa</b>	<b>Blíster de 3 unidades</b>	<b>Blíster de 1 unidad</b>	<b>NDC</b>
4 mg	Naranja claro, tamaño 3, con la leyenda "Takeda" impresa en la tapa y "4 mg" en tinta negra en el cuerpo.	Tres cápsulas de 4 mg en una caja	Cada blíster tiene tres cápsulas de 4 mg	Cada blíster tiene una cápsula de 4 mg	Caja externa NDC 63020-400-02 Blíster de 3 unidades NDC 63020-400-03 1 unidad Blíster NDC 63020-400-01
3 mg	Gris claro, tamaño 4, con la leyenda "Takeda" impresa en la tapa y "3 mg" en tinta negra en el cuerpo.	Tres cápsulas de 3 mg en una caja	Cada blíster tiene tres cápsulas de 3 mg	Cada blíster tiene una cápsula de 3 mg	Caja externa NDC 63020-390-02 Blíster de 3 unidades NDC 63020-390-03

					1 unidad Blíster NDC 63020-390- 01
2.3 mg	Rosa claro, tamaño 4, con la leyenda "Takeda" impresa en la tapa y "2.3 mg" en tinta negra en el cuerpo.	Tres cápsulas de 2.3 mg en una caja	Cada blíster tiene tres cápsulas de 2.3 mg	Cada blíster tiene una cápsula de 2.3 mg	Caja externa NDC 63020-230-02 Blíster de 3 unidades NDC 63020-230-03 1 unidad Blíster NDC 63020-230-01

Las cápsulas se envasan individualmente en un blíster de PVC-aluminio/aluminio.

#### Almacenamiento

Almacene NINLARO a temperatura ambiente. No almacenar a más de 86 °F (30 °C). No congele.

Almacene las cápsulas en su envase original hasta inmediatamente antes de usarlas.

#### Manejo y eliminación

NINLARO es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos especiales de manejo y eliminación que correspondan<sup>1</sup>.

No abra ni triture las cápsulas. Evite el contacto directo con el contenido de la cápsula. En caso de rotura de la cápsula, evite el contacto directo del contenido de la cápsula con la piel o los ojos. En caso de contacto con la piel, lave bien con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos, enjuáguelos bien con agua.

Todo producto medicinal no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

## **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Se debe informar al paciente que lea la etiqueta para pacientes aprobada por la FDA (Información para el paciente).

#### Instrucciones de dosificación

- Indique a los pacientes que tomen NINLARO exactamente según lo recetado.
- Informe a los pacientes que tomen NINLARO una vez por semana el mismo día y aproximadamente a la misma hora durante las primeras tres semanas de un ciclo de



cuatro semanas. La importancia de seguir cuidadosamente todas las instrucciones de dosificación debe analizarse con los pacientes que comienzan el tratamiento. Advierta a los pacientes que tomen la dosis recomendada según lo indicado, ya que la sobredosis ha provocado muertes [*consulte Sobredosis (10)*].

- Informe a los pacientes que tomen NINLARO al menos una hora antes o al menos dos horas después de ingerir alimentos.
- Advierta a los pacientes que NINLARO y dexametasona no deben tomarse al mismo tiempo, ya que la dexametasona debe tomarse con alimentos y NINLARO no debe tomarse con alimentos.
- Informe a los pacientes que traguen la cápsula entera con agua. La cápsula no debe triturarse, masticarse ni abrirse.
- Informe a los pacientes que debe evitarse el contacto directo con el contenido de la cápsula. En caso de rotura de la cápsula, evite el contacto directo del contenido de la cápsula con la piel o los ojos. En caso de contacto con la piel, lave bien con agua y jabón. En caso de contacto con los ojos, enjuáguelos bien con agua.
- Si un paciente omite una dosis, infórmele que tome la dosis omitida siempre y cuando falten  $\geq 72$  horas para la siguiente dosis programada. Informe a los pacientes que no tomen una dosis omitida si está dentro de las 72 horas de su próxima dosis programada.
- Si un paciente vomita después de tomar una dosis, adviértale que no repita la dosis, sino que reanude la dosificación al momento de la siguiente dosis programada.
- Informe a los pacientes que almacenen las cápsulas en su envase original y que no retiren la cápsula del envase hasta justo antes de tomar NINLARO. [*consulte Dosificación y administración (2.1)*].

### Trombocitopenia

Advierta a los pacientes que pueden experimentar recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia). Los signos de trombocitopenia pueden incluir sangrado y propensión a moretones. [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

### Toxicidades gastrointestinales

Advierta a los pacientes que pueden experimentar diarrea, estreñimiento, náuseas y vómitos, y que se comuniquen con sus proveedores de atención médica si estas reacciones adversas persisten [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*].

### Neuropatía periférica

Informe a los pacientes que se comuniquen con sus proveedores de atención médica si experimentan síntomas nuevos o empeoramiento de neuropatía periférica, como hormigueo, entumecimiento, dolor, sensación de ardor en los pies o las manos, o debilidad en los brazos o las piernas [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

### Edema periférico

Informe a los pacientes que se comuniquen con sus proveedores de atención médica si experimentan hinchazón inusual de las extremidades o aumento de peso debido a la hinchazón [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

### Reacciones cutáneas

Informe a los pacientes que se comuniquen con sus proveedores de atención médica de inmediato si experimentan erupción nueva o si empeora [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*].

### Microangiopatía trombótica

Informe a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas de microangiopatía trombótica [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

### Toxicidad hepática

Informe a los pacientes que se comuniquen con sus proveedores de atención médica si experimentan ictericia o dolor abdominal en el cuadrante superior derecho [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

### Otras reacciones adversas

Informe a los pacientes que se comuniquen con sus proveedores de atención médica si experimentan signos y síntomas de dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), síndrome de Stevens-Johnson, mielitis transversa, síndrome de encefalopatía posterior reversible, síndrome de lisis tumoral, herpes zóster, cataratas, ojos secos, visión borrosa, conjuntivitis y púrpura trombocitopénica trombótica [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

### Toxicidad embriofetal

Advierta a las mujeres embarazadas y con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Informe a las mujeres con capacidad reproductiva que informen a su proveedor de atención médica en caso de conocimiento o sospecha de embarazo [*consulte Advertencias y precauciones (5.8) y Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Advierta a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis. Advierta a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales que también usen un método anticonceptivo de barrera [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Advierta a los hombres con parejas femeninas con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con NINLARO y por 90 días después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

### Lactancia

Advierta a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con NINLARO y durante 90 días después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

### Medicamentos concomitantes

Advierta a los pacientes que hablen con sus proveedores de atención médica sobre cualquier otro medicamento que estén tomando actualmente y antes de comenzar a tomar cualquier medicamento nuevo.

Distribuido por:

**Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**

Cambridge, MA 02142

NINLARO es una marca comercial registrada de Millennium Pharmaceuticals, Inc.© 2024

Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, también puede visitar [www.NINLARO.com](http://www.NINLARO.com) o llamar al 1-844-617-6468.

IXB349 R10

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NINLARO®

(ixazomib)

cápsulas

NINLARO se usa con otros dos medicamentos recetados llamados REVLIMID® (lenalidomide) y dexametasona. Lea la Guía del medicamento que viene con REVLIMID® (lenalidomide). Puede solicitar a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre dexametasona.

### ¿Qué es NINLARO?

NINLARO es un medicamento recetado que se usa para tratar el mieloma múltiple en combinación con los medicamentos REVLIMID® (lenalidomide) y dexametasona en personas que han recibido al menos un tratamiento previo para su mieloma múltiple.

NINLARO **no** debe usarse para tratar a personas:

- que están recibiendo tratamiento de mantenimiento, o
- que se les haya diagnosticado recientemente mieloma múltiple, a menos que participen en un ensayo clínico controlado.

No se sabe si NINLARO es seguro y eficaz en niños.

### Antes de tomar NINLARO, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido si:

- Tiene problemas hepáticos.
- Tiene problemas renales o se somete a diálisis
- Está embarazada o planea quedar embarazada. NINLARO puede causarle daño al bebé en gestación.

#### Mujeres que pueden quedar embarazadas:

- Evite quedar embarazada durante el tratamiento con NINLARO.
- Su proveedor de atención médica le hará una prueba para la detección del embarazo antes de que comience el tratamiento con NINLARO.
- Debe usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz durante el tratamiento con NINLARO y durante 90 días después de su dosis final del medicamento. Si usa anticonceptivos hormonales (por ejemplo, píldoras anticonceptivas), también debe usar un método anticonceptivo de barrera adicional (por ejemplo, diafragma o condón). Hable con su proveedor de atención médica sobre los métodos anticonceptivos que pueden ser adecuados para usted durante este tiempo.
- Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si queda embarazada o cree que está embarazada durante el tratamiento con NINLARO.

#### Hombres con parejas de sexo femenino que pueden quedar embarazadas:

- Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con y durante 90 días después de su dosis final de NINLARO.
- Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si su pareja queda embarazada o cree que está embarazada mientras usted recibe tratamiento con NINLARO.
- Está amamantando o planea hacerlo. Se desconoce si NINLARO pasa a la leche materna, si afecta a un lactante o a la producción de leche materna. No amamante durante el tratamiento con NINLARO ni durante 90 días después de la última dosis de NINLARO.

**Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que recibe**, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Hable con su proveedor de atención médica antes de comenzar cualquier medicamento nuevo durante el tratamiento con NINLARO.

### ¿Cómo debo tomar NINLARO?

- Tome NINLARO exactamente como su proveedor de atención médica le diga. No cambie su dosis ni deje de tomar NINLARO sin hablar primero con su proveedor de atención médica.
- NINLARO se toma en "ciclos". Cada ciclo dura 4 semanas (28 días).
  - La dosis habitual de **NINLARO es 1 cápsula tomada 1 vez por semana**, el mismo día de la semana durante **las primeras 3 semanas** de cada ciclo.
  - Tome cada dosis de NINLARO aproximadamente a la misma hora del día.
  - Tome REVLIMID (lenalidomide) y dexametasona exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
  - Su proveedor de atención médica le hará análisis de sangre durante el tratamiento con NINLARO para detectar efectos secundarios.

- Su proveedor de atención médica puede cambiar su dosis o interrumpir NINLARO, REVLIMID (lenalidomide) o dexametasona si tiene efectos secundarios.

- **Tome NINLARO al menos 1 hora antes o al menos 2 horas después de las comidas.**
- **En los días en que tome NINLARO y dexametasona, no tome NINLARO y dexametasona al mismo tiempo. Tome dexametasona con alimentos.**
- Trague las cápsulas de NINLARO enteras con agua. **No** triture, mastique ni abra la cápsula.
- Evite el contacto directo con el contenido de la cápsula. Si accidentalmente le cae polvo de la cápsula de NINLARO sobre la piel, lave bien el área con agua y jabón. Si accidentalmente se le introduce polvo de la cápsula de NINLARO en los ojos, enjuáguese bien los ojos con agua.
- Si omite una dosis de NINLARO, o si toma una dosis más tarde, tome la dosis siempre y cuando falten más de 3 días (72 horas) para la siguiente dosis programada. **No** tome una dosis omitida de NINLARO si está dentro de los 3 días (72 horas) de su próxima dosis programada.
- Si vomita después de tomar una dosis de NINLARO, **no** repita la dosis. Tome su siguiente dosis de NINLARO el siguiente día y hora programados.
- Su proveedor de atención médica puede recetarle un medicamento para tomar con NINLARO a fin de disminuir el riesgo de reaparición del virus de la varicela (herpes zóster) (reactivación).
- **Tomar demasiado NINLARO (sobredosis) puede causar efectos secundarios graves, incluida la muerte.** Si toma más NINLARO del que le indicó su proveedor de atención médica, llame a su proveedor de atención médica de inmediato o diríjase a la sala de emergencias del hospital más cercano de inmediato. Lleve el envase del medicamento con usted.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NINLARO?

#### NINLARO puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- **Recuentos bajos de plaquetas (trombocitopenia).** Los recuentos de plaquetas bajos son frecuentes con NINLARO y a veces pueden ser graves. Es posible que necesite transfusiones de plaquetas si sus recuentos son demasiado bajos. Informe a su proveedor de atención médica si tiene signos de recuentos de plaquetas bajos, incluidos sangrado y propensión a moretones.
- **Problemas estomacales e intestinales (gastrointestinales).** La diarrea, el estreñimiento, las náuseas y los vómitos son frecuentes con NINLARO y a veces pueden ser graves. Llame a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes síntomas y no desaparecen durante el tratamiento con NINLARO. Su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos para ayudar a tratar sus síntomas.
- **Problemas nerviosos.** Los problemas nerviosos son frecuentes con NINLARO y también pueden ser graves. Informe a su proveedor de atención médica si tiene un síntoma nuevo o si empeora, incluidos:
  - Hormigueo
  - Entumecimiento
  - Dolor
  - Sensación de ardor en los pies o las manos
  - Debilidad en los brazos o las piernas
- **Hinchazón.** La hinchazón es frecuente con NINLARO y a veces puede ser grave. Informe a su proveedor de atención médica si presenta hinchazón en la cara, los brazos, las manos, las piernas, los tobillos o los pies, o si aumenta de peso debido a la hinchazón.
- **Reacciones cutáneas.** Las erupciones son frecuentes con NINLARO. NINLARO puede causar erupciones y otras reacciones cutáneas que pueden ser graves y provocar la muerte. Informe de inmediato a su proveedor de atención médica si tiene una erupción nueva o si empeora, ampollas o descamación graves de la piel, o llagas en la boca.
- **Microangiopatía trombótica (TMA).** Esta es una afección que implica coágulos de sangre y lesiones en los vasos sanguíneos pequeños que pueden causarle daño a los riñones, el cerebro y otros órganos, y puede provocar la muerte. Busque atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas durante su tratamiento con NINLARO:
  - Fiebre
  - Moretones
  - Sangrados nasales
  - Cansancio
  - Disminución de la micción
- **Problemas hepáticos.** Informe a su proveedor de atención médica si presenta estos signos de un problema hepático:
  - Color amarillento en la piel o en la parte blanca de los ojos
  - Dolor en la zona superior derecha del estómago (abdomen)

#### Otros efectos secundarios frecuentes de NINLARO incluyen:

- Recuentos bajos de glóbulos blancos (neutropenia)
- Bronquitis

Informe a su proveedor de atención médica si presenta los siguientes signos o síntomas nuevos o si estos empeoran durante el tratamiento con NINLARO:

- Erupción y dolor (culebrilla) debido a la reactivación del virus de la varicela (herpes zóster)
- Visión borrosa u otros cambios en la visión, ojo seco y ojo rosado (conjuntivitis)

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de NINLARO.

Llame a su proveedor de atención médica para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo almacenar NINLARO?

- Almacene NINLARO a temperatura ambiente. No almacenar a más de 86 °F (30 °C).
- No congele NINLARO.
- Almacene las cápsulas de NINLARO en el envase original hasta justo antes de cada uso.
- Pregunte a su farmacéutico o proveedor de atención médica sobre cómo desechar (descartar) NINLARO sin usar.

**Mantenga NINLARO y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre el uso seguro y eficaz de NINLARO.

A veces se recetan medicamentos para fines que no son los descritos en un folleto informativo para el paciente. No use NINLARO para una afección para la cual no haya sido recetado. No dé NINLARO a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre NINLARO que haya sido escrita para profesionales de atención médica.

### ¿Cuáles son los ingredientes de NINLARO?

**Ingrediente activo:** ixazomib

**Ingredientes inactivos:** celulosa microcristalina, estearato de magnesio y talco

**Cápsulas vacías:** gelatina y dióxido de titanio. La cápsula vacía de 4 mg contiene óxido de hierro rojo y amarillo. La cápsula vacía de 3 mg contiene óxido de hierro negro. La cápsula vacía de 2.3 mg contiene óxido de hierro rojo. La tinta de impresión contiene goma laca, propilenglicol, hidróxido de potasio y óxido de hierro negro.

Distribuido por:

**Takeda Pharmaceuticals America, Inc.**

Cambridge, MA 02142

NINLARO es una marca comercial registrada de Millennium Pharmaceuticals, Inc.

©2024 Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. Todos los derechos reservados.

Para obtener más información, también puede visitar [www.NINLARO.com](http://www.NINLARO.com) o llamar al 1-844-617-6468.

IXB349 R10

Esta Información para el paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. Revisado: Julio de 2024