ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

NINLARO 2,3 mg Hartkapseln
NINLARO 3 mg Hartkapseln
NINLARO 4 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

NINLARO 2,3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 2,3 mg Ixazomib (entspricht 3,3 mg Ixazomibcitrat).

NINLARO 3 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 3 mg Ixazomib (entspricht 4,3 mg Ixazomibcitrat).

NINLARO 4 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 4 mg Ixazomib (entspricht 5,7 mg Ixazomibcitrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel.

NINLARO 2,3 mg Hartkapseln

Hellrosafarbene Hartkapsel aus Gelatine der Größe 4, mit der Bezeichnung „Takeda“ auf dem Kapseloberteil und der schwarzen Aufschrift „2,3 mg“ auf dem Kapselunterteil.

NINLARO 3 mg Hartkapseln

Hellgraue Hartkapsel aus Gelatine der Größe 4, mit der Bezeichnung „Takeda“ auf dem Kapseloberteil und der schwarzen Aufschrift „3 mg“ auf dem Kapselunterteil.

NINLARO 4 mg Hartkapseln

Hellorangefarbene Hartkapsel aus Gelatine der Größe 3, mit der Bezeichnung „Takeda“ auf dem Kapseloberteil und der schwarzen Aufschrift „4 mg“ auf dem Kapselunterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Initialdosis von Ixazomib beträgt 4 mg oral einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

Die empfohlene Initialdosis von Lenalidomid beträgt 25 mg einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

Die empfohlene Initialdosis von Dexamethason beträgt 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.

Dosierungsschema: Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

28-tägiger Zyklus (4-wöchiger Zyklus)								
	Woche 1		**Woche 2**		**Woche 3**		**Woche 4**	
	Tag 1	Tage 2 bis 7	Tag 8	Tage 9 bis 14	Tag 15	Tage 16 bis 21	Tag 22	Tage 23 bis 28
Ixazomib	✔		✔		✔			
Lenalidomid	✔	✔ täglich	✔	✔ täglich	✔	✔ täglich		
Dexamethason	✔		✔		✔		✔	

✔ = Einnahme des Arzneimittels

Für weitere Informationen zu Lenalidomid und Dexamethason, sind die Fachinformationen dieser beiden Arzneimittel zu beachten.

Vor Beginn eines neuen Behandlungszyklus:
- Sollte die absolute Neutrophilenzahl ≥ 1 000/mm^3 betragen.
- Sollte die Thrombozytenzahl ≥ 75 000/mm^3 betragen.
- Sollten sich die nicht-hämatologischen Toxizitäten des Patienten nach Ermessen des Arztes auf den Zustand zu Behandlungsbeginn erholt haben oder ≤ Grad 1 sein.

Die Behandlung sollte durchgeführt werden, bis eine Krankheitsprogression oder eine inakzeptable Toxizität auftritt. Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Verspätete oder vergessene Einnahme

Für den Fall, dass eine Dosis Ixazomib nicht rechtzeitig eingenommen oder vergessen wurde, sollte diese Dosis nur dann eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Einnahme noch mehr als 72 Stunden beträgt. Eine verpasste Dosis sollte nicht eingenommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis kürzer ist als ≥ 72 Stunden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um die verpasste Dosis auszugleichen.

Wenn ein Patient nach der Einnahme einer Dosis erbricht, sollte die Dosis nicht erneut eingenommen werden, die Einnahme sollte zum nächsten geplanten Zeitpunkt fortgeführt werden.

Dosisanpassungen

Die Schritte zur Dosisreduktion von Ixazomib sind in Tabelle 1 und die Dosisanpassungsleitlinien in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 1: Schritte zur Dosisreduktion von Ixazomib

Empfohlene Initialdosis*	Erste Reduzierung auf	Zweite Reduzierung auf	Abbruch
4 mg	3 mg	2,3 mg	

*Bei vorhandenen mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen, schweren Nierenfunktionsstörungen oder terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird eine reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen.

Da Thrombozytopenie, Neutropenie und Hautausschlag sowohl unter Ixazomib wie auch unter Lenalidomid auftreten können, wird eine wechselnde Dosisanpassung empfohlen. Bei diesen Toxizitäten besteht der erste Schritt der Dosisanpassung in der Aussetzung/Reduktion von Lenalidomid. Ziehen Sie auch die Schritte zur Dosisreduktion für diese Toxizitäten aus der Fachinformation zu Lenalidomid, Abschnitt 4.2 hinzu.

Tabelle 2: Richtlinien zur Dosisanpassung für Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Hämatologische Toxizitäten	**Handlungsempfehlungen**
Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl)	
Thrombozytenzahl < 30 000/mm^3	• Die Ixazomib- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl ≥ 30 000/mm^3 ist. • Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und Ixazomib mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen. • Wenn die Thrombozytenzahl erneut auf < 30 000/mm^3 fällt, die Ixazomib- und Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis die Thrombozytenzahl ≥ 30 000/mm^3 ist. • Ixazomib nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl)	
Absolute Neutrophilenzahl < 500/mm^3	• Die Ixazomib- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl ≥ 500/mm^3 beträgt. Gemäß den klinischen Leitlinien kann auch das Hinzufügen eines G-CSF in Betracht gezogen werden. • Lenalidomid nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) und Ixazomib mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen. • Wenn die absolute Neutrophilenzahl erneut auf < 500/mm^3 fällt, die Ixazomib- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis die absolute Neutrophilenzahl wieder ≥ 500/mm^3 beträgt. • Ixazomib nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*

Nicht hämatologische Toxizitäten	Handlungsempfehlungen
Hautausschlag	
Grad† 2 oder 3	• Die Lenalidomid-Behandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf ≤ Grad 1 zurückgegangen ist. • Nach der Erholung Lenalidomid mit der nächstniedrigeren Dosis (gemäß Fachinformation) fortsetzen. • Bei einem erneuten Hautausschlag der Ausprägung Grad 2 oder Grad 3 die Ixazomib- und Lenalidomidbehandlung aussetzen, bis der Hautausschlag auf ≤ Grad 1 zurückgegangen ist. • Ixazomib nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis und Lenalidomid mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.*
Grad 4	Behandlung absetzen.
Periphere Neuropathie	
Periphere Neuropathie Grad 1 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 2	• Die Ixazomib-Behandlung aussetzen, bis sich die periphere Neuropathie auf ≤ Grad 1 ohne Schmerzen oder den Zustand zu Behandlungsbeginn verbessert hat. • Ixazomib nach der Erholung mit der zuletzt eingenommenen Dosis fortsetzen.
Periphere Neuropathie Grad 2 mit Schmerzen oder periphere Neuropathie Grad 3	• Die Ixazomib-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von Ixazomib fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den Zustand des Patienten zu Behandlungsbeginn oder ≤ Grad 1 verbessert haben. • Die Ixazomib-Behandlung nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosisstufe fortsetzen.
Periphere Neuropathie Grad 4	Behandlung absetzen.
Weitere nicht-hämatologische Toxizitäten	
Weitere nicht-hämatologische Toxizitäten Grad 3 oder 4	• Ixazomib-Behandlung aussetzen. Bevor die Einnahme von Ixazomib fortgesetzt wird, sollten sich die Toxizitäten, nach Ermessen des Arztes, zunächst auf den Zustand des Patienten zu Behandlungsbeginn oder ≤ Grad 1 verbessert haben. • Wenn die Toxizitäten als Ixazomib-bedingt bewertet werden, sollte die Ixazomib-Behandlung nach der Erholung mit der nächstniedrigeren Dosis fortgesetzt werden.

*Bei zusätzlichen Ereignissen eine weitere wechselnde Dosisanpassung von Lenalidomid und Ixazomib vornehmen.

†Die Gradeinteilung basiert auf den Kriterien der National Cancer Institute Common Terminology (CTCAE) Version 4.03.

Begleitmedikation

Bei Patienten, die mit Ixazomib behandelt werden, sollte zur Reduktion des Risikos einer Herpes-zoster-Reaktivierung eine virostatische Prophylaxe in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die an Studien mit Ixazomib teilgenommen haben und eine virostatische Prophylaxe erhielten, zeigte sich eine geringere Inzidenz von Herpes-zoster-Infektionen, verglichen mit Patienten, die keine Prophylaxe erhielten.

Für Patienten, die mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden, wird eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Diese sollte auf der Beurteilung der zugrunde liegenden Risikofaktoren des Patienten und seinem klinischen Status basieren.

Für weitere eventuell erforderliche begleitende Arzneimittel sind die aktuellen Fachinformationen von Lenalidomid und Dexamethason zu beachten.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Für Patienten über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich.

In der klinischen Studie brachen 13 Patienten, die älter waren als 75 Jahre (28 %) aus der Ixazomib-Gruppe und 10 Patienten aus der Placebo-Gruppe (16 %) die Behandlung ab. Kardiale Arrhythmien traten bei 10 Patienten, die älter waren als 75 Jahre (21 %) in der Ixazomib-Gruppe und 9 Patienten in der Placebo-Gruppe (15 %) auf.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamt-Bilirubin ≤ der Obergrenze des Normalbereichs (ULN) und Aspartat-Aminotransferase (AST) > ULN oder Gesamt-Bilirubin > 1 - 1,5 x ULN unabhängig vom AST-Wert) ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Die reduzierte Dosis von 3 mg wird bei Patienten mit mäßig (Gesamt-Bilirubin > 1,5 - 3 x ULN) oder schwer (Gesamt-Bilirubin > 3 x ULN) eingeschränkter Leberfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) ist keine Dosisanpassung von Ixazomib erforderlich. Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz wird die reduzierte Dosis von 3 mg empfohlen. Ixazomib ist nicht dialysierbar und kann deshalb ohne Berücksichtigung des Dialysezeitpunkts gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Für Dosierungsempfehlungen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Fachinformation zu Lenalidomid zu beachten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ixazomib bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ixazomib ist zum Einnehmen.

Ixazomib wird an den Tagen 1, 8 und 15 jedes Behandlungszyklus, jeweils in etwa zur gleichen Zeit spätestens 1 Stunde vor oder frühestens 2 Stunden nach einer Mahlzeit eingenommen (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapsel ist als Ganzes mit Wasser zu schlucken. Die Kapsel darf nicht zerbrochen, zerkaut oder geöffnet werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Kontraindikationen zu beachten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zu beachten.

Thrombozytopenie

Thrombozytopenie wurde bei mit Ixazomib behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8), wobei der Thrombozyten-Nadir in der Regel zwischen den Tagen 14 - 21 eines jeden 28-tägigen Zyklus auftrat und bis zum Beginn des nächsten Zyklus eine Erholung auf den Ausgangswert erfolgte (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Ixazomib sollten die Thrombozytenzahlen mindestens monatlich kontrolliert werden. Gemäß der Fachinformation von Lenalidomid sollte in den ersten drei Zyklen eine häufigere Kontrolle in Betracht gezogen werden. Eine Thrombozytopenie kann mit Dosisanpassungen (siehe Abschnitt 4.2) und Thrombozyten-Transfusionen gemäß den medizinischen Leitlinien behandelt werden.

Gastrointestinale Toxizitäten

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden Diarrhoe, Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen berichtet, wobei gelegentlich Antiemetika und Antidiarrhoika sowie eine unterstützende Therapie erforderlich waren (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren (Grad 3 - 4) Symptomen sollte eine Dosisanpassung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2). Im Fall von schweren gastrointestinalen Störungen wird empfohlen, die Kalium-Spiegel zu kontrollieren.

Periphere Neuropathie

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden Fälle von peripherer Neuropathie gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Symptome einer peripheren Neuropathie hin überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Peripheres Ödem

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden periphere Ödeme gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die zugrunde liegenden Ursachen sollten untersucht werden und die Patienten müssen gegebenenfalls eine unterstützende Therapie erhalten. Die Dosierung von Dexamethason ist gemäß Fachinformation anzupassen bzw. die von Ixazomib bei Symptomen der Grade 3 oder 4 (siehe Abschnitt 4.2).

Hautreaktionen

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden Ausschläge gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Grad 2 oder höher ist eine unterstützende Therapie bzw. eine Dosisanpassung angezeigt (siehe Abschnitt 4.2). In seltenen Fällen wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Ixazomib auch schwere Hautreaktionen (SCARs) einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) gemeldet, die lebensbedrohlich oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8).
Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten auf entsprechende Anzeichen und Symptome hingewiesen und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen, die auf diese Reaktionen hinweisen, sollte Ixazomib sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Erwägung gezogen werden (soweit angemessen).

Wenn der Patient unter der Anwendung von Ixazomib eine schwerwiegende Reaktion wie SJS oder TEN entwickelt hat, darf die Behandlung mit Ixazomib bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Thrombotische Mikroangiopathie

Es wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA), einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura (TTP), bei Patienten berichtet, die Ixazomib erhielten. Einige dieser Fälle verliefen tödlich. Es sollte eine Überwachung auf Anzeichen und Symptome von TMA erfolgen. Bei Verdacht dieser Diagnose ist Ixazomib abzusetzen und die Patienten sind auf eine mögliche TMA hin zu untersuchen. Bei Ausschluss der Diagnose TMA kann die Verabreichung von Ixazomib wieder aufgenommen werden. Die Sicherheit einer erneuten Ixazomibtherapie bei Patienten, bei denen zuvor eine TMA aufgetreten ist, ist nicht bekannt.

Hepatotoxizität

Bei mit Ixazomib behandelten Patienten wurden gelegentlich arzneimittelbedingte Leberschäden, hepatozelluläre Schädigungen, hepatische Steatose, cholestatische Hepatitis und Hepatotoxizität gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberenzymwerte sollten regelmäßig überwacht und die Dosis sollte bei Symptomen der Grade 3 oder 4 angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Schwangerschaft

Frauen sollten während der Behandlung mit Ixazomib vermeiden, schwanger zu werden. Wenn Ixazomib während einer Schwangerschaft angewendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung mit Ixazomib schwanger wird, sollte sie auf die potenzielle Gefahr für den Fötus hingewiesen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Ixazomib und für 90 Tage nach Beendigung der Behandlung äußerst zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6). Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) trat bei Patienten unter der Behandlung mit Ixazomib auf. PRES ist eine seltene, reversible, neurologische Störung, die sich mit epileptischen Anfällen, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Bewusstseinsveränderungen und Sehstörungen zeigen kann. Eine Tomographie des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie, wird für die Bestätigung der Diagnose verwendet. Wenn Patienten PRES entwickeln, ist die Behandlung mit Ixazomib abzubrechen.

Starke CYP3A-Induktoren

Starke Induktoren können die Wirksamkeit von Ixazomib verringern. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren wie Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2). Patienten, bei denen die Behandlung mit einem starken CYP3A-Induktor zusammen mit Ixazomib nicht vermieden werden kann, müssen hinsichtlich des Krankheitsverlaufs engmaschig kontrolliert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

CYP-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Ixazomib und Clarithromycin, einem starken CYP3A-Inhibitor, führte zu keiner klinisch relevanten Änderung der systemischen Exposition von Ixazomib. Die C_{max} von Ixazomib sank um 4 % und die AUC erhöhte sich um 11 %. Folglich sind bei gleichzeitiger Anwendung von Ixazomib und starken CYP3A-Inhibitoren keine Dosisanpassungen erforderlich.

Gemäß den Ergebnissen einer pharmakokinetischen (PK) Populationsanalyse führte die gleichzeitige Anwendung von Ixazomib und starken CYP1A2-Inhibitoren zu keiner klinisch bedeutenden Änderung der systemischen Exposition von Ixazomib. Folglich sind bei gleichzeitiger Anwendung von Ixazomib und starken CYP1A2-Inhibitoren keine Dosisanpassungen erforderlich.

CYP-Induktoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ixazomib und Rifampicin verringerte sich C_{max} um 54 % und die AUC um 74 %. Folglich wird die gleichzeitige Anwendung von Ixazomib und starken CYP3A Induktoren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen von Ixazomib mit anderen Arzneimitteln

Ixazomib ist kein reversibler oder zeitabhängiger Inhibitor der CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, oder 3A4/5. Ixazomib induzierte nicht die CYP1A2-, CYP2B6- und CYP3A4/5-Aktivität oder die entsprechenden immunreaktiven Proteinspiegel. Es wird nicht erwartet, dass Ixazomib über eine CYP-Inhibition oder -Induktion Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln hervorruft.

Transporter-basierte Interaktionen

Ixazomib ist ein Substrat von P-gp mit geringer Affinität. Ixazomib ist kein Substrat von BCRP, MRP2 oder hepatischen OATP. Ixazomib ist kein Inhibitor von P-gp, BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2-K. Es wird nicht erwartet, dass Ixazomib Transporter-vermittelte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln hervorruft.

Orale Kontrazeptiva

Wenn Ixazomib zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, gegeben wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegeben wird, sind auch die Fachinformationen dieser beiden Arzneimittel für weitere Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit zu beachten.

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Gebärfähige weibliche und zeugungsfähige männliche Patienten müssen während und bis zu 90 Tage nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Ixazomib wird bei gebärfähigen Frauen, die keine Verhütungsmethode anwenden, nicht empfohlen.

Wenn Ixazomib zusammen mit Dexamethason, einem bekannt schwachen bis mäßigen CYP3A4-Induktor sowie Induktor anderer Enzyme und Transporter, gegeben wird, muss das Risiko einer reduzierten Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva berücksichtigt werden. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollten aus diesem Grund zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ixazomib während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, da der Fötus bei Verabreichung an schwangere Frauen geschädigt werden kann. Frauen sollten während der Behandlung mit Ixazomib eine Schwangerschaft vermeiden.

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ixazomib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Ixazomib wird in Kombination mit Lenalidomid gegeben. Lenalidomid ist mit Thalidomid strukturverwandt, Thalidomid ist bekanntermaßen ein Humanteratogen, das schwere lebensbedrohliche Missbildungen verursacht. Wenn Lenalidomid während der Schwangerschaft genommen wird, ist eine teratogene Wirkung beim Menschen zu erwarten. Alle Patientinnen müssen die Vorgaben des Programms zur Schwangerschaftsverhütung für Lenalidomid einhalten, es sei denn, es kann zuverlässig nachgewiesen werden, dass die Patientin nicht gebärfähig ist. Die aktuelle Fachinformation zu Lenalidomid ist zu beachten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ixazomib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Dazu liegen keine tierexperimentellen Daten vor. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte aus diesem Grund abgebrochen werden.

Ixazomib wird in Kombination mit Lenalidomid gegeben und aufgrund der Anwendung von Lenalidomid muss das Stillen beendet werden.

Fertilität

Fertilitätsstudien mit Ixazomib wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ixazomib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien wurden Müdigkeit und Schwindel beobachtet. Patienten sollten angewiesen werden, beim Auftreten dieser Symptome kein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Da Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet wird, sind die Fachinformationen dieser Arzneimittel im Hinblick auf zusätzliche Nebenwirkungen zu beachten.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von NINLARO basiert auf den verfügbaren Daten aus klinischen Studien und den bisherigen Erfahrungen aus Anwendungsbeobachtungen. Die unten beschriebenen und in Tabelle 3 aufgeführten Häufigkeiten von Nebenwirkungen wurden auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien ermittelt.

Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei den angegebenen Daten um gepoolte Sicherheitsdaten aus der globalen Phase-III-Zulassungsstudie C16010 (n = 720) und der doppelblinden, placebokontrollierten C16010 China-Fortsetzungsstudie (n = 115). Die häufigsten Nebenwirkungen (≥ 20 %), die bei 418 Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe und bei 417 Patienten in der Placebo-Gruppe auftraten, waren Diarrhoe (47 % vs. 38 %), Thrombozytopenie (41 % vs. 24 %), Neutropenie (37 % vs. 36 %), Verstopfung (31 % vs. 24 %), Infektionen der oberen Atemwege (28 % vs. 24 %), periphere Neuropathie (28 % vs. 22 %), Übelkeit (28 % vs. 20 %), Rückenschmerzen (25 % vs. 21 %), Hautausschlag (25 % vs. 15 %), periphere Ödeme (24 % vs. 19 %), Erbrechen (23 % vs. 12 %) und Bronchitis (20 % vs. 15 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei ≥ 2 % der Patienten berichtet, insbesondere Diarrhoe (3 %), Thrombozytopenie (2 %) und Bronchitis (2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die entsprechenden Häufigkeitskategorien für jede Nebenwirkung basieren auf der folgenden Konvention: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000); und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen der Häufigkeit nach sortiert. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen werden zuerst genannt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit absteigendem Schweregrad genannt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (alle Grade, Grad 3 und Grad 4) behandelt wurden

Systemorganklasse/Nebenwirkung	Nebenwirkungen (alle Grade)	Nebenwirkungen Grad 3	Nebenwirkungen Grad 4
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
Infektionen der oberen Atemwege	Sehr häufig	Häufig	
Bronchitis	Sehr häufig	Häufig	
Herpes zoster	Häufig	Häufig	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie*	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Neutropenie*	Sehr häufig	Sehr häufig	Häufig
Thrombotische Mikroangiopathie	Selten		Selten
Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura†	Selten	Selten	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			
Anaphylaktische Reaktion†	Selten	Sehr selten	Sehr selten
Angiödem†	Selten	Selten	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Tumorlysesyndrom†	Selten	Selten	Selten
Erkrankungen des Nervensystems			
Periphere Neuropathien*	Sehr häufig	Häufig	
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom*†	Selten	Selten	Selten
Transverse Myelitis†	Selten	Selten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	Häufig	
Konstipation	Sehr häufig	Gelegentlich	
Übelkeit	Sehr häufig	Häufig	
Erbrechen	Sehr häufig	Gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
Hautausschlag*	Sehr häufig	Häufig	
Stevens-Johnson-Syndrom†	Selten	Selten	
Akute febrile neutrophile Dermatose	Selten	Selten	
Toxische epidermale Nekrolyse†	Selten		Selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
Rückenschmerzen	Sehr häufig	Gelegentlich	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Peripheres Ödem	Sehr häufig	Häufig	

* Repräsentiert eine Zusammenfassung der bevorzugten Begriffe
† Außerhalb der Phase-III-Studien berichtet

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Abbrüche

Für jede Nebenwirkung wurden bei ≤ 3 % der Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, eines oder mehrere der drei Arzneimittel abgesetzt.

Thrombozytopenie

Bei 2 % der Patienten sowohl in der Ixazomib-Behandlungsgruppe als auch in der Placebo-Gruppe lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei ≤ 10 000/mm^3. Bei weniger als 1 % der Patienten beider Behandlungsgruppen lag die Thrombozytenzahl während der Behandlung bei ≤ 5 000/mm^3. Bei 2 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe und bei 3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe wurden ein oder mehrere der drei Arzneimittel aufgrund der Thrombozytopenie abgesetzt. Die Thrombozytopenie führte nicht zu einem Anstieg von Blutungsereignissen oder Thrombozytentransfusionen.

Gastrointestinale Toxizitäten

Bei 2 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe und bei 1 % der Patienten in der Placebo-Behandlungsgruppe wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von Diarrhoe abgesetzt.

Hautausschlag

Bei 25 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe verglichen mit 15 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag auf. Die häufigste Art des Hautausschlags war makulopapulöser und makulöser Hautausschlag. Bei 3 % der Patienten in der Ixazomib-Gruppe verglichen mit 2 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat Hautausschlag Grad 3 auf. Bei < 1 % der Patienten aus beiden Behandlungsgruppen wurden ein oder mehrere Arzneimittel aufgrund von Hautausschlag abgesetzt.

Periphere Neuropathie

Bei 28 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe verglichen mit 22 % der Patienten in der Placebo-Gruppe trat eine periphere Neuropathie auf. Bei 2 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe verglichen mit 1 % der Patienten in der Placebo-Gruppe wurden periphere Neuropathie-Nebenwirkungen von Grad 3 berichtet. Die Reaktion, die am häufigsten berichtet wurde, war eine periphere sensorische Neuropathie 21 % und 15 % in der Ixazomib- bzw. Placebo-Gruppe). Eine periphere motorische Neuropathie wurde in beiden Behandlungsgruppen nur gelegentlich berichtet (< 1 %). Bei 3 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe wurden ein oder mehrere der drei Arzneimittel aufgrund der peripheren Neuropathie abgesetzt, im Vergleich zu < 1 % in der Placebo-Gruppe.

Augenerkrankungen

Augenerkrankungen wurden in vielen unterschiedlichen Bezeichnungen gemeldet, die Gesamthäufigkeit betrug bei den Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, 34 % und 28 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten. Die häufigsten Nebenwirkungen waren verschwommenes Sehen (6 % bei den Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, und 5 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten), trockenes Auge (6 % bei den Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, und 1 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten), Konjunktivitis (8 % bei den Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, und 2 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten) und Katarakt (13 % bei den Patienten, die mit Ixazomib behandelt wurden, und 17 % bei den Patienten, die ein Placebo erhielten). Nebenwirkungen mit Grad 3 wurden bei 6 % der Patienten in der Ixazomib-Behandlungsgruppe und bei 8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe gemeldet.

Andere Nebenwirkungen

Im gepoolten Datensatz aus der globalen Phase-III-Zulassungsstudie C16010 (n = 720) und der doppelblinden placebokontrollierten China-Fortsetzungsstudie C16010 (n = 115) traten die folgenden Nebenwirkungen mit ähnlichen Raten in beiden Behandlungsgruppen (Ixazomib und Placebo) auf: Fatigue (28 % vs. 26 %), Appetitlosigkeit (13 % vs. 11 %), Hypotonie (5 % vs. 4 %), Herzinsuffizienz† (jeweils 5 %), Arrhythmie† (17 % vs. 16 %) und Leberinsuffizienz einschließlich Enzymveränderungen† (11 % vs. 9 %).

Die Häufigkeit von schweren (Grad 3 - 4) Hypokaliämie-Nebenwirkungen war in der Ixazomib-Gruppe höher (7 %) als in der Placebo-Gruppe (2 %).

Über eine Pilzpneumonie und virale Pneumonie mit tödlichem Ausgang wurde bei Patienten, die Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason in Kombination erhielten, selten berichtet.

† Standardisierte MedDRA-Abfragen (SMQs)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

Fälle von Überdosierung wurden bei Patienten, die NINLARO einnehmen, berichtet. Symptome einer Überdosierung stimmen im Allgemeinen mit den bekannten Risiken von NINLARO überein (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überdosierung mit 12 mg (auf einmal eingenommen) führte zu schwerwiegenden Nebenwirkungen wie starker Übelkeit, Aspirationspneumonie, Multiorganversagen und Tod.

Gegen eine Überdosierung von Ixazomib ist kein spezifisches Gegenmittel bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8) überwacht werden und eine unterstützende Therapie erhalten. Ixazomib ist nicht dialysierbar (siehe Abschnitt 5.2).

Überdosierungen traten am häufigsten bei Patienten am Beginn der Behandlung mit NINLARO auf. Die Wichtigkeit der genauen Einhaltung aller Dosierungsanweisungen sollte mit den Patienten bei Behandlungsbeginn besprochen werden. Weisen Sie die Patienten an, die empfohlene Dosierung strikt einzuhalten, da eine Überdosierung in einigen Fällen zum Tod geführt hat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere Antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XG03.

Wirkmechanismus

Bei Ixazomibcitrat, einem Prodrug, handelt es sich um einen Stoff, der unter physiologischen Bedingungen schnell in seine biologisch aktive Form, Ixazomib hydrolisiert wird.

Ixazomib ist ein oraler, hochgradig selektiver und reversibler Proteasom-Inhibitor. Ixazomib bindet und hemmt vorzugsweise die Chymotrypsin-ähnliche Aktivität der Beta-5-Untereinheit des 20S-Proteasoms.

In vitro induziert Ixazomib die Apoptose unterschiedlicher Tumorzellen. Ixazomib zeigte eine *in vitro*-Zytotoxizität gegenüber Myelomzellen von Patienten mit einem Rezidiv nach mehreren vorherigen Therapien wie Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Die Kombination von Ixazomib und Lenalidomid zeigte in vielen Myelomzelllinien synergistische zytotoxische Wirkungen. *In vivo* zeigte Ixazomib in verschiedenen Xenograft-Tumormodellen, einschließlich Modellen des multiplen Myeloms, Antitumor-Aktivität. *In vitro* beeinflusste Ixazomib Zelltypen, die in der Mikroumgebung des Knochenmarks gefunden werden, einschließlich vaskuläre Endothelzellen, Osteoklasten und Osteoblasten.

Kardiale Elektrophysiologie

Basierend auf den Ergebnissen einer pharmakokinetischen-pharmakodynamischen Datenanalyse von 245 Patienten führt Ixazomib nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QTc-Intervalls. Bei einer Dosis von 4 mg wurde anhand der modellgestützten Analyse eine mittlere Änderung vom QTcF-Ausgangswert auf 0,07 ms (90 % KI, -0,22; 0,36) angenommen. Es gab keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen der Ixazomib-Konzentration und dem RR-Intervall, sodass davon ausgegangen werden kann, dass Ixazomib keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde in einer international randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Überlegenheitsstudie (C16010) mit Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem multiplen Myelom untersucht, die sich zuvor mindestens einer Therapielinie unterzogen hatten. Insgesamt wurden 722 Patienten (Intent-to-treat-Population [ITT]) im Verhältnis 1:1 randomisiert, um entweder der Kombination Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason (n = 360, Ixazomib-Arm) oder Placebo, Lenalidomid und Dexamethason (n = 362, Placebo-Arm) zugeteilt zu werden, mit Behandlung bis zu Krankheitsprogression oder einer unakzeptablen Toxizität. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen ein refraktäres (einschließlich primär refraktäres) multiples Myelom auf, hatten ein Rezidiv nach einer vorherigen Therapielinie oder hatten ein Rezidiv und waren refraktär auf irgendeine vorherige Therapielinie. Patienten, die vor der Krankheitsprogression die Therapie gewechselt hatten, waren ebenso zugelassen wie Patienten mit kontrollierten Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Nicht in die Phase-III-Studie eingeschlossen wurden Patienten, die refraktär auf Lenalidomid oder Proteasom-Inhibitoren waren und Patienten, die mehr als drei vorherige Therapielinien erhalten hatten. Im Rahmen dieser Studie wird „refraktäre Erkrankung“ als Krankheitsprogression während der Behandlung oder Progression innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Dosis von Lenalidomid oder eines Proteasom-Inhibitors definiert. Da für diese Patienten nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen, wird eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse empfohlen, bevor mit der Behandlung mit Ixazomib begonnen wird.

Gemäß der Fachinformation zu Lenalidomid wurde für alle Patienten in beiden Behandlungsgruppen eine Thromboseprophylaxe empfohlen. Begleitende Arzneimittel wie Antiemetika, antivirale Arzneimittel und Antihistaminika wurden prophylaktisch und/oder zur Behandlung von Symptomen nach Ermessen des Arztes gegeben.

Die Patienten erhielten an den Tagen 1, 8, und 15 Ixazomib 4 mg oder Placebo plus Lenalidomid (25 mg) von Tag 1 bis 21 und Dexamethason (40 mg) an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen

Zyklus. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhielten eine Initialdosis Lenalidomid entsprechend der Fachinformation. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder unakzeptablen Toxizitäten fortgeführt.

Demographie und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn zwischen den Studiengruppen waren ausgeglichen und vergleichbar. Das mediane Alter lag bei 66 Jahren, Bereich 38 - 91 Jahre, 58 % der Patienten waren älter als 65 Jahre. 57 % der Patienten waren männlich. 85 % der Studienpopulation waren Kaukasier, 9 % Asiaten und 2 % Schwarze. Bei 93 % der Patienten lag der ECOG-Performance-Status bei 0 - 1 und 12 % befanden sich zu Studienbeginn im ISS-Stadium III (n = 90). 25 % der Patienten hatten eine Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min. 23 % der Patienten hatten eine Leichtkettenerkrankung und bei 12 % der Patienten waren nur freie Leichtketten nachweisbar. 19 % wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik (del[17], t[4;14], t[14;16]) (n = 137) auf. 10 % wiesen del(17) (n = 69) auf und 34 % 1q-Zugewinne (1q21) (n = 247). Die Patienten erhielten eine bis drei vorherige Therapien (median = 1), wie z. B. eine vorherige Therapie mit Bortezomib (69 %), Carfilzomib (< 1 %), Thalidomid (45 %), Lenalidomid (12 %) oder Melphalan (81 %). 57 % der Patienten hatten sich zuvor einer Stammzelltransplantation unterzogen. 77 % der Patienten hatten ein Rezidiv nach vorherigen Therapien und 11 % waren refraktär auf vorherige Therapien. Primär refraktär, definiert durch stabile Erkrankung als bestes Ansprechen oder Krankheitsprogression auf alle vorherigen Therapien, wurde bei 6 % der Patienten dokumentiert.

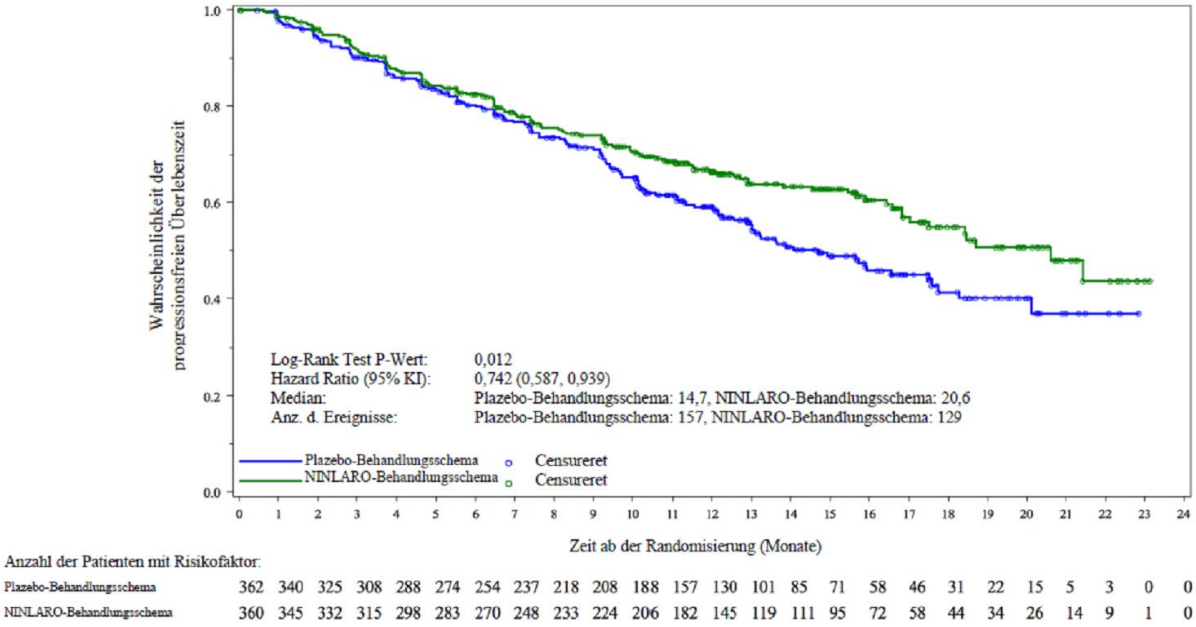
Der primäre Endpunkt war definiert als progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) 2011, bewertet durch ein verblindetes Independent Review Committee (IRC), basierend auf zentral erhobenen Laborbefunden. Das Ansprechen wurde alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression bewertet. Bei der ersten Auswertung (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 14,7 Monate und ein Median von 13 Zyklen) unterschied sich das PFS in den beiden Behandlungsarmen statistisch signifikant. Die Ergebnisse zum PFS sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 dargestellt. Die Verbesserung des PFS bei der Behandlung mit Ixazomib wurde von der Verbesserung der Gesamtansprechrate gestützt.

Tabelle 4: Progressionsfreies Überleben und Ansprechraten bei Patienten mit multiplem Myelom, die mit Ixazomib oder einem Placebo in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt wurden (Intent-to-Treat Population, primäre Analyse)

	Ixazomib + Lenalidomid und Dexamethason (n = 360)	Placebo + Lenalidomid und Dexamethason (n = 362)
Progressionsfreies Überleben (PFS)		
Ereignisse, n (%)	129 (36)	157 (43)
Median (Monate)	20,6	14,7
p-Wert*	0,012	
Hazard-Ratio† (95 % KI)	0,74 (0,59; 0,94)	
Gesamtansprechrate (ORR)‡, n (%)	282 (78,3)	259 (71,5)
Ansprechkategorie, n (%)		
Vollständiges Ansprechen (CR)	42 (11,7)	24 (6,6)
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	131 (36,4)	117 (32,3)
Partielles Ansprechen (PR)	109 (30,3)	118 (32,6)
Zeit bis zum Ansprechen, Monate		
Median	1,1	1,9
Dauer des Ansprechens§, Monate		
Median	20,5	15,0

*Der p-Wert basiert auf dem stratifizierten Log-Rank-Test.
†Die Hazard-Ratio basiert auf einem stratifizierten Cox-Modell (proportionales Hazard-Modell). Eine Hazard-Ratio unter 1 ist ein Indiz für den Nutzen der Ixazomib-Behandlung.
‡ORR = CR+VGPR+PR
§Basierend auf Respondern in der für das Ansprechen auswertbaren Population.

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens (PFS) in der Intent-to-Treat Population (primäre Analyse)



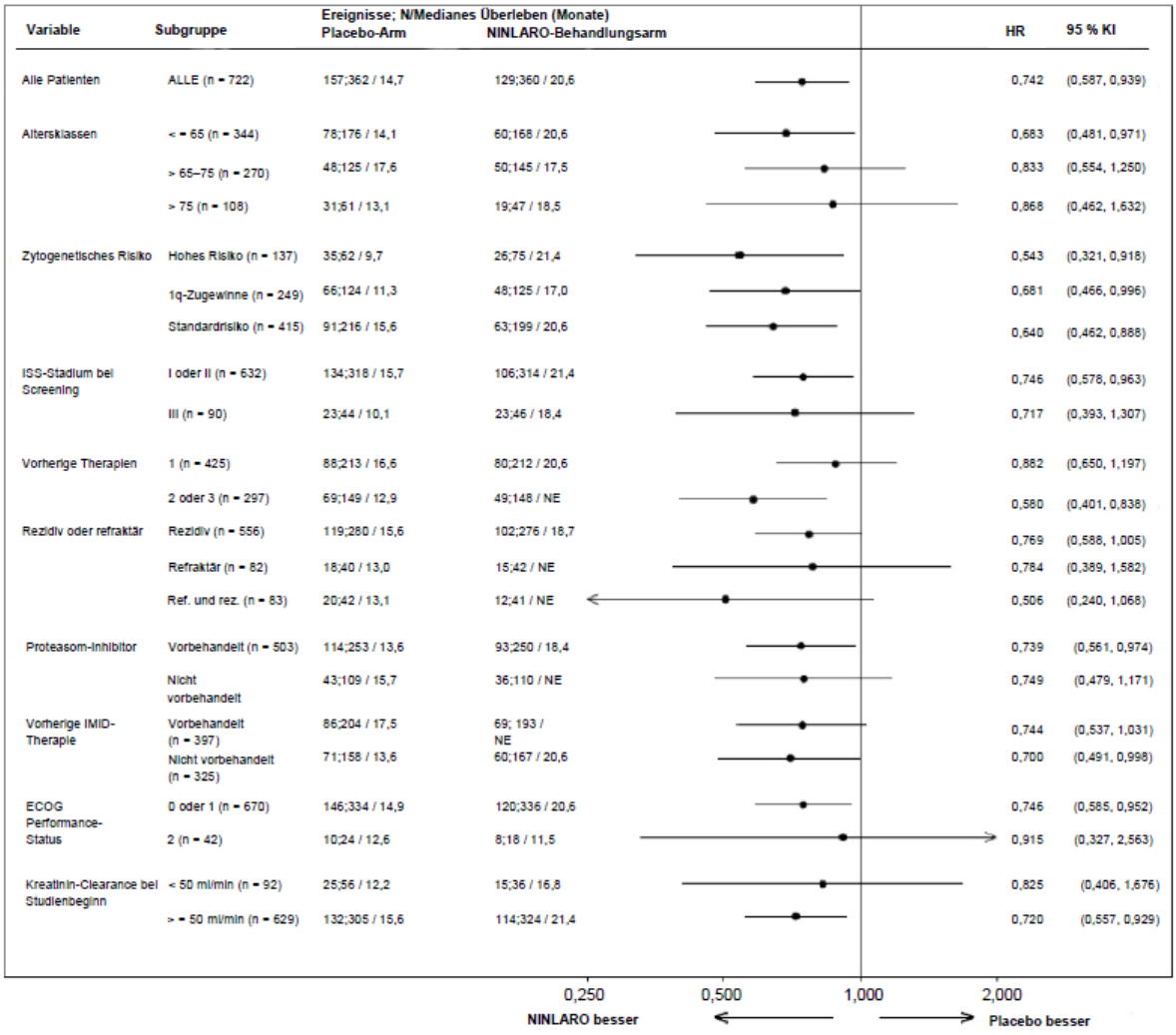
Eine zweite, nicht-inferentielle PFS-Analyse wurde mit einer medianen Nachbeobachtung von 23 Monaten durchgeführt. Bei dieser Analyse lag das ermittelte mediane PFS in der Ixazomib-Gruppe bei 20 Monaten und bei 15,9 Monaten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,82 [95 % CI (0,67; 1,0)]) in der ITT-Patientenpopulation. Bei Patienten mit einer vorangegangenen Behandlung betrug das mediane PFS 18,7 Monate in der Ixazomib-Gruppe und 17,6 Monate in der Placebo-Gruppe (HR = 0,99). Bei Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Behandlungen betrug das PFS in der Ixazomib-Gruppe 22,0 Monate und in der Placebo-Gruppe 13,0 Monate (HR = 0,62).

Bei der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von etwa 85 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben (OS) in der ITT-Population 53,6 Monate bei Patienten in der Ixazomib-Gruppe und 51,6 Monate bei Patienten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,94 [95 % CI: 0,78, 1,13; p = 0,495]). Bei Patienten mit einer vorangegangenen Behandlung betrug das mediane OS 54,3 Monate in der Ixazomib-Gruppe und 58,3 Monate in der Placebogruppe (HR = 1,02 [95 % CI: 0,80, 1,29]). Bei Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Behandlungen betrug das mediane OS 53,0 Monate bei Patienten in der Ixazomib-Gruppe und 43,0 Monate bei Patienten in der Placebo-Gruppe (HR = 0,85 [95 % CI: 0,64, 1,11]).

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie (n = 115) mit einem ähnlichen Studiendesign und Aufnahmekriterien wurde in China durchgeführt. Bei vielen der Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, war die Erkrankung mit Durie-Salmon-Stadium III (69 %) bei der Erstdiagnose fortgeschritten, die Vorgeschichte enthielt mindestens zwei Vorbehandlungen (60 %) und die Patienten waren refraktär auf Thalidomid (63 %). Bei der ersten Auswertung (mediane Dauer der Nachbeobachtung: 8 Monate und ein Median von 6 Zyklen), betrug das mediane PFS in der Ixazomib-Gruppe 6,7 Monate verglichen mit 4 Monaten in der Placebo-Gruppe (p-Wert = 0,035, HR = 0,60). Bei der abschließenden Auswertung des OS mit einer medianen Nachbeobachtung von 19,8 Monaten hatte sich das OS bei Patienten in der Ixazomib-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe verbessert [p-Wert = 0,0014, HR = 0,42, 95 % CI: 0,242, 0,726]).

Da das multiple Myelom eine heterogene Erkrankung ist, kann der Nutzen in den Subgruppen in der Phase-III-Studie (C16010) variieren (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Forest-Plot-Darstellung des progressionsfreien Überlebens in Subgruppen



In der Phase-III-Studie (C16010) hatten 10 Patienten (5 davon in jedem Behandlungsarm) bei Studienbeginn eine schwere Nierenfunktionsstörung. Von den 5 Patienten im Ixazomib-Arm zeigte ein Patient ein bestätigtes partielles Ansprechen (PR), 3 eine bestätigte stabile Erkrankung (allerdings zeigten 2 ein unbestätigtes partielles Ansprechen [PR] und einer ein unbestätigtes sehr gutes partielles Ansprechen [VGPR]). Von den 5 Patienten im Placebo-Arm zeigten 2 ein bestätigtes sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR).

Die Lebensqualität, die anhand von globalen Quality of Life-Messinstrumenten (EORTC QLQ-C30 und MY-20) ermittelt wurde, wurde während der Behandlung aufrechterhalten und war in beiden Behandlungsgruppen in der Phase-III-Studie (C16010) ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ixazomib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit multiplem Myelom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Anwendung wurde die höchste Ixazomib-Plasmakonzentration etwa eine Stunde nach der Einnahme erreicht. Die mittlere absolute orale Bioverfügbarkeit lag bei 58 %. Die AUC von Ixazomib steigt in einem Dosisbereich von 0,2 - 10,6 mg proportional an.

Bei der Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit sank die Ixazomib-AUC um 28 % verglichen mit der Anwendung morgens auf nüchternen Magen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Ixazomib ist zu 99 % an Plasmaproteine gebunden und verteilt sich mit einer Blut-Plasma-AUC-Ratio von 10 in die roten Blutkörperchen. Das Verteilungsvolumen im Steady State liegt bei 543 l.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung einer radiomarkierten Dosis wurden 70 % des gesamten Arzneimittels im Plasma Ixazomib zugeordnet. Es wird erwartet, dass die Verstoffwechselung im Wesentlichen über zahlreiche CYP-Enzyme und Non-CYP-Proteine als Clearance-Mechanismus erfolgt. Bei klinisch relevanten Ixazomib-Konzentrationen zeigen *In-vitro*-Studien unter Verwendung von humanen cDNA-exprimierten Cytochrom-P450-Isoenzymen, dass kein spezifisches CYP-Isoenzym überwiegend zur Ixazomib-Verstoffwechselung beiträgt, Non-CYP-Proteine aber zur Gesamt-Verstoffwechselung beitragen. In Konzentrationen, welche die klinisch beobachteten übersteigen, wird Ixazomib durch zahlreiche CYP-Isoformen mit geschätzten relativen Anteilen von 3A4 (42,3 %), 1A2 (26,1 %), 2B6 (16,0 %), 2C8 (6,0 %), 2D6 (4,8 %), 2C9 (4,8 %) und 2C9 (< 1 %) verstoffwechselt.

Elimination

Ixazomib weist ein multi-exponentielles Verteilungsprofil auf. Basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse betrug die systemische Clearance (CL) circa 1,86 l/h mit einer interindividuellen Variabilität von 44 %. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von Ixazomib betrug 9,5 Tage. An Tag 15 wurde bei einer wöchentlichen oralen Dosis eine zweifache Akkumulation der AUC beobachtet.

Ausscheidung

Nach der Verabreichung einer einzelnen oralen Dosis ^{14}C-Ixazomib an 5 Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung wurden 62 % der verabreichten radioaktiven Substanz über den Urin und 22 % über den Stuhl ausgeschieden. < 3,5 % unverändertes Ixazomib der verabreichten Dosis wurde im Urin nachgewiesen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit normaler Leberfunktion und bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN oder Gesamtbilirubin > 1 - 1,5 x ULN unabhängig vom AST-Wert) gibt es, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Die Pharmakokinetik von Ixazomib wurde bei Patienten mit normaler Leberfunktion bei 4 mg (n = 12), bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 2,3 mg (Gesamtbilirubin > 1,5 - 3 x ULN, n = 13) bzw. bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion bei 1,5 mg (Gesamtbilirubin > 3 x ULN, n = 18) untersucht. Die AUC des freien Wirkstoffs im Plasma war bei Patienten mit leicht oder stark eingeschränkter Leberfunktion um 27 % höher verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion und bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 30 ml/min) gibt es, basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse, keine signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik.

Die Pharmakokinetik von Ixazomib wurde bei einer Dosis von 3 mg bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min, n = 18), bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, n = 14) bzw. bei Patienten mit terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (n = 6) untersucht. Die AUC des freien Wirkstoffs im Plasma war bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion bzw. terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz um 38 % höher verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die während der Hämodialyse gemessenen Konzentrationen vor und nach Durchfluss durch das Dialysegerät waren ähnlich und weisen darauf hin, dass Ixazomib nicht dialysierbar ist (siehe Abschnitt 4.2).

Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit

Basierend auf den Ergebnissen einer pharmakokinetischen Populationsanalyse konnten keine klinisch relevanten Auswirkungen von Alter (23 - 91 Jahre), Geschlecht, Körperoberfläche (1,2 - 2,7 m^2) oder ethnischer Zugehörigkeit auf die Clearance von Ixazomib festgestellt werden. Bei asiatischen Patienten lag die mittlere AUC um 35 % höher; es gab jedoch eine Überlappung bei den AUC-Werten von Ixazomib bei kaukasischen und asiatischen Patienten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenität

Ixazomib war im Reverse-Mutationstest an Bakterien (Ames-Test) nicht mutagen sowie im Micronucleus Assay des Knochenmarks bei Mäusen nicht klastogen. Der *in-vitro*-Test zur Klastogenität in humanen peripheren Blutlymphozyten mit Ixazomib war positiv. Ein *In vivo*-COMET-Test bei Mäusen, in dem der prozentuale Anteil der Tail-DNA in Magen und Leber untersucht wurde, war jedoch negativ. Insgesamt gibt es daher keine Anhaltspunkte für ein genotoxisches Risiko bei der Anwendung von Ixazomib.

Reproduktionstoxizität und embryo-fetale Entwicklung

Ixazomib führte bei trächtigen Ratten und Kaninchen nur bei maternal-toxischen Dosen und bei einer Exposition leicht oberhalb des therapeutischen Dosisbereiches zu embryo-fetaler Toxizität. Studien zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung sowie zur prä-und postnatalen Toxizität wurden mit Ixazomib nicht durchgeführt. In Studien zur allgemeinen Toxizität wurden jedoch reproduktive Gewebe untersucht. In Studien von 6 Monaten Dauer bei Ratten und 9 Monaten Dauer bei Hunden waren keine Auswirkungen auf männliches oder weibliches reproduktives Gewebe zu erkennen, die auf eine Ixazomib-Behandlung zurückzuführen waren.

Allgemeine Toxikologie und Pharmakologie

In multi-zyklischen Toxizitätsstudien bei Ratten und Hunden mit wiederholter Verabreichung gehörten Gastrointestinaltrakt, Lymphgewebe und Nervensystem zu den wichtigsten Zielorganen. In einer 9-monatigen Studie bei Hunden (10 Zyklen) mit oraler Verabreichung und einem Behandlungsschema ähnlich dem klinischen Behandlungsschema (28-tägiger Zyklus) wurden im Allgemeinen minimale mikroskopische neuronale Effekte und nur bei Dosen von 0,2 mg/kg (4 mg/m^2) beobachtet. Mit Ausnahme der neuronalen Befunde im lumbalen Spinalganglion und der Hinterstrangbahn waren die Befunde in den Zielorganen nach dem Ende der Behandlung teilweise bis vollständig reversibel.

In einer Studie zur Verteilung im Gewebe bei Ratten nach oraler Verabreichung waren im Gehirn und Rückenmark die geringsten Konzentrationen von allen Geweben nachweisbar, was den Schluss

nahelegt, dass Ixazomib die Blut-Hirn-Schranke nur begrenzt passiert. Die Relevanz für Menschen ist jedoch unbekannt.

Präklinische Studien zur Sicherheitspharmakologie, sowohl *in vitro* (an hERG-Kanälen) als auch *in vivo* (Telemetrie bei Hunden nach einmaliger oraler Verabreichung), zeigten bei einer AUC 8-fach über der klinischen Exposition keine Auswirkungen von Ixazomib auf kardiovaskuläre oder respiratorische Funktionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

NINLARO 2,3 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Talkum

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

NINLARO 3 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Talkum

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

NINLARO 4 mg Hartkapseln

Kapselinhalt
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Talkum

Kapselhülle
Gelatine
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Drucktinte
Schellack
Propylenglycol
Kaliumhydroxid
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium/Aluminium-Blisterpackung, versiegelt in einer Blisterkarte. Die Blisterpackung enthält eine Kapsel.
In einem Umkarton befinden sich drei einzelne Blisterkarten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ixazomib ist zytotoxisch. Die Kapsel sollte erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Verpackung genommen werden. Die Kapseln dürfen nicht geöffnet oder zerbrochen werden. Ein direkter Kontakt mit dem Inhalt der Kapsel ist zu vermeiden. Für den Fall, dass die Kapsel zerbricht, sollte während der Reinigung das Aufwirbeln von Staub vermieden werden. Falls es zu einer Berührung gekommen ist, sorgfältig mit Seife und Wasser waschen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. November 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. September 2023

10. STAND DER INFORMATION

03.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.